

**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

Оглавление

	стр.
Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава.1. Обзор литературы	10
1.1. Современные сведения о патогенезе синдрома кишечной недостаточности у больных с гастродуоденальными кровотечениями.....	10
1.2. Теоретические предпосылки по обоснованию роли синдрома кишечной недостаточности в потенцировании системного эндотоксикоза у больных с гастродуоденальными кровотечениями.....	17
1.3. Современные способы диагностики и лечения синдрома кишечной недостаточности у больных гастродуоденальными кровотечениями....	21
Глава 2. Материал и методы исследования.....	31
2.1. Экспериментальные исследования.....	31
2.2. Общеклинические исследования.....	35
Глава 3. Экспериментальные исследования по изучению роли кишечника в патогенезе эндотоксикоза при желудочно-кишечных кровотечениях.....	49
3.1. Показатели эндотоксикоза в периферической венозной крови и крови отекающей от кишечника.....	49
3.2. Морфологические изменения стенки тонкой кишки.....	51
3.3. Обсуждение данных полученных в эксперименте.....	55
Глава 4. Клинические исследования по изучению роли синдрома кишечной недостаточности в патогенезе системного эндотоксикоза у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями.....	58
4.1. Клиническая картина синдрома кишечной недостаточности.....	58
4.2. Состояние моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта.....	60
4.3. Сонографическое исследование тонкой кишки.....	64
4.4. Микроскопическое исследование кала.....	65

4.5. Бактериологическое исследование кала.....	69
4.6. Исследование эндотоксикоза у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями	71
4.8. Обоснование роли кишечника в потенцировании системного эндотоксикоза при тяжелых гастродуоденальных кровотечениях.....	75
4.7. Синдром кишечной недостаточности и его связь с функциональным состоянием печени и почек у больных с гастродуоденальными кровотечениями.....	77
4.9. Диагностика и прогнозирование синдрома кишечной недостаточности	85
Глава 5. Лечение и профилактика синдрома кишечной недостаточности у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями.....	96
5.1. Лечение и профилактика синдрома кишечной недостаточности....	96
5.2. Результаты лечения и профилактики синдрома кишечной недостаточности.....	101
Заключение.....	119
Выводы.....	126
Практические рекомендации.....	128
Список литературы.....	130

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Лечение больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями (ГДК) язвенной этиологии, до сих пор является одной из сложных проблем в ургентной медицине, несмотря на принципиальные успехи, достигнутые в этом вопросе за последние десятилетия [13; 20; 53; 67; 91; 103; 126; 147; 153; 182]. 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) [60; 117; 142; 165].

Хирурги и реаниматологи, при ГДК уделяют основное внимание способам остановки кровотечения и методам компенсации кровопотери [91; 114; 126; 147]. В то же время целый каскад патологических изменений, развивающихся в организме, не принимается во внимание [19; 78; 82; 142; 153]. 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 [18; 36; 60; 128].

Некоторые авторы [85; 118; 133; 140; 192; 223], 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 [78; 116; 171, 185]. 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 [5; 7; 15; 71; 200; 215; 216]. 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

1. 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.

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

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

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

Практическая значимость

1. У больных с тяжелыми ГДК доказана роль СКН в потенцировании системного 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 изданиях 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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Современные сведения о патогенезе синдрома кишечной недостаточности у больных с гастродуоденальными кровотечениями

Основные патогенетические звенья патогенеза СКН у больных хирургического профиля, как ведущего фактора формирования и поддержания эндотоксикоза и, соответственно, как триггера СД, изложены в многочисленных публикациях, как отечественных, так и зарубежных авторов [8; 16; 17; 24; 58; 61; 72; 90; 145]. Также определены направленности его профилактики и лечения [6; 19; 45; 59; 73; 74]. Однако все рекомендации даны безотносительно к СКН развившимся вследствие кровотечений из ГДЯ. Вследствие чего понятно, что перспектива улучшения результатов лечения кишечной недостаточности у больных с тяжелыми ГДК, связывается с глубоким пониманием патогенеза данного состояния, что в будущем обеспечит возможность проведения эффективной этиопатогенетической комплексной терапии.

Ишемическое повреждение кишечной стенки

Среди всего количества патогенетических звеньев данного состояния, наиболее значимым является ишемическое повреждение кишечной стенки. [1; 12; 30; 37; 62; 89; 131; 132; 165; 217]. В патогенезе геморрагической ишемии кишечника, ведущим фактором является уменьшение перфузии стенки кишки, обусловленное централизацией кровообращения и, соответственно, спазмом сосудов питающих кишечник [35; 47; 133]. Наиболее резко ишемия выражена в слизистой оболочке кишок, поскольку происходит шунтирование крови через артерио-венозные анастомозы подслизистого слоя кишечной стенки [128; 148; 223]. Это же подтверждают исследования Thomson A.B. [205], гиповолемия приводит к шунтированию кровоснабжения подслизистого слоя кишечника, вследствие открытия артерио-венозных анастомозов и, таким образом слизистая кишечника в значительной степени исключается из циркуляции (которое прогрессирует центростремительно: от подслизисто-

го слоя к слизистому). При этом в микроциркуляторном русле стенки и брыжейки кишечника возникает скопление тромбоцитов и эритроцитов, регистрируется ДВС-синдром, обуславливающий последующую длительную гипоксию клеток кишечника, сопровождающейся поражениями внутриклеточных органит эритроцитов. К тому же особенности архитектуры микроциркуляторного русла ворсинок кишечника, делают их особенно восприимчивыми к гипоксии, по сравнению с другими различными тканями органов брюшной полости. Каждая ворсинка снабжается через одну единственную центральную артерию, которая окружена "плащом" субэпителиальных венул и капилляров, отводящих кровь от вершины ворсинки. Небольшое расстояние между этими сосудами и наличие противотока в них приводит к шунтированию кислорода в микроциркуляторном русле, особенно при снижении скорости кровотока, возникающем при геморрагической гипотензии [120; 131].

В кишечнике, как и в других внутренних органах, происходит усиление спазма интрамуральных артерий и артериол под воздействием ренин-ангиотензиновой системы [23; 47], что потенцирует гипоксию тканей стенки кишки и накопление кислых метаболитов, вызывающих расслабление прекапиллярных сфинктеров. Поскольку спазм посткапиллярных сфинктеров сохраняется, развивается застой крови в сосудах кишечной стенки, что обуславливает выход жидкости из сосудистого русла, появление сладж-феномена и образование тромбов в микроциркуляторной сети и венах подслизистого венозного сплетения, что достаточно характерно для ДВС-синдрома. [18; 47; 121; 190].

По данным В.А. Неговского и соавт. [52], у собак при выраженном шоке наблюдается констрикция резистивных сосудов органов брюшной полости (за исключением печени). Общий объем перфузии кишечника при шоке резко уменьшается сразу же после нанесения травмы. Вследствие длительного нарушения кровообращения при шоке, наиболее частой находкой на вскрытии у собак служат массивные кровоизлияния в слизистую оболочку кишеч-

ника. Инфаркты кишечника при различных видах шока были описаны А. Марстоном [47].

В условиях кишечной гипоксии в слизистой оболочке прогрессируют патологические процессы, нарушающие обмен веществ и вызывающие избыточное образование активных окислителей - пероксида водорода (H_2O_2) и гидроксильного радикала (ОН) [10; 64; 116; 140]. Избыточное содержание этих веществ в тканях стенки кишки активизирует в клетках процессы перекисного окисления липидов, белков, углеводов и нуклеиновых кислот. Значительно увеличивается сосудистая и эпителиальная проницаемость, катализируются реакции дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот, активируются процессы йодирования, хлорирования и бромирования белков. В результате этого процесса клеточные мембраны энтероцитов слизистой оболочки, покрывающие дистальную половину ворсинок тонкой кишки, становятся проницаемыми для воды, макромолекул и различных ионов, что приводит к нарастающему внутриклеточному отеку (гипергидратации) и способствует гибели клеток [60; 96; 135].

Реперфузионное повреждение кишечной стенки

D.A. Parks и D.N. Granger [127; 169] утверждают, что после устранения артериальной гипотензии, возникают дальнейшие повреждения стенки кишки, причем большие, чем при ишемии. Реперфузия ишемизированного кишечника приводит к генерированию токсичных свободных радикалов кислорода в результате взаимодействия молекулярного кислорода с гипоксантином и ксантином, возникающими в результате деградации пуринов. Эти реактивные метаболиты кислорода вызывают реперфузионные повреждения, характеризующиеся многочисленными расстройствами микроциркуляции, повреждением слизистой оболочки, отеком и набуханием эндотелиальных клеток, тромбозом капиллярного русла, что, в свою очередь, усугубляет нарушение кровотока и приводит к ослаблению барьерной функции кишечника [31; 50; 55; 77; 79; 115; 124; 132; 152; 154; 166; 211; 215]. Многие исследователи документировали бактериальную транслокацию у экспериментальных живот-

ных, вызванную длительным критическим снижением кровотока в кишечнике с последующим его быстрым восстановлением [178; 193; 202; 208; 230].

Ишемия и последующая реперфузия приводит к значительному снижению клеточного и митохондриального дыхания с последующей активацией апоптоза клеток в тканях кишечника, даже после 30 минутной неокклюзионной гипотензии [119; 150; 187; 211]. Более того, полиморфноклеточные нейтрофилы сами по себе генерируют реактивные кислородные метаболиты и напрямую взаимодействуют с эндотелиальными клетками сосудов, что ведет к микроциркуляторным нарушениям кишечника и затем к утрате барьерной функции по отношению к интралюминальным токсическим бактериальным продуктам [100; 137; 146; 224]. Активация адгезивных свойств нейтрофилов к эндотелию наблюдается при ишемии в посткапиллярных венулах и возрастает во много раз вслед за восстановлением кровообращения. Скопления нейтрофилов в капиллярах могут также приводить к их закупорке, т.е. развитию феномена "no-reflow (отсутствие восстановления кровотока)" в постишемизированной ткани кишечника [39; 43].

В свою очередь, после устранения геморрагической ишемии кишечника, в стенке кишки в результате процессов реперфузии, происходит повышение экспрессии индуцибельной NO-синтазы (оксида азота) по механизмам активации ядерных факторов транскрипции, в частности NF- κ B [139; 195]. Впоследствии усиление продукции NO приводит к повреждению кишечного эпителия за счет образования пероксинитрита, ответственного за активацию перекисного окисления липидов и образование нитротирозина [43; 175; 179; 200].

Американские ученые [123; 194], подводя итоги большого цикла исследований патогенеза ИР и ее последствий, подтвердили значительную патологическую роль нейтрофилов, эйкозаноидов, системы комплемента и неоантигенов, а также вовлечение фосфолипидов (scramblase 1) и фосфолипидных транспортеров в природе ИР-индуцированных повреждений.

По мере прогрессирования дистрофических изменений в клетках кишечной стенки в результате ИР, снижается содержание макроэргических фосфатов с переориентацией синтеза энергии на пентозофосфатный цикл [4; 10; 42; 119;]. При этом патологически увеличивается содержание промежуточных продуктов тканевого метаболизма – пуринов (молочной и пировиноградной кислот, лактата) [41].

Длительная артериальная гипотензия, приводящая к нарушению потоков жидкости через интерстиций и метаболическим расстройствам в результате гипоперфузии, сопровождается чрезмерным накоплением токсичных веществ в тканях, а последующая реперфузия стимулирует вымывание токсичных метаболитов из интерстиция в кровь [4; 9; 21; 123; 162]. Этим объясняется влияние токсичных веществ, поступающих в организм из кишечника, на функцию сердца и сосудов [45; 134; 167; 172].

При тяжелых ГДК процессы реперфузии «обеспечивают»: восстановление ОЦК с выведением из гипотонии, переливание богатой кислородом эритроцитарной массы, дыхательной кислородной поддержкой (т. е. поступлением в кровоток большого количества молекулярного кислорода). Однако нередко клиницисты недостаточно осведомлены о том, что эти спасительные мероприятия требуют параллельной коррекции реперфузионных процессов.

Микробиологические факторы в патогенезе СКН

Угнетение моторной функции кишечника способствует ретроградному заселению тонкой кишки бактериальными популяциями близкими к фекальным, продукты жизнедеятельности которой чрезвычайно токсичны [20; 22; 24; 76; 212; 213]. Их экзо- и эндотоксины, ферменты агрессивности и инвазивности (как, например, плазмокоагулаза, лецитиназа, уреазы, декарбоксилаза) вызывают деградацию и инактивацию жизненно важных энзимов, денатурацию белка, что резко нарушает общий гомеостаз и приводит к интоксикации [81, 155]. Обладая цитотоксичностью, микробные токсины нарушают целостность эндотелия сосудов в первую очередь стенки кишки, снижают ак-

тивность фагоцитоза и факторов неспецифической резистентности, что способствует нарушению «барьерной» функции кишечника [56].

Согласно результатам, полученным А.П. Еськовым и соавт. [25], взаимодействие комплемента и липополисахарида бактериального эндотоксина в определенном диапазоне концентраций приводит к образованию мембрано-атакующих комплексов, способных повреждать клетки стенки кишки, при этом массивное повреждение клеток эндотелия сосудов этими комплексами приводит к возникновению ДВС-синдрома с последующей органной несостоятельностью.

Wang F. и соавт. [209] в своих исследованиях доказали большую роль изменений кишечной микрофлоры и состояния кишечного эпителия в патогенезе системного воспаления при ИР кишечника. Так, при моделировании ИР кишечника у крыс было обнаружено значительное изменение нормальной микробиоты подвздошной кишки, наблюдалось появление большого количества патогенных форм кишечной палочки и *Lachnospiraceae*, на фоне снижения популяций лактобацилл. Данные нарушения бактериальной флоры напрямую коррелировало с патологическими изменениями в клетках эпителия слизистой кишки и приводило к потенцированию системного воспаления.

Газообразующий эффект аллохтонной микрофлоры и продуктов гидролиза крови, нарушение всасывания - повышает внутрипросветное давление в тонкой кишке, что дополнительно существенно ишемизирует стенку кишки [19; 20; 24; 65]. Между степенью растяжения кишечной стенки и характером интрамурального кровотока имеется тесная связь. При уровне давления в просвете кишки выше 40 мм рт. ст. потенцируется нарушение фильтрационной функции капилляров с резким ограничением потребления кислорода тканями и нарастанием ишемии кишечной стенки. При этом нарушается целостность эндотелиального барьера для макромолекул, воды и электролитов с последующим развитием интерстициального отека; развивается внутрисосудистая агрегация лейкоцитов и тромбоцитов; происходит акти-

вация и высвобождение протеолитических и липолитических ферментов с повреждением клеточных мембран [80].

В тонкой кишке в результате селективного размножения клонов условно-патогенных бактерий, синтезирующих факторы патогенности (адгезины, цито- и энтеротоксины, антилизосимный фактор и др.) и обладающих сложными плазмидами резистентности, приводит к значительному повышению токсичности внутрикишечного содержимого [76; 80]. В свою очередь высокая токсичность продуктов жизнедеятельности условно-патогенных бактерий в высоком титре, предрасположенность вершины сосочка к гипоксической гибели и возможное нарушение защитных свойств слизистого слоя - может служить основой бактериальной транслокации во время критических состояний [208; 209].

Продукты гидролиза крови в звене патогенеза СКН

Одним из важных путей детоксикации и экскреции токсичных веществ является желудочно-кишечный тракт. Через кишечник в сутки проходит 15-19 литров ультрафильтрата плазмы крови, который экскретируется с кишечными соками и всасывается в толстой кишке [24]. Он имеет исключительное значение в выведении из организма липидов и холестерина, конечных продуктов деградации гемоглобина, продуктов брожения и гниения и в регуляции водно-электролитного обмена.

При ЖКК одну из ведущих ролей в снижении барьерных свойств кишечной стенки и детоксикационной системы организма в целом, играют скапливающиеся в больших количествах в просвете кишечника и поступающих из него во внутреннюю среду организма продукты гидролиза крови (аммиак, путресцин, кадаверин, фенол и др.) [5; 65]. Среди них, наиболее токсичные и аллергогенные - конечные продукты распада белков крови - среднемолекулярные пептиды (СМП) [5; 9; 10]. Также одна из ведущих ролей в интоксикационном процессе принадлежит аммиаку [48]. Его токсичность в значительной мере обусловлена подвижностью взаимопревращений ионизированной и неионизированной форм: $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NH}_4^+$, что вместе с высокой

растворимостью в липидных компонентах мембран делает аммиак всепроникающим, а, следовательно, способным с одной стороны, дестабилизировать мембраны к деполяризующим воздействиям, а с другой, - образовывать щелочь во всех водных пространствах. Аммиак извращает обмен аминокислот, препятствуя синтезу белка и нуклеиновых кислот. Наконец, образуя при растворении в воде катион аммония, он изменяет активную реакцию среды (то есть pH) и искажает влияния катионов (калия, натрия, кальция, магния) на неспецифические и на специфические функции клеток тканей стенки кишечника.

Несмотря на достаточно глубокое понимание негативного воздействия продуктов гидролиза крови излившейся в просвет кишечника на гомеостаз организма в целом, вопросы профилактики и лечения данной «составляющей» ЖКК, продолжают требовать дальнейшего кропотливого изучения.

1.2. Теоретические предпосылки по обоснованию роли синдрома кишечной недостаточности в потенцировании эндотоксикоза у больных с гастродуоденальными кровотечениями

Клиническими и экспериментальными исследованиями установлено, что острая массивная кровопотеря вызывает тяжелые нарушения функций жизненно важных органов и систем [18; 20; 57; 172; 229], и в первую очередь в патологический процесс вовлекается кишечник, как шоковый орган [191; 171; 192; 220]. Однако характер влияния морфофункциональных нарушений кишечника на потенцирование системного эндотоксикоза у больных с острыми ГДК, исследовано недостаточно.

При тяжелых ГДК, снижение объема циркулирующей крови, развитие острой перфузионной недостаточности приводят к парезу кишечника, за счет углубления регионарной циркуляторной гипоксии, являющейся главным звеном в нарушении энтероэнтерального тормозного рефлекса и обмена серотонина, повышенного выброса катехоломинов и повышения тонуса симпа-

тической нервной системы [41; 60; 174]. Эти изменения, нарушают деятельность интрамурального нервного аппарата, в результате чего утрачивается способность передачи импульсов. Последующие глубокие внутриклеточные метаболические и электролитные нарушения приводят к неспособности гладкомышечных клеток к восприятию импульсов на сокращение [163].

Другим патогенетическим звеном развивающегося паралича кишечника при ГДК является энзиматический гипоэргоз (нарушение градиента коллоидно-осмотического давления в кишечной стенке, прямое влияние токсинов, гипергликолиз, блок Na^+ , K^+ , -АТФазы), как следствие ишемии, обуславливающий гипofункцию энтеромиоцитов, парабактериальное торможение с последующей дегенерацией эфферентных холинэргических нейронов интрамурального нервного аппарата при сохранности адренергической иннервации [99].

Стаз кишечного содержимого и излившаяся в просвет кишки кровь способствуют к избыточной микробной колонизации тонкой кишки - состоянию повышенной концентрации в тонкой кишке бактериальных популяций, аналогичных по видовому и количественному составу микрофлоре толстой кишки [24; 59; 161; 163]. Аллохтонная микрофлора, действуя в просвете кишечника путем конкурентной метаболизации пищи и секрета кишки, и снижая, за счет непосредственного воздействия на энтероциты, всасывающую способность слизистой тонкой кишки, усугубляет метаболические расстройства, так как сразу же ведет к мальабсорбции белков, углеводов, жиров, воды, электролитов, витаминов, желчных кислот.

Прогрессирующая дистрофия эпителиоцитов слизистой за счет гипоксических циркуляторных расстройств и микробного повреждающего действия ведет к внедрению большого количества микроорганизмов в ткани кишечных ворсинок, а в дальнейшем - к проникновению их токсинов в лимфу и кровь, т.е. идет бактериальная и эндотоксиновая транслокация [129; 181]. Начинается активный процесс гуморального перемещения токсичных веществ от кишечника с током лимфы и крови по всему организму и дистанци-

онное поражение органов и тканей в зависимости от их резистентности и тропности к тем или иным метаболитам [180]. Патологический процесс из местного (кишечника) превращается в общий, появляются вторичные метаболиты, продукты измененного обмена веществ, вторичные токсины. При этом невозможно говорить о выделении какого-то одного конкретного токсического продукта, поскольку многие вещества в условиях несбалансированной саморегуляции могут приобретать свойства эндотоксинов, не являясь таковыми при нормальной жизнедеятельности организма [24; 56; 59; 61]. Процесс приобретает сложный и, независимо от причины интоксикации, универсальный характер, развиваясь аутокаталитически и утрачивая связь с начальным пусковым механизмом.

В результате изменившейся микрофлоры в тонкой кишке, образуются гидроперекиси и свободные радикалы, нарушающие функции клеток кишечной стенки, в первую очередь - рецепцию клетки по отношению к действию на нее гормонов, медиаторов, антител, субстратов, ионов, нарушают структуру биомембраны, преимущественно энтероцитов слизистой [86; 104; 107; 116; 178]. Все это ведет к повреждению сложной ферментной системы в различных отделах тонкой кишки и разрушению постэпителиального энзиматического барьера, разрушению барьерно-защитной функции тонкой кишки и как следствие – проникновению внутрикишечных токсинов, в т.ч. бактериальных, в порталный кровоток и кишечный лимфатический коллектор [116; 130].

Бактериальные токсины проникают через поврежденную слизистую кишечника и по мере увеличения концентрации в кровяном русле усиливают выброс кахексина и других медиаторов, усиливают активацию системы комплемента и факторов свертывания крови, что зачастую сопровождается развитием ДВС-синдрома и эндотоксиновым шоком [138]. Микробные экзо- и эндотоксины, ферменты агрессивности и инвазивности (как, например, плазмокоагулаза, лецитиназа, уреаза, декарбоксилаза) вызывают деградацию и

инактивацию жизненно важных энзимов, денатурацию белка, что резко нарушает общий гомеостаз и приводит к интоксикации [216].

В излившейся в просвет кишки крови, быстро наступают процессы ферментативного гидролиза, которые приводят к избыточному накоплению фенолов, индолов, меркаптанов, аммиака, полиаминов, СМП, биоактивных кишечных пептидов, которые при нарушенной барьерной функции кишечника свободно проникают в кровотока – и лимфоток [5; 9; 20; 91; 126].

В целом, проведенный анализ данных литературы, посвященных кишечной недостаточности в постгеморрагическом периоде, ввиду своей разнородности не дает полного представления о механизмах потенцирования эндотоксикоза продуктами перекисного окисления липидов (ППОЛ) и СМП, сроков их выхода в сосудистое русло в постгеморрагическом периоде, степени повреждающего действия на основные органы функциональной детоксикации (печень и почки).

Таким образом, ГДК, особенно тяжелых степеней, оказывают значительное влияние на весь организм. В патологическую цепочку включаются все пять органов функциональной детоксикации (печень, почки, легкие, кожа, кишечник), из которых первые четыре активно проводят коррекцию гомеостаза, а кишечник, напротив, значительно его ухудшает, так как сам становится мощным источником эндотоксемии. Усугубление интоксикации быстро приводит к истощению способности основных органов детоксикации (печени и почек) трансформировать, нейтрализовать и элиминировать токсические субстанции, т.е. развитию их дисфункции. Однако эта концепция до настоящего времени остается недостаточно изученной.

1.3. Современные способы диагностики и лечения синдрома кишечной недостаточности у больных гастродуоденальными кровотечениями

Диагностика синдрома кишечной недостаточности

По данным мировой литературы в настоящее время диагностический спектр СКН, связанный с ишемией кишечника, представлен 3-мя направлениями: маркеры выявляемые при биохимических исследованиях крови, изучение миоэлектрической активности кишечника и лучевыми исследованиями (сонография и рентгенография).

В клинических исследованиях D. Kocsis и соавт. [144] обнаружили, что цитозольный белок находящийся в энтероцитах, может служить маркером их повреждения при острой и хронической ишемии кишечника. При клеточной гипоксии цитозольный белок находящийся в энтероцитах, под воздействием кишечных жирных кислот, высвобождается в кровоток, проходит через фильтр клубочков почек и легко выявляется в моче.

Некоторые исследователи [88; 207] утверждают, что в случаях возникновения кишечной ишемии, резко повышается (выше 3 ммоль/л) уровень L-лактата (молочная кислота), что можно использовать для ее ранней диагностики. Другие клиницисты [105; 158] предлагают в качестве независимого предиктора ишемии кишечника использовать показатели прокальцитонина, его увеличение в крови более 9 нг/мл свидетельствует о критической ишемии кишечной стенки.

В исследованиях на мышах, R.G. Khadaroo и соавт. [141] и G. Thuijls [203] доказали, что повышение концентрации в плазме крови кишечных альфа-дефенсинов и кишечной жирной кислоты связывающий белок (I-FABP), напрямую связано с ишемическими поражениями стенки кишки. В свою очередь N. Evennett и соавт. [109; 112] предложили, использовать новый серологический маркер повреждения мышечного слоя кишечника, вызванного

ИР, а именно появление в плазме крови актина гладких мышц, который выделяется из миоцитов после их гибели, связанной с тяжелой гипоксией.

R. Sakmaz и соавт. [95] отмечают, что уже через 15 минут после пережатия верхней брыжеечной артерии у крыс значительно ($p=0,001$) увеличивается в плазме крови уровень диаминоксидазы (фермент класса оксидоредуктаз), а цитруллина (α -аминокислота), напротив, снижается ($p=0,001$).

Швейцарские ученые [113] предлагают использовать в качестве биомаркеров кишечной ишемии – метаболомики. При экспериментальной ишемии кишки, значительно (в 2-4 раза) увеличивается концентрация в крови неорганического фосфата, мочевины и треозо-нуклеиновой кислоты, а уровень стеариновой кислоты, арабинозы, ксилозы, глюкозы и рибозы, напротив, снижается в 1,4-2,2 раза.

R.J. Strand-Amundsen. и соавт. [196] предлагают характеризовать начало и степень ишемического повреждения тонкой кишки с помощью импеданс спектроскопии, которая используется для измерения изменений электрических параметров (электропроводимых свойств) при ишемии стенки кишки (аппарат Solartron 1260). В эксперименте на свиньях, изменения тангенса (диэлектрический параметр), коррелирует с началом и продолжительностью ишемии. Также обнаружены возможности мониторинга тангенса для прогнозирования степени ишемического повреждения стенки кишки.

Чувствительными для диагностики СКН, В.С. Савельев и соавт. [61], считают данные регистрации периферической электрической активности ЖКТ (электрогастроэнтерограф), из которых ведущими показателями являются: уменьшение суммарной мощности базальной электрической активности кишечника за счет проксимальных отделов; разбалансировка водителей ритма желудка, двенадцатиперстной и тощей кишок; критическое снижение показателя отношения электрической активности вышележащего отдела ЖКТ к нижележащему.

К одним из информативных неинвазивных способов диагностики СКН, Б.Р. Гельфанд и соавт. [19] относят ультразвуковое исследование тонкой

кишки, где эхо-признаками нарушения ее морфофункционального состояния считают: увеличение диаметра свыше 30 мм, толщина стенки кишки свыше 4 мм, парез и внутрипросветное депонирование газа и жидкости.

Для верификации СКН широко применяется обзорная рентгенография органов брюшной полости, основанная на выявлении отдельных рентгенологических признаков присущих дисфункции тонкой кишки [69]. На рентгенограммах отмечается выраженное вздутие петель тонкой кишки, скопление жидкости в просвете тонкой кишки (определяют по наличию большого количества горизонтальных уровней на рентгенограмме). Газ обнаруживают в разных отделах толстой кишки, жидкость визуализируют в латеральных каналах и между кишечными петлями. Кишечные петли начинают контурировать. Компьютерная томография - высокочувствительный метод исследования, позволяющий получить разностороннюю информацию о состоянии ЖКТ и забрюшинного пространства. Применяется исключительно в экспертных случаях диагностики СКН (сомнительные данные обзорной рентгенографии, УЗИ, особенно при подозрении на опухоли ЖКТ и забрюшинного пространства) [69]. Зондовая энтерография, сцинтиграфия желудка и тонкой кишки и, импеданс спектроскопия для диагностики СКН используется не часто и только в специализированных отделениях [59].

Лечение синдрома кишечной недостаточности

По результатам экспериментальных и клинических исследований, комплекс лечения СКН, строится на первоочередной коррекции нарушений в стенке кишечника связанных с ИР [2; 19; 29; 222; 225] и скорейшем выведении излившейся в просвет кишечника крови [5; 9; 85].

Коррекция окислительного стресса

Геморрагический шок, моделируемый на крысах, приводит к ишемическому повреждению кишечника [159; 228]. Дальнейшие исследования в этом направлении показали [185], что введение лептина (пептидный гормон, коррелирующий многочисленные нейроэндокринные реакции организма)

уменьшает негативные последствия ИР, за счет увеличения выработки в стенке кишки оксида азота (NO), уменьшения в ней уровня малонового диальдегида (МДА) - промежуточного продукта перекисного окисления липидов, улучшения кровотока в слизистой оболочке и ингибирования инфильтрации ее полиморфонуклеарными лейкоцитами.

Другие исследователи [149], также в эксперименте, обнаружили, что введение рекомбинантного адипонектина (гормон - регулирует энергетический гомеостаз) снижает производство провоспалительных цитокинов (интерлейкинов) - IL-6, IL-1, факторов некроза опухоли - TNF- α и beta; уменьшает уровень МДА за счет увеличения выработки антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы. Это снизило апоптоз клеток слизистой кишечника и системный воспалительный ответ. Аналогичный эффект при моделировании ИР, получили Z. Zhang и соавт. [227] после введения остхола (7-метокси-8-изопентил-кумарин, содержится в плодах растений из семейства зонтичных - пастернак, амми большая и др.).

В эксперименте на крысах, китайские ученые [214] показали, что после 45 мин ишемии в бассейне *a. mesenterica sup.* с последующей 24 часовой реперфузией, наблюдались тяжелые повреждения ворсин слизистой оболочки кишечника. Предварительное введение 2 мг/кг препарата монтелукаста, относящегося к классу селективных блокаторов лейкотриеновых рецепторов, значительно снижает в плазме уровень IL-6 и TNF- α , эффективно устраняет спазм гладкой мускулатуры сосудов, замедляет процессы миграции в ткань стенки кишки макрофагов и эозинофилов с последующим уменьшением системного воспалительного ответа у крыс.

Ряд исследователей [201] сравнивали потенциал защитного эффекта thymoquinone (фитохимического соединения, содержащегося в растении *Nigella sativa*) и мелатонина (основной гормон эпифиза) на оксидативный стресс в ткани кишечной стенки у крыс, индуцированный ИР. После моделирования 60-120 мин ишемии в группе крыс, которым вводили thymoquinone и мелатонин, по сравнению с контрольными группами, отмечалось повыше-

ние активности СОД и глутатионпероксидазы, с уменьшением МДА и апоптоза клеток слизистой кишечника.

Z.Y. Qian и соавт. [176] в своих клинических исследованиях обнаружили положительный эффект улинастатина (поливалентный ингибитор протеазы серины типа Кунитца) на патологические процессы в кишечной стенке обусловленные ее ишемией. До операции, введение улинастатина в дозе 10 000 ЕД/кг/час, ингибирует производство $\text{TNF-}\alpha$, ослабляет повышение высвобождения нейтрофилов эластазы, ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, TNF, NO, PAF. Он способствует микроперфузии в стенке кишки за счет снижения коагуляционных свойств крови и повышения фибринолиза, имеет свойство сокращать выработку свободных кислородных радикалов.

Значительное уменьшение повреждения кишечной стенки связанной с ИР, отдельные авторы [83] доказывают применением антиоксидантов. Так, использование в эксперименте на крысах витамина С (500 мг/кг), по сравнению с контрольной группой, существенно уменьшало эрозии ворсинок, кровоизлияниями в слизистую и инфильтрацию лейкоцитами, также наблюдалось достоверное снижение МДА и значительное увеличение восстановленных антиоксидантов - глутатиона и глутатион-S-трансферазы. L. Ma и соавт. [156] показали, что геморрагическая гипотензия индуцирует трансформацию эпителиально-дендритных клеток в крысиных эпителиальных клетках слизистой кишечника. Витамин С, поддерживает активность гликоген-синтазы, ослабляет подавление Е-кадгерина (мембранный белок), вызванного гипоксией, и в конечном счете, увеличивает экспрессию дендритных клеток (иммунных), в т.ч. за счет снижения концентрации $\text{TNF-}\alpha$ и IL-6.

Похожий эффект, на моделях с животными, получен при применении экзогенного антиоксидантного фермента пероксиредоксина 6, который контролирует уровень цитокин-индуцированных пероксидов у человека [125]. Наблюдалось значительная активация СОД и глутатионпероксидазы и меньшее разрушение эпителия слизистой.

Многие авторы [136; 168], после 1 часовой ишемии на уровне верхней брыжеечной артерии, отметили значительное снижение уровня маркеров окислительного стресса после внутрибрюшинного введения крысам озона (25 мкг/кг) и растительного флавоноида - нарингина (80 мг/кг). При гистологическом исследовании, слизистая кишечника в этой группе животных, была повреждена существенно меньше, чем в контрольной группе.

Ряд ученых [102; 186] в своих исследованиях отмечают, что введение ремифентанила (синтетический анальгетик, производное 4-аминопиперидина) защищает стенку кишки от реперфузионных повреждений, за счет значительного увеличения карбахолин-индуцированной сократительной реакции, уменьшения процессов ПОЛ и нейтрофильной инфильтрации кишечной стенки. С похожим эффектом, регуляции ПОЛ при ИР, Н. Polat и соавт. [173] отмечали введение 80 мг/кг лигастразина (препарат эндотелий-независимого вазорелаксирующего действия).

При ИР в поражении кишечника особую патологическую роль играет анафилатоксин - фрагмент активированного компонента C5a. В своих экспериментальных исследованиях, E. Tuboly и соавт. [206] доказывают, что введение пептида AcPepA, ингибирует C5a, что обуславливает снижение индукции воспалительных клеток в сосудах стенки кишки (полиморфно-ядерных лейкоцитов и CD204-позитивных макрофагов), потенцирует пролиферацию эпителиальных клеток слизистого слоя кишечника и предотвращает их дальнейшее повреждение.

Некоторые исследователи [94; 226] определили выраженное защитное действие дексмедетомидина (высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов, 50 мкг) на структурную целостность стенки кишечника при ИР у крыс. Это обеспечивалось увеличением антиоксидантной активности ферментов и блокированием экспрессии белков приводящих к нарушению полярности эпителиальных клеток (MCP7, PAR2, P-JAK, P-STAT1, P-STAT3), а особенно каспазы-3 (фермент, индуцирующий процессы апоптоза и характеризующийся наибольшей гомологией с летальным геном).

Y. Qiao и соавт. [177] исследовали в эксперименте на крысах влияние бутирата (ферментированного из непереваренной клетчатки кишечной микрофлорой) на кишечную стенку в условиях 45 минутной ишемии и последующей 6-72 часовой реперфузии. Результаты показали, что введение бутирата заметно снижало уровень воспалительных факторов и лейкоцитарную инфильтрацию кишечной стенки, позволяло сохранять структуру кишечного барьера за счет повышения экспрессии адапторных белков плотных соединений (ZO-1, ZO-2) и снижало транслокацию эндотоксинов из просвета кишки.

Ученые патофизиологи из Бразилии [101] обнаружили, что введение крысе 4 мл/кг массы тела 7,5% гипертонического раствора NaCl, сразу перед реперфузией, позволило уверенно поддерживать внутрисосудистый объем жидкости, уменьшить окислительный стресс и синтез маркеров воспаления, за счет снижения уровня МДА, миелопероксидазы, интерлейкина-6 и интерлейкина-10 в тканях печени, почек и легких.

В последнее время многие клиницисты, в случаях тяжелых ЖКК, рекомендуют в качестве антиоксиданта использовать аллопуринол [160; 184]. После введения, аллопуринол окисляется до своего активного метаболита оксипуринола, структурного аналога гипоксантина, который обладает способностью угнетать активность ксантиноксидазы. Аллопуринол препятствует развитию повреждений слизистой и нарушений микроциркуляции при мезентериальной реперфузии («окислительный стресс» на фоне гипероксии - активация процессов перекисного окисления липидов). Предварительное введение аллопуринола снижает лейкоцитарную адгезию и процессы миграции после реперфузии.

Коррекция метаболических нарушений и регенерации

Многие авторы [19; 86; 87; 98; 111; 122; 160; 170], при СКН рекомендуют применять, основные компоненты, восстанавливающие структуру слизистой оболочки ЖКТ, к которым относятся аминокислоты: *глутамин* (незаменимый субстрат для синтеза белков и нуклеотидов и важный энергетический субстрат для энтероцитов слизистой, предотвращает развитие атрофии

кишечника, снижает частоту транслокаций бактерий и эндотоксинов, стимулирует моторику) и **аргинин** (приводит к увеличению пролиферации лимфоцитов, усилению продукции лимфоцитами интерлейкина-2, активизации клеточного иммунитета) [197; 204]. Также полиненасыщенные жирные кислоты: **омега₃** и **омега₆**, которые являются важным фактором, препятствующим кишечной транслокации бактерий и попаданию эндотоксинов в кровяное русло, в органы и ткани, за счет ранней стимуляции кишечной иммунной активности.

Израильскими учеными [198] доказано положительное влияние таурина (серосодержащая аминокислота, которая участвует в стабилизации мембран клеток, антиокислительных и иммуномодуляторных функциях) на восстановление кишечных функций после экспериментальной ИР у крыс. Введение 250 мг/кг таурина, заметно сказывалось на увеличении массы слизистой оболочки тощей и подвздошной кишок, за счет увеличения высоты ворсинок, также, при этом достоверно снижался апоптотический показатель клеток в слизистой.

Некоторые авторы [93] при экспериментальной ИР (крысы), обнаружили положительное влияние декспантенола (витамин группы В - производное пантотеновой кислоты) на кишечную стенку и функции кишки в целом. Декспантенол (500 мг/кг, в/м) переходит в организме в пантотеновую кислоту и участвует в процессах ацетилирования. Ацетилхолин, как нейромедиаторный трансмиссив парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, достоверно увеличивает секреторную и кинетическую функции кишечника, по сравнению с контрольной группой. Оказывает регенерирующее, метаболическое, антиоксидантное и противовоспалительное действие.

Группой ученых [92; 157; 164; 183] было доказано положительное действие пентоксифиллина и простагландина Е1 на тонкий кишечник у крыс, после ИР. Иммуногистохимические результаты продемонстрировали достоверное увеличение анти-FAS лиганда (фактор некроза) в клетках эпителия слизистой кишечника и соответственно количества апоптотических клеток

после реперфузии, что позволяет этим клеткам быстро возобновлять эпителиальную выстилку.

На фоне геморрагического шока [97; 108; 110], особенно во время реперфузии, слизистый слой кишечника разрушается под воздействием панкреатических ферментов (трипсина и т.п.). В эксперименте, транексамовая кислота, ингибируя эти ферменты, защищает эпителий слизистой кишечника от массивного апоптоза.

J.J. Dalle Lussa и соавт. [106], проведя опыты на свиньях, установили, что после изобарного кровоизлияния и поддержания АД на цифрах 35 мм рт. ст. в течение 20 минут, значительно повышается уровень комплемента в тканях стенки кишки. Однако после болюсного введения белка DAF (компонент регуляторный белок), ингибируются конвертазы классического и альтернативного путей активации комплемента, блокируется формирование мембраноатакующего комплекса и уже на 200 минуте снижается апоптоз клеток слизистой кишечника.

На большом экспериментальном материале [210], было доказано, что введение per os бифидобактерий (в объеме 10⁹ колониеобразующих единиц/г), сразу после начала реперфузии и в дальнейшем в течение 2-х недель, обуславливало снижение провоспалительного цитокина релиз, уровня эндотоксикоза, апоптоза кишечных эпителиальных клеток. Наблюдалось увеличение концентрации SCFA (короткоцепочечных жирных кислот), в результате чего в короткие сроки восстанавливалась микрофлора и целостность слизистых оболочек кишечника и укреплялась функция кишечного «барьера».

При массивных ЖКК с целью удаления токсичных продуктов гидролиза крови (аммиак, путресцин, кадаверин, фенол и др.), ряд клиницистов [5; 9; 19] предлагают устанавливать микрозонд в тощую кишку и перед введением нутриентов вводить 1,5-2,5 литра кристаллоидов, в некоторых случаях с препаратом «Фортранс». Авторы утверждают, что раннее очищение кишечника от токсичной гемолизированной крови, обеспечивает сокращение сроков восстановления моторно-эвакуаторной функции, повышение эффективно-

сти нутритивной поддержки, метаболических нарушений в стенке кишки, профилактику осложнений и летальности.

При СКН происходит замена резидентной микрофлоры в тонкой кишке на популяции близкие к фекальным, продукты жизнедеятельности которой чрезвычайно токсичны, вследствие чего важным разделом в лечении кишечной недостаточности, является нормализация микробиоценоза в кишечнике: пробиотики – микробы (бифиформ, линекс, хилак-форте, бифидумбактерин, лактобактерин, аципол и др.), пребиотики – пища для микробов (пектин, лактусан, прелакс, лактофильтрум и др.) [22; 189].

Особое значение в лечении СКН имеет своевременное назначение синтетического соматостатина (сандостатин, октреотид и др.). Препараты не только эффективны в лечении панкреатита, желудочно-кишечных кровотечений и свищей, но и являются системным энтеропротектором и адаптогеном пищеварительной системы. Место соматостатина в лечении СКН [199; 218] определяется его основными фармакодинамическими свойствами, которые включают: подавление секреции кислоты и пепсина в желудке; подавление секреторной функции поджелудочной железы (профилактика панкреонекроза); подавление выброса гастроинтестинальных тканевых гормонов; снижение давления в портальной венозной системе; блокада цитокиногенеза.

В настоящее время есть много оснований полагать, что СКН при тяжелых степенях ЖКК, может являться источником потенцирования эндотоксикоза, вследствие чего служить триггером формирования полиорганной недостаточности. Однако учитывая сложный процесс формирования кишечной недостаточности при ГДК, в клинической практике до сих пор не определены способы/методы его ранней диагностики и не выработана четкая стратегия лечения СКН, также, дальнейших экспериментальных и клинических скрупулезных исследований, заслуживают вопросы его прогнозирования и профилактики.

Глава 2. Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты экспериментальных исследований на 40 крысах, а также проспективного когортного исследования 203 больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии, 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 с 2013 по 2019 годы.

Эксперименты проводились с учетом положений, рекомендованных Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанных Всемирной Организацией Здравоохранения [231]. Животных содержали в условиях сертифицированного вивария при свободном доступе к пище и воде на рационе питания, соответствующем нормативам ГОСТа. Положительное заключение на экспериментальные исследования Локального Независимого Этического Комитета Волгоградского государственного медицинского университета получено 29.09.2016 года, протокол №12- 2016.

2.1. Экспериментальные 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.

Рассчитывали объем выборки, минимально достаточного количество экспериментальных животных для обеспечения достоверности выводов исследования, по формуле F. Lopez-Jimenez и соавт. [151].

$$N = \frac{P_1(100 - P_1) + P_2(100 - P_2) \times 7,9}{(P_2 - P_1)^2}$$

N - количество экспериментальных животных, которое требуется для получения достоверности выводов;

P_1 - ожидаемое значение первичной (основной) переменной интереса для одной из сравниваемых групп эксперимента;

P_2 - ожидаемое значение первичной переменной интереса для другой группы эксперимента.

За значимый результат принято изменение величины показателя как минимум на 50% от исходного, тогда

$$N = \frac{[50(100 - 50)] + [100(100 - 100)] \times 7,9}{(100 - 50)^2} = 7,9 \approx 8.$$

Таким образом, уже 8 экспериментальных животных – минимально достаточное количество животных в группе для получения в последующем достоверности выводов.

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 полой 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 [44] и, продуктов перекисного окисления липидов (ППОЛ) – диеновых конъюгатов (первичных) [10] и малоновых диальдегидов (вторичных) [14]. Антиоксидантную активность исследовали по значениям фермента супероксиддисмутаза [38]. 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 супероксиддисмутаза [27]. 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) [54] вычисляли суммарный индекс эндотоксикоза (СИЭ) в баллах:

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

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.

Таблица 1

Средние значения показателей характеризующих выраженность эндотоксикоза и антиоксидантную активность в различных регионах венозного кровотока у интактных крыс (n=10), (Me [Q1; Q3])

Показатели	Регионы забора крови	Значения показателей
СМП, усл.ед	НПВ ВВ	0,20 [0,18; 0,21] 0,21 [0,19; 0,22] p>0.05
Диеновые конъюгаты, ммоль/л	НПВ ВВ	75,5 [69,8; 81,2] 80,5 [75,3; 85,6] p>0.05
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	НПВ ВВ	3,5 [3,1; 4,2] 3,6 [3,2; 4,1] p>0.05
Супероксиддисмутаза, мкг/мл	НПВ ВВ	23,4 [21,9; 24,1] 21,9 [20,4; 23,3] p>0.05
Оксидантно-антиоксидантное отношение, усл.ед.	НПВ ВВ	3,49 [3,24; 3,63] 3,71 [3,57; 3,95] p>0.05
СИЭ, баллы	НПВ ВВ	0 0

Примечание: НПВ – нижняя полая вена; ВВ – воротная вена

При сравнении показателей в НПВ и ВВ уровень статистической значимости различий вычислен по критерию Манна–Уитни

Изготовление микропрепаратов тонкой кишки и гистологические исследования проводили по общепринятым методикам, фрагмент тонкого кишечника фиксировали в течение 24 часов в растворе формалина, затем заливали в парафин [63]. На ротаторном микротоме изготавливали срезы толщиной

от 3 до 5 мкм., которые окрашивали гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$. Морфометрическое исследование проводили при помощи компьютерного комплекса «Видеотест-Морфо» (РФ).

Для большей информативности структурных изменений также по модульной формуле (1) проводилась балльная суммарная оценка морфометрических нарушений [54]. I степень морфометрических нарушений соответствовала 0,7-2,1 баллам; II степень - 2,2-7,7 баллам; III степень $> 7,8$ баллов. Морфологические исследования проводились на кафедре биологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ, д.м.н., доцентом, зав. кафедрой биологии, старшим научным сотрудником лаборатории «Морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза» ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр» Снигуром Г.Л.

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).

2.2. Общеклинические исследования

Проспективное когортное исследование, в периоде с 2013 по 2019 год, проведено у 203 больных с острыми кровотечениями из гастродуоденальных язв (ГДЯ).

Критерии включения в клиническое исследование:

- 1 - наличие кровотечения или состоявшееся кровотечение из ГДЯ;
- 2 - гемостаз достигнут или проведена профилактика рецидива состоявшегося кровотечения эндоскопическим инъекционным способом (этоксиклерол, адреналин).

Критерии исключения из клинического исследования:

- 1 - больные с острыми язвами (стрессовые язвы и язвы Кушинга);
- 2 - пациенты с гемостазом достигнутым оперативным способом;

3 - больные с сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких и циррозом печени (функциональный класс В-С по Чайлду-Пью);

4 - пациенты с хроническими заболеваниями кишечника (дисбактериоз III-IV ст. /при наличии документа: выписка из медицинского учреждения, заключение специалиста/, колит, болезнь Крона, оперированный кишечник: резекция тонкой и/или толстой кишки);

5 - больные старше 75 лет.

В работе использовали классификацию тяжести кровотечения по Гостичеву В.К. и Евсееву М.А. (2008) [20]. Классификация основана как на клинических критериях (уровень сознания, признаки периферической дисциркуляции, АД, ЧСС, ЧДД, ортостатическая гипотензия, диурез), так и на основополагающих показателях картины красной крови - величин гемоглобина и гематокрита. Классификация различает 4 степени тяжести острой кровопотери:

I степень (легкая кровопотеря) - характерные клинические симптомы отсутствуют, возможна ортостатическая тахикардия, уровень гемоглобина выше 100 г/л, гематокрит не менее 40%. Дефицит ОЦК до 15%.

II степень (кровопотеря средней тяжести) - ортостатическая гипотензия со снижением АД более чем на 15 мм рт. ст. и ортостатическая тахикардия с увеличением ЧСС более чем на 20 в минуту, уровень гемоглобина в пределах 80-100 г/л, гематокрит в пределах 30-40%. Дефицит ОЦК 15-25%.

III степень (тяжелая кровопотеря) - признаки периферической дисциркуляции (дистальные отделы конечностей холодные на ощупь, выраженная бледность кожи и слизистых оболочек), гипотензия (АД 80-100 мм рт. ст.), тахикардия (ЧСС более 100 в минуту), тахипноэ (ЧДД более 25 в минуту), явления ортостатического коллапса, диурез снижен (менее 20 мл/ч), уровень гемоглобина в пределах 60-80 г/л, гематокрит в пределах 20-30%. Дефицит ОЦК 25-35%.

IV степень (кровопотеря крайней тяжести) - нарушение сознания, глубокая гипотензия (АД менее 80 мм рт. ст.), выраженные тахикардия (ЧСС более 120 в минуту) и тахипноэ (ЧДД более 30 в минуту), признаки периферической дис-

циркуляции, анурия; уровень гемоглобина ниже 60 г/л, гематокрита - 20%. Дефицит ОЦК больше 35%.

На основании данных исследований 129 (129/203 – 63,5%) пациентов с кровотечениями из ГДЯ, проведенных с 2013 по 2016 год, были установлены клинико-лабораторно-инструментальные критерии развития СКН, частота и предикторы его формирования, определены место СКН в патогенезе эндотоксикоза и связь с дисфункцией печени и почек.

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. 2).

Таблица 2

Частота развития СКН у больных с кровотечениями из ГДЯ

Степень тяжести кровопотери	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%)

СКН был обнаружен 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.

Летальности среди 57 (44,2%) больных с I и II ст. тяжести кровотечения - не было. Из 72(56%) пациентов с III-IV ст. тяжести кровотечения (группа сравнения) - умерло 15(20,8%) человек. Причем из 64 больных с III ст. тяжести кровотечения умерло 11(17,2%), а из 8 с IV ст. тяжести – 6(75%). Причиной смерти у 10(67%) больных из 15, служила постгеморрагическая анемия и связанная с ней ПОН, у 2(13%) – острый инфаркт миокарда, у 1(7%) ишемический инсульт и у 2(13%) рецидив кровотечения. 13(87%) из 15 умерших были людьми пожилого возраста.

Основную группу представляли 74 больных, также с тяжелыми степенями кровотечения из ГДЯ, у которых в период с 2016 по 2019 года, на фоне стандартной терапии были параллельно проведены лечебно-профилактические мероприятия СКН.

Для корректного сравнения непосредственных результатов исследования необходимо подтвердить равенство групп по основным факторам, которые могли бы влиять на исходы заболевания: ст. тяжести кровотечения, локализация язвы, пол, возраст, время обращения за медицинской помощью.

В исследуемых группах не выявлено статистических различий по количеству больных и распределения их по ст. тяжести кровотечения (табл.3).

Таблица 3

Количество больных в группе сравнения и основной группе и их распределение по степени тяжести кровотечения

Степень тяжести кровотечения	Группа сравнения (n=72)	Основная группа (n=74)
III ст. тяжести (тяжелая)	64(88,9%)	68(91%)
IV ст. тяжести (крайне тяжелая)	8(11,1%)	6(9%)

В группе сравнения из 8 пациентов с IV ст. тяжести кровопотери, 3 были без определенного места жительства и 5 являлись хроническими алкоголиками (по признанию самих больных и их родственников). В основной группе из 6 больных с IV ст. тяжести кровопотери, 2 были без определенного места жительства и 4 хронические алкоголики.

Разделение больных с тяжелыми кровотечениями из ГДЯ по локализации язв, полу и возрасту представлено в таблице 4.

Как видно из таблицы 4 в группе сравнения и основной группе не выявлено статистических различий по количеству больных и распределения их по ст. тяжести кровотечения, варьированию по локализации язв, половых и возрастных различий. Следует отметить, что мы не встретили кровотечения тяжелой степени у молодых людей возрастом до 30 лет. Средний возраст па

Таблица 4

Разделение по локализации язв, полу и возрасту больных с тяжелыми кровотечениями из ГДЯ

Диагноз	Пол	Возраст					Итого
		До 30	31–40	41–50	51–60	61–75	
Группа сравнения (n=72)							
1. ЯБДПК	мужчины	-	9	21	8	8	46(80,7%)
	женщины	-	1	2	4	4	11(19,3%)
Всего		-	10	23	12	12	57 (57/72-79%)
2. ЯБЖ	мужчины	-	2	4	2	4	12(80%)
	женщины	-	1	1	1	-	3(20%)
Всего		-	3	5	3	4	15 (15/72-21%)
Основная группа (n=74)							
1. ЯБДПК	мужчины	-	10	13	15	9	47(84%)
	женщины	-	1	1	2	5	9(16%)
Всего		-	11	14	17	14	56 (56/74-76%)
2. ЯБЖ	мужчины	-	4	6	3	2	15(83,3%)
	женщины	-	1	1	1	-	3(16,7%)
Всего		-	5	7	4	2	18 (18/74-24%)

циентов из группы сравнения составил $51,3 \pm 5,7$ год, в основной группе - $52,6 \pm 6,2$ года.

Большинство пациентов из группы сравнения - 56(77,8%) из 72, как и из основной группы - 58(78,4%) из 74, составляли люди трудоспособного возраста, что отражает экономическую значимость этой проблемы.

Характер сопутствующих заболеваний и варианты эндоскопического гемостаза у больных из группы сравнения и основной группы представлены в таблицах 5 и 6.

В группе сравнения два сопутствующих заболевания встретились одновременно у одного больного в 14(19,4%) случаях, в основной группе два заболевания у 18(24%) пациентов, поэтому в таблице абсолютные цифры больных с сопутствующей патологией превышают общее количество исследуемых пациентов, но для объективной оценке сопутствующей патологии ее проценты выведены из общего количества исследуемых больных.

Таблица 5

Характер сопутствующей патологии у больных с тяжелыми кровотечениями из ГДЯ в исследуемых группах

Сопутствующая патология	Количество больных	
	Группа сравнения (n-72)	Основная группа (n-74)
Хронические заболевания сердца (ИБС, нарушения ритма)	12(17%)	14(19%)
Желчно-каменная болезнь	8(11%)	11(15%)
Гипертоническая болезнь	21(29%)	23(31%)
Ожирение	6(8%)	8(11%)
Сахарный диабет	5(7%)	5(6%)
Хронический пиелонефрит	6(8%)	7(9%)

Таблица 6

Способ эндоскопического гемостаза у больных с тяжелыми кровотечениями из ГДЯ в группе сравнения и основной группе

Характер гемостаза	Классификация по Forrest J.A.N. (1974)	Группа сравнения (n-72)		Основная группа (n-74)	
		ЯБДПК (n-57)	ЯБЖ (n-15)	ЯБДПК (n-56)	ЯБЖ (n-18)
Эндоскопическое субмукозное обкалывание этоксисклеролом	I a-b II a-b	22(38%)	6(40%)	19(34%)	7(39%)
Эндоскопическое субмукозное обкалывание с адреналином	I a-b II a-b	35(62%)	9(60%)	37(66%)	11(61%)

Примечание: 1. локализация всех язв желудка была в кислотопродуцирующей зоне;
2. повторная лечебно-диагностическая ФГДС, связанная с рецидивом кровотечения потребовалась в группе сравнения - 8(14%) больным с ЯБДПК и 2(13%) с ЯБЖ; в основной группе – 10(18%) больным с ЯБДПК и 3(17%) с ЯБЖ.

Более детального технического анализа эндоскопического гемостаза в нашей работе мы не приводим, т.к. для решения задач поставленных в диссертации, он не актуален.

Большая часть больных из группы сравнения 48 (48/72 - 72%) и основной группы 53 (53/74 - 67%) обращалась за медицинской помощью в период от 14 до 20 часов с момента появления клинической картины ГДК (рис.1).

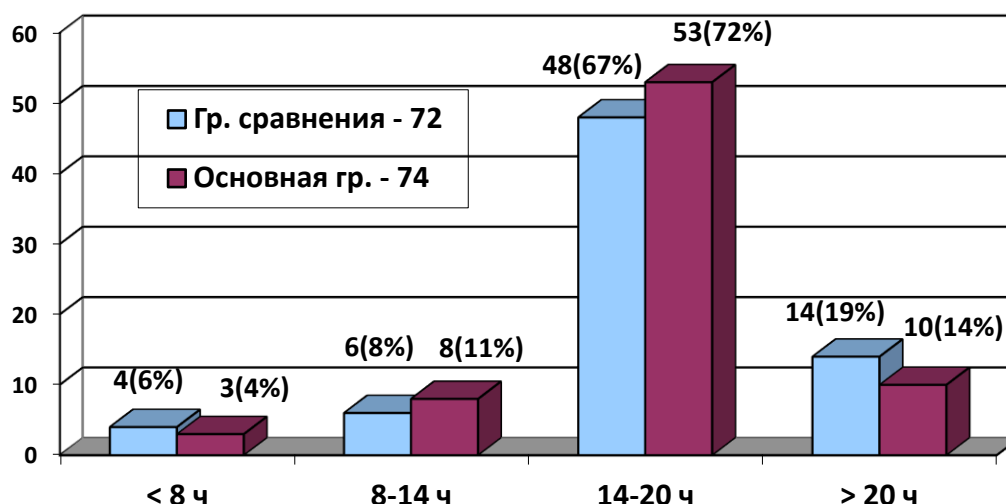


Рисунок 1. Время обращения больных за медицинской помощью.

Таким образом, исходно, сравниваемые группы можно считать статистически однородными. Это позволило в дальнейшем, в группе сравнения и основной группе, проводить достоверный сравнительный анализ частоты развития СКН и связанной с ним ПОН и исходов заболевания в целом.

Как уже было указано выше, диссертационное исследование было проведено в дизайне проспективного когортного исследования в независимых параллельных группах (с СКН и без СКН, группа сравнения и основная группа). Все данные анализируемые в работе относятся к нормальному распределению. Для вычисления необходимой выборки использовали номограмму Altman D.G. [84], которая показала, что расчеты по ходу выполнения диссертации соответствовали 82% мощности с 94% доверительным интервалом (рис.2). Таким образом, бета-риск в диссертации составлял менее 21% и альфа-риск не превышал 6%, что позволяло избежать как ложно позитивных, так и ложно негативных ошибок, которые потенциально могли снижать достоверность выводов.

Комплексное клинико-инструментальное обследование у больных с кровотечениями из ГДЯ проводилось в 1-2 сут, 3-4 сут, 5-6 и 7-9 сут с момента поступления больных в стационар. Лабораторное исследование степени

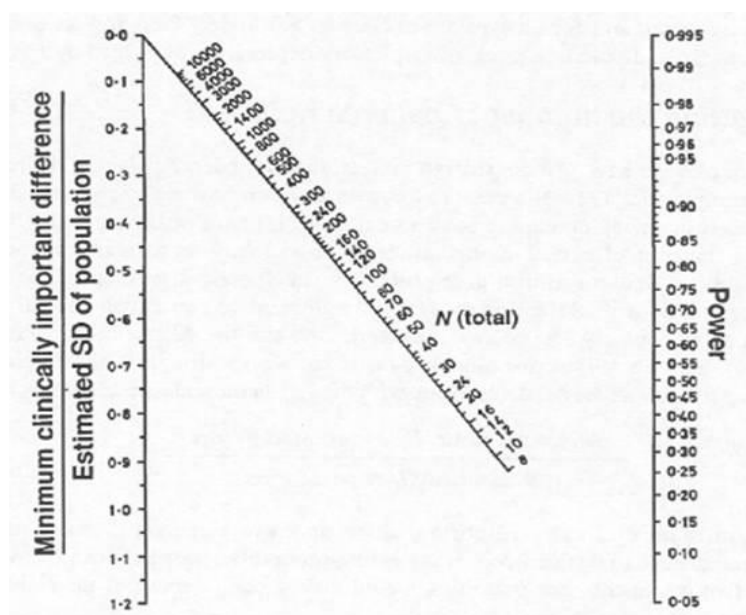


Рисунок 2. Шкала Altman D.G. (1980) для определения мощности исследования.

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.

Методики контроля уровня выраженности эндотоксикоза описаны в разделе 2.1. «Экспериментальные исследования».

Дополнительно в качестве одного из параметров эндотоксемии определяли проницаемость эритроцитарных мембран по степени мочевинового гемолиза эритроцитов (ПЭМ) [34]. Проницаемость эритроцитарных мембран значительно увеличивается при токсическом воздействии на нее [49; 70].

За норму приняты показатели выраженности эндотоксикоза и антиоксидантной активности в венозной крови, полученные при определении у 30 практически здоровых людей (табл. 7).

Таблица 7

Средние значения показателей характеризующих эндотоксикоз и антиоксидантную активность в крови у 30 практически здоровых людей

Показатели	Венозная кровь (n=30)		
	М	±m	Пределы колебаний средней
Среднемолекулярные пептиды, усл.ед	0,18	0,02	0,16 – 0,20
Диеновые конъюгаты, ммоль/л	75,8	8,6	67,2 – 84,4
Малоновый диальдегид, ммоль/л	2,4	0,4	2,0 – 2,8
Супероксиддисмутаза, мкг/мл	26,2	3,7	22,5 – 29,9
Оксидантно-антиоксидантное отношение, усл.ед.	2,89	0,2	2,69 – 3,09
Проницаемость эритроцитарных мембран, усл. ед.	11,5	2,7	8,8 – 14,2
Суммарный индекс эндотоксикоза, баллы	0	0	0

Суммарная оценка функциональных изменений печени и почек проводилась также с помощью модульной формулы Петри А. и соавт. (2009) [54], где $m_1 + m_2 + \dots m_n$ – показатели функциональных проб, выраженные в % по отношению к норме. Норма – 0-0,5 баллов. Нарушения суммарной функции печени и почек легкой степени соответствовали 0,8-5,9 баллов, средней степени 6,0-10,1 баллов и тяжелой степени $< 10,2$ ед.

Для ФГДС использовались серийные терапевтические эзофагогастроуденоскопы «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 довели до объема от 30 - 60 мл изотоническим раствором 0,9% хлорида натрия.

Ультразвуковое исследование тонкой кишки выполнялось на аппаратах “HITACHI - EUB - 305”, “ Siemens Sonoline G60s” с серой шкалой в режиме реального времени с использованием линейных, конвексных и секторных датчиков с частотой 3500 мГц. Нормальные эхографические показатели полученные при исследовании 30 практически здоровых добровольцев представлены в таблице 8.

Таблица 8

Нормальные эхографические показатели тонкой кишки (n=30)

Эхогенные признаки	Нормальные показатели
Диаметр кишки	20 – 28 мм
Толщина стенки тонкой кишки	3 – 4 мм
Перистальтика	равномерная
Признаки внутрипросветного депонирования газа и жидкости	отсутствуют

Моторно-эвакуаторные функции ЖКТ исследовались электрогастроэнтерографом ЭГЭГ-01К, ТУ 9441-004-18163122-95, предназначенным для регистрации периферической электрической активности ЖКТ пациента и передачи собранной информации в персональный компьютер (ПК) для последующей обработки.

Для составления нормальных показателей амплитуды биопотенциалов ЖКТ использовали данные полученные у 20 практически здоровых людей (табл. 9). В нашей работе мы определяли:

1 - суммарную мощность электрического сигнала (СМЭС), которая позволяла оценить уровень базальной электрической активности всего ЖКТ;

2 - электрическую активность каждого отдела ЖКТ в отдельности (ЭАО);

3 - коэффициент ритмичности (КР) - рассчитывался как соотношение длины огибающей спектра отдела пищеварительной трубки к ширине

спектрального участка на си ординат. Коэффициент ритмичности позволял получать данные о состоянии водителей ритма в каждом отделе ЖКТ;

4 - коэффициент сравнения (КС) - показатель отношения электрической активности вышележащего отдела к нижележащему. По этому показателю судили о пропульсивной способности ЖКТ.

Таблица 9

Нормальные показатели амплитуды биопотенциалов ЖКТ (n=20)

Отдел ЖКТ	СМЭС (мкВ)	ЭАО (мкВ)	КР (мкВ)	КС (мкВ)
	7,63±1,3			
Желудок		1,85±0,2	4,8±0,6	10,7±1,4
12-перстная кишка		0,18±0,03	1,83±0,1	0,62±0,15
Тощая кишка		0,22±0,04	2,56±0,3	0,45±0,07
Подвздошная кишка		0,84±0,12	17,5±2,9	0,13±0,02
Толстая кишка		4,54±0,5	22,4±3,1	

Для оценки состояния кишечной микрофлоры у 20 практически здоровых людей (табл.10), и в дальнейшем в процессе лечения пациентов с тяжелыми ГДК, в бактериологической лаборатории ГБУЗ «ВОКБ № 1» г. Волгограда и ГБУЗ «ВОКБ № 2» г. Волжский, проводилось бактериологическое исследование кала по критериям предложенным Бондаренко В.П. в 1998 году (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, РАМН, Москва).

Микроскопическое исследование кала проводили по стандартной методике применяемой в клинических лабораториях. Сравнительные исследования кала, при различных способах его забора, проводили с целью уточнения влияния микроклизмы с физиологическим раствором на картину микроскопии (табл.11). Установлено, что микроклизма не меняет общую картину микроскопии, за исключением появления в каловой эмульсии плоского эпителия, слущенного со стенок анального канала наконечником клизмы.

Таблица 10

Кишечная микрофлора у практически здоровых людей (n=20)

Микроорганизмы	КОЕ* на 1 г фекалий
Бифидумбактерии	$10^8 - 10^{10}$
Лактобактерии	$10^6 - 10^9$
Бактероиды	$10^7 - 10^9$
Пептококки и пептострептококки	$10^5 - 10^6$
Общее количество кишечной палочки	$10^6 - 10^8$
Стафилококки (гемолитические, плазмокоагулирующие)	не более 10^3
Стафилококки (негемолитические, эпидермальные, коагулазоотрицательные)	$10^4 - 10^5$
Эубактерии	$10^9 - 10^{10}$
Клостридии	$10^3 - 10^5$
Стрептококки	$10^5 - 10^7$
Дрожжеподобные грибы	не более 10^3
Условно-патогенные энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные палочки	не более $10^3 - 10^4$

Примечание: КОЕ - колониеобразующие единицы

Таблица 11

Показатели микроскопического исследования кала у 20 практически здоровых людей (n=20)

Показатели	После самостоятельной дефекации	После микроклизмы с изотоническим раствором натрия хлорида
Слизь	отсутствует	отсутствует
Эпителий цилиндрический	отсутствует	отсутствует
Эпителий плоский	отсутствует	единичные
Лейкоциты	отсутствует	отсутствует
Эритроциты	отсутствует	отсутствует

У основных методов диагностики СКН определяли «чувствительность», «специфичность» и «общую точность» исследований (Г.Г. Кармазовский., 1997).

Чувствительность (Ч) - способность выявлять заболевание. $Ч = \frac{ДП}{ДП + ЛО}$ (достоверноположительные) / ДП +ЛО (ложноотрицательные).

Специфичность (С) - способность метода отвергать заболевание, констатировать его отсутствие там, где его действительно нет. $C = \text{ДО (достоверно отрицательные)} / \text{ДО} + \text{ЛП (ложноположительные)}$.

Общая точность (ОТ) - является объективным отражением процесса ложноотрицательной (не выявления заболевания) и ложноположительной (гипердиагностики заболевания) диагностики. $\text{ОТ} = \text{ДП} + \text{ДО} / \text{ДП} + \text{ДО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}$.

Для объективной интегральной и количественной оценки острых функциональных нарушений использовалась упрощенная шкала SAPS (Simplified Acute Physiological Score) (J. Le Gall и соавт., 1993), (табл. 12). При расчете баллов использовались следующие показатели: возраст, ЧСС, ЧДД, температура тела, диурез, гематокрит, лейкоциты крови, мочевины, калий, натрий, HCO_3^- (бикарбонаты крови), шкала комы Глазго. Легкая степень тяжести соответствовала 0-6 баллов, средняя 7-11 баллов и тяжелая > 12 баллов.

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

Интегральная шкала оценки тяжести состояния SAPS

Баллы Признак	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Возраст (годы)	-	-	-	-	<45	46-55	56-65	66-75	>75
Пульс (уд./мин.)	>180	14-179	11-139	-	70-109	-	55-69	40-54	<40
АД (сист.) мм рт. ст.	>190	-	150-189	-	80-149	-	55-79	-	<55
t тела (°C)	>41	39-40,9	-	38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	<30
ЧДД (ед./мин.)	>50	35-49	-	25-34	12-29	10-11	6-9	-	<6
ИВЛ (да/нет)	-	-	-	-	-	-	-	Да	-
Диурез (л/сут.)	-	-	>5,0	3,5-4,99	0,70-3,49	-	0,50-0,60	0,20-0,49	<0,2
Мочевина (ммоль/л)	> 55	36,0-54,9	29,0-35,9	7,5-28,9	3,5-7,4	<3,5	-	-	-
Нt (Ед)	>60	-	50,0-59,9	46,0-49,9	30,0-45,9	-	20,0-29,9	-	<20
Лейкоцитоз (х 10 ⁹ /л)	>40	-	20,0-39,9	15,0-19,9	3,0-4,9	-	1,0-2,9	-	<1,0
Глюкоза (ммоль/л)	>44,5	27,5-44,4	-	14,0-27,7	3,9-13,9	-	2,8-3,8	1,6-2,7	<1,6
Калий (ммоль/л)	>7	6,0-9,0	-	5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9	-	<2,5
Натрий (ммоль/л)	>180	161-179	156-160	151-155	130-150	-	120-129	110-119	<110
НСО₃- (ммоль/л)	-	>40	-	30,0-39,9	20,0-29,9	10,0-19,9	-	5,0-9,9	<5,0
Glasgow (баллы)	-	-	-	-	13-15	10-12	7-9	4-6	3

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). Различие в показателях считали статистически достоверным при $p \leq 0.05$.

Глава 3. Экспериментальные исследования по изучению роли кишечника в патогенезе эндотоксикоза при тяжелых кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

С целью уточнения роли кишечника в потенцировании системного эндотоксикоза при тяжелых кровотечениях из верхних отделов ЖКТ, нами проведено его моделирование на экспериментальных животных (крысах). Были выполнены сравнительные исследования уровня эндотоксикоза в периферической венозной крови (нижняя полая вена) и крови оттекающей от кишечника (воротная вена), а также морфологические исследования тонкой кишки.

3.1. Показатели эндотоксикоза в периферической венозной крови и крови оттекающей от кишечника.

Исследования эндотоксикоза у животных в различных регионах кровотока показали (табл. 13), что через 4 ч от начала эксперимента в крови, оттекающей от кишечника, по сравнению не только с исходными данными, но и с периферической кровью, отмечалось достоверно более высокая концентрация ППОЛ ($p < 0,05$) и более значимое нарушение оксидантно-антиоксидантного отношения ($p < 0,05$). Концентрация СМП повышалась незначительно и была практически одинакова в изучаемых регионах кровотока. СИЭ был достоверно выше в крови, оттекающей от кишечника ($p < 0,05$), для большей наглядности его динамика дополнительно представлена на рисунке 3.

Через 16 ч в крови из воротной вены, по сравнению с периферической кровью, обнаружилось резкое увеличение концентрации СМП и ППОЛ ($p < 0,05$). Высокое потребление супероксиддисмутазы в кишечной крови ($p < 0,05$), приводило к углублению дисбаланса регуляционной системы оксиданты-антиоксиданты ($p < 0,05$). Различия по СИЭ в крови оттекающей от кишечника и периферической крови незначительно увеличивались ($p < 0,05$).

Таблица 13

Показатели эндотоксикоза у крыс в различных регионах кровотока при моделировании тяжелых кровоточений из верхних отделов ЖКТ (n=40), (Me [Q1; Q3])

Показатели	Регионы забора крови	Время от начала эксперимента (часы)			
		0	4	16	28
СМП, усл.ед	НПВ ВВ	0,20 [0,18; 0,21] 0,21 [0,19; 0,22] p>0.05	0,22 [0,21; 0,25] 0,26 [0,21; 0,31] p>0.05	0,49 [0,44; 0,57] 0,74 [0,68; 0,8] p<0.05	0,73 [0,69; 0,81] 0,81 [0,74; 0,87] p>0.05
Диеновые конъюгаты, ммоль/л	НПВ ВВ	75,5 [69,8; 81,2] 80,5 [75,3; 85,6] p>0.05	119 [112,2; 125,7] 153,5 [145,6; 162,1] p<0.05	173,5 [164,4; 182,5] 219,5 [213,9; 230,7] p<0.05	224,5 [215,6; 235,8] 241 [227,4; 253,5] p>0.05
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	НПВ ВВ	3,5 [3,1; 4,2] 3,6 [3,2; 4,1] p>0.05	4,9 [4,5; 5,2] 7,2 [6,8; 7,7] p<0.05	7,8 [7,5; 8,2] 12,5 [11,3; 13,7] p<0.05	11,3±1,3[10,2; 12,9] 13,4 [12,2;14,9] p>0.05
Супероксид-дисмутаза, мкг/мл	НПВ ВВ	23,4 [21,9; 24,1] 21,9 [20,4; 23,3] p>0.05	21,2 [19,5; 22,9] 15,2 [14,5; 16,8] p<0.05	18,4 [16,8; 20,2] 12,3 [10,8; 13,7] p<0.05	15,3 [14, 1; 16,6] 11,5 [10,7; 12,8] p>0.05
О/антиокс. отношение, усл.ед.	НПВ ВВ	3,49 [3,24; 3,63] 3,71 [3,57; 3,95] p>0.05	5,78 [5,42; 5,] 10,5 [10,2; 10,8] p<0.05	9,65 [8,15; 11,11] 18,1 [16,9; 19,6] p<0.05	14,8 [13,8; 15,7] 21,9 [20,4; 23,5] p<0.05
СИЭ, баллы	НПВ ВВ	0 0	2,4 [2,2; 2,6] 3,2 [3,1; 3,4] p<0.05	6,5 [6,1; 6,9] 9,8 [9,2; 10,4] p<0.05	9,6 [9,1; 10,3] 10,7 [10,2; 11,4] p>0.05

Примечание: НПВ – нижняя полая вена; ВВ – воротная вена

При сравнении показателей в НПВ и ВВ уровень статистической значимости различий вычислен по критерию Манна–Уитни

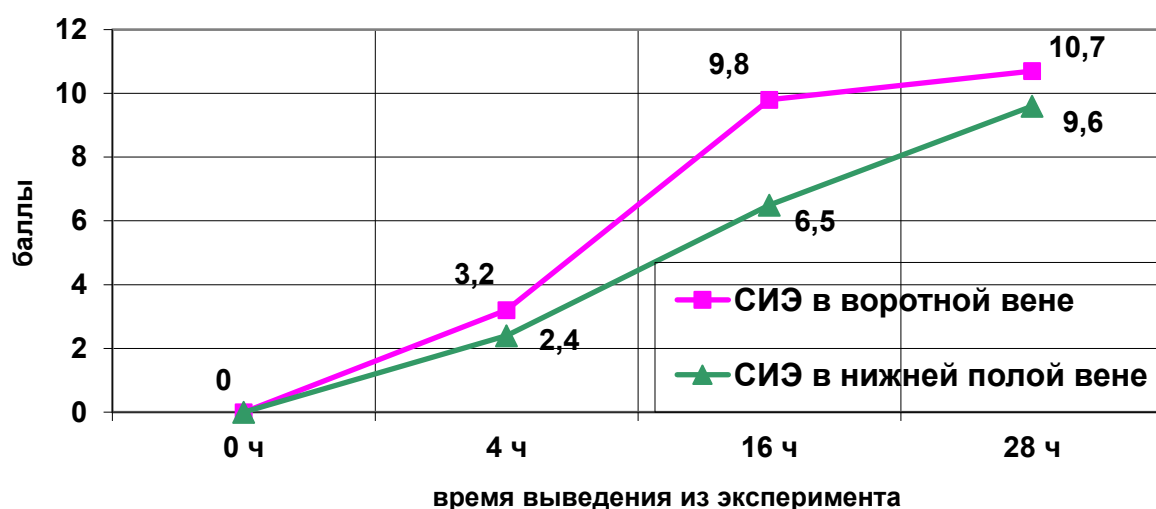


Рисунок 3. Динамика СИЭ у животных в различных регионах кровотока при моделировании тяжелых кровоточений из верхних отделов ЖКТ (крысы=40)

Через 28 ч от начала эксперимента, во всех регионах кровотока показатели эндотоксикоза возрастали на фоне истощения супероксиддисмутаза. При этом разница в уровне эндотоксикоза в различных регионах кровотока существенно уменьшилась ($p < 0,5$).

Таким образом, при изучении основных параметров эндотоксикоза (СМП, ППОЛ) в различных бассейнах кровотока, обнаружено, что по ходу эксперимента, начиная с 4 ч и максимально в 16 ч, у животных уровень эндотоксикоза в кишечной крови был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в крови из нижней полой вены. К завершению эксперимента (28 ч) уровень эндотоксикоза в различных бассейнах кровотока практически уравнивался, за исключением оксидантно-антиоксидантного отношения, как наиболее чувствительного к окислительному стрессу.

3.2. Морфологические изменения в стенке тонкой кишки.

При изучении морфологических изменений в стенке тонкой кишки у животных с моделями тяжелых кровотоков из верхних отделов ЖКТ (таблица 14, рис. 4), через 4 ч от начала эксперимента наблюдалось полнокровие капилляров, неравномерный отек всех слоев стенки кишки с их лимфоцитарной инфильтрацией. Выраженные дистрофические изменения энтероцитов в слизистом слое кишки. Медиана морфометрических изменений достигла значения 1,9 баллов с интерквартильный разбросом 1,7; 2,1. I ст. нарушений.

Таблица 14

Морфометрические изменения стенки тонкой кишки у крыс и их интегральная оценка при экспериментальных тяжелых кровотечениях из верхних отделов ЖКТ (n=40), (Me [Q1; Q3])

Клеточные элементы стенки тонкой кишки	Время от начала эксперимента (часы)				Уровень достоверности
	0	4	16	28	
Объем повреждения энтероцитов слизистого слоя, %	5,6 [4,5; 6,6]	27,7 [25,9; 28,7]	43,6 [41,9; 46,3]	58,1 [52,6; 64,2]	p<0.05
Объем повреждения, сосудов микроциркуляции, %	2,4 [1,8; 3,1]	7,5 [6,7; 8,3]	12,1 [10,9; 13,3]	16,2 [15,7; 17,4]	p<0,05
Общая плотность лейкоцитов на 1 мм ²	1635,5 [1564,8; 1723,4]	8743,5 [8476,2; 9043,6]	9541,5 [9143,7; 9945,5]	11112,5 [1058,6; 11676,4]	p<0,05
Степень морфоструктурных нарушений, баллы	0,7 [0,5; 0,9]	1,9 [1,7; 2,1]	6,5 [6,3; 6,9]	8,7 [8,3; 9,1]	p<0,05

Статистическая значимость различий вычислена по критерию Фридмана

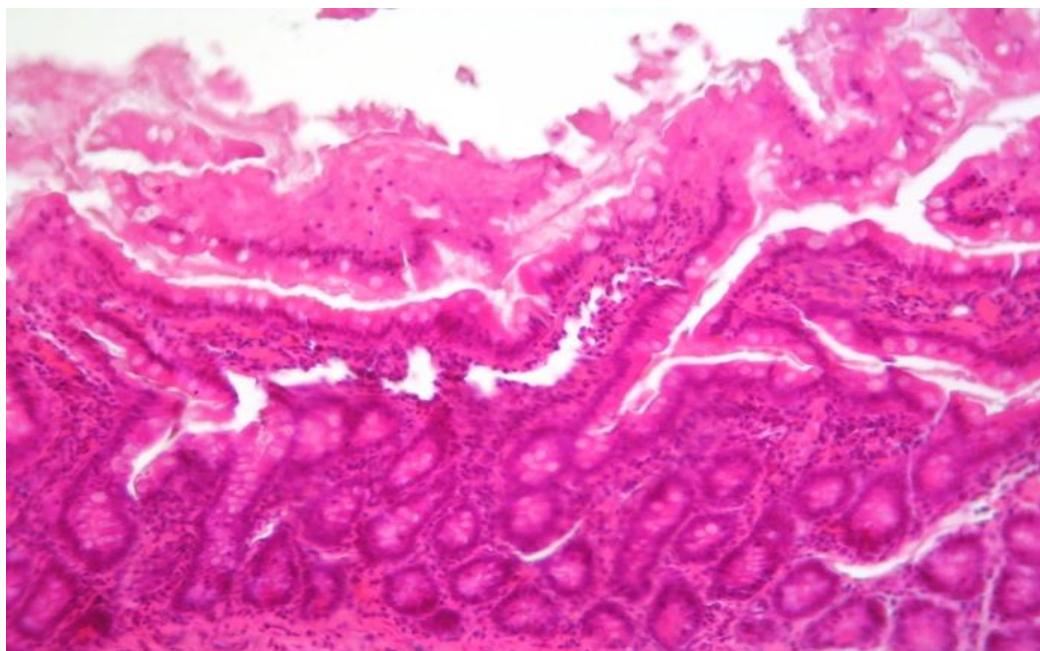


Рисунок 4. Ткань тонкой кишки через 4 ч. Резкое полнокровие слизистого слоя тонкой кишки. Отечность слизистого слоя и подслизистой пластинки с их лимфоцитарной инфильтрацией. Выраженные дистрофические изменения в слизистом слое. Окраска - гематоксилин-эозин. Ув. ×200

Через 16 ч от начала эксперимента структура стенки тонкой кишки резко изменилась (рис. 5), отмечалось уменьшение слизистого слоя стенки кишки по своей высоте, ворсинки слизистой не выражены. В слизистом слое появились очаги десквамации энтероцитов, образовались поверхностные эрозии с обнажением базальной мембраны, усилилась диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами. Некротические изменения на 1/3 пласта слизистого слоя кишки. Медиана морфометрические изменения равнялась 6,5 баллов с интерквартильный разбросом 6,3; 6,9 (табл. 14). II ст. нарушений.

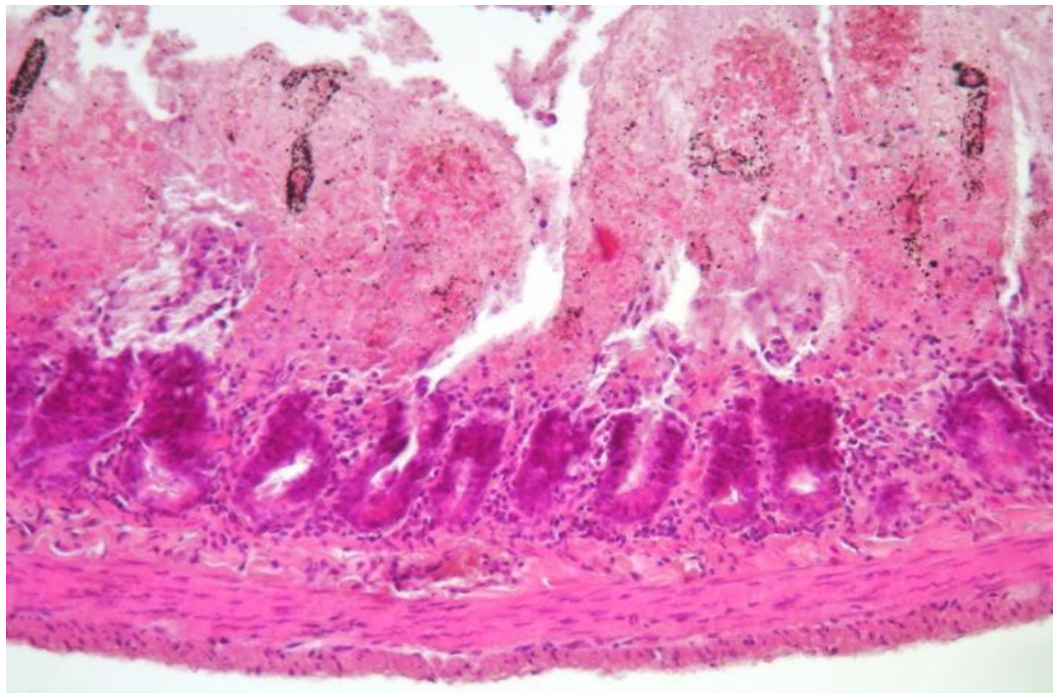


Рисунок 5. Ткань тонкой кишки через 16 ч. Лимфоцитарная инфильтрация ворсин и подслизистой пластинки стенки тонкой кишки. Десквамация энтероцитов в просвет кишки с обнажением базальной мембраны. Окраска - гематоксилин-эозин. Ув. $\times 200$

Через 28 ч после начала эксперимента структура кишки оставалась резко измененной (рис. 6). Сохранялись полнокровие капилляров и неравномерный отек всех слоев стенки кишки, усилилась диффузная полиморфноклеточная лейкоцитарная инфильтрация. Некротические и воспалительные изменения на 2/3 пласта слизистого слоя кишки. Поверхностные отделы ворсин частично

некротизированы, их фрагменты инфильтрированные лейкоцитами обнаруживались в просвете кишки. Медиана морфометрических изменения достигала - 8,7 баллов с интерквартильным разбросом 8,3; 9,1. (табл. 14). III ст. нарушений.

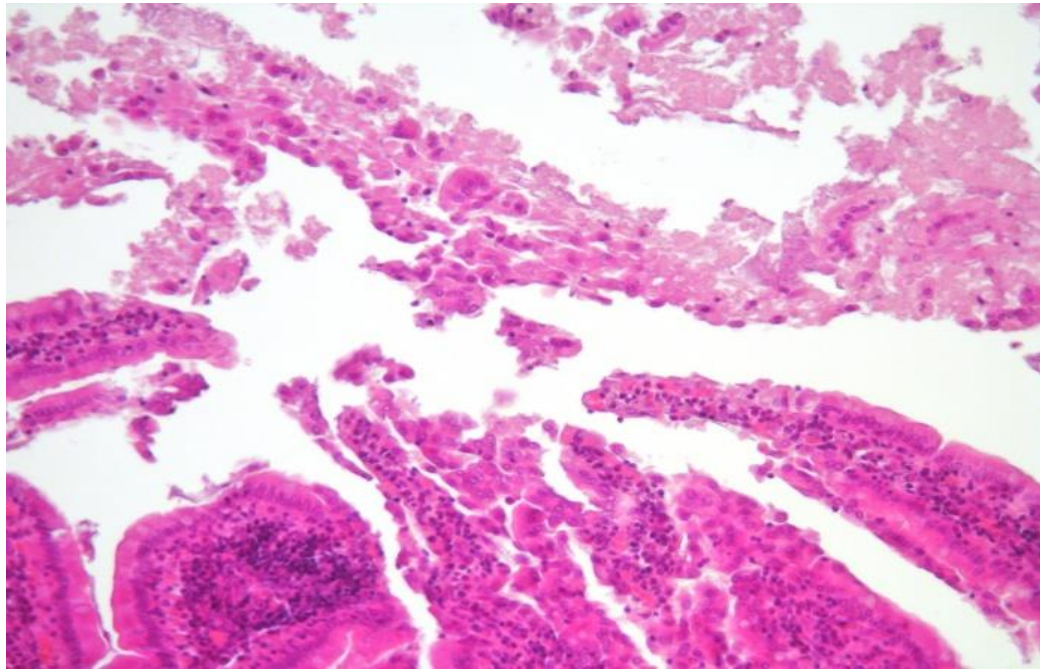


Рисунок 6. Ткань тонкой кишки через 28 ч. Выраженные некротические и воспалительные изменения в слизистом слое тонкой кишки. Десквамация энтероцитов слизистого слоя. Апикальный некроз ворсин. Окраска - гематоксилин-эозин. Ув. $\times 200$

Таким образом, проведенный морфометрический анализ подтвердил результаты морфологического исследования тонкой кишки:

- у животных с моделями тяжелых кровотечений из верхних отделов ЖКТ уже через 16 ч в слизистом слое тонкой кишки, вследствие высокого процента гибели энтероцитов, частично обнажалась базальная мембрана, что свидетельствовало о разрушении «барьерной» функции стенки кишки для внутрикишечных токсинов;

- на всем протяжении эксперимента, обнаруженная значительная полиморфноклеточная лейкоцитарная инфильтрация всех слоев стенки тонкой кишки, свидетельствует о выраженной воспалительной реакции в ней.

3.3. Обсуждение данных полученных в эксперименте

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

Резюмируя результаты исследования можно заключить, что уже через 4 ч от начала эксперимента у животных наблюдались последствия ишемически-реперфузионного поражения стенки кишки ($p < 0,05$). Данные оксидантно-антиоксидантного отношения свидетельствуют 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, как и степень морфоструктурных нарушений (дистрофическое изменение энтероцитов слизистого слоя, без их десквамации), говорит о еще сохраняющейся «барьерной» функции стенки тонкой кишки.

Однако через 16 ч полученные данные свидетельствуют 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.

Через 28 ч от начала эксперимента показатели эндотоксикоза возрастали, как и морфоструктурные изменения в стенке тонкой кишки. Однако разница в уровне эндотоксикоза в различных регионах кровотока существенно уменьшилась, 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 кро-

ви, 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.

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 0,589-0,956) по всем позициям (табл. 15). К завершению эксперимента обнаруженные корреляционные связи усиливались.

Таблица 15

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

Таким образом, на экспериментальных моделях с кровоточениями из верхних отделов ЖКТ, определена негативная роль кишечной недостаточности в потенцировании 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 потенцируют эндотоксикоз ($p < 0,05$);

- окислительный стресс, в результате ишемии-реперфузии, приводит к воспалительным процессам в стенке кишки, сопровождающимися инфильтрацией ее полиморфноклеточными нейтрофилами, которые дополнительно генерируют реактивные кислородные метаболиты, преумножая повреждение мембран эритроцитов

- оксидантно-антиоксидантного отношение, наиболее чувствительное к окислительному стрессу ($p < 0,05$).

Полученные экспериментальные данные невозможно в полной мере экстраполировать на человека. Это обусловило проведение в нашей работе клинических исследований с целью подтверждения результатов полученных при моделировании на животных тяжелых кровоточений из верхних отделов ЖКТ и уточнения негативной роли кишечника в потенцировании системного эндотоксикоза и его связи с формированием системных дисфункций.

Глава 4. Клинические исследования по изучению роли синдрома кишечной недостаточности в патогенезе эндотоксикоза у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями

Материалом для клинических проспективных исследований послужили 72 больных с тяжелыми ГДК, поступивших в клиники кафедры госпитальной хирургии с 2013 по 2016 годы. Диагноз СКН выставлялся на основании параллельной, сравнительной интерпретации клинической картины, электрогастроэнтерографии, сонографии тонкой кишки, лабораторных данных, микроскопического и бактериологического исследования кала. Данный комплекс динамического исследования позволил в дальнейшем провести оценку диагностической значимости каждого метода/способа (чувствительность, специфичность, общая точность) в верификации СКН.

4.1. Клиническая картина синдрома кишечной недостаточности

У СКН ишемически-реперфузионного генеза, строго специфичных клинических симптомов нет, поэтому нами эмпирически были выделены 4-5 признаков присущих дисфункции тонкой кишки, которые сопровождают тяжелые ГДК. При этом выделенные симптомы должны встречаться одновременно: резкое ослабление перистальтических кишечных шумов, вздутие живота, умеренный болевой синдром с чувством распираания в животе, снижение флатуленции (отхождение газов), отсутствие самостоятельного стула.

Детальный анализ клинической картины (при помощи программы Excel 2013) показал, что из 72 больных с ГДК у 13 (13/72 – 18%) больных имели 3 и менее клинических симптомов СКН, причем 1 или 2 из них не имели яркой выраженности. У этих пациентов данные клинические проявления были расценены, как «стандартное» следствие тяжелых ГДК, без развития СКН, и они практически исчезали уже на 3 сут с момента госпитализации (табл. 16).

Таблица 16

Клиническая характеристика синдрома кишечной недостаточности у больных с тяжелыми ГДК (n=72)

Клинические симптомы	Больные без СКН=17 с СКН=59	В процессе лечения			
		1-2 сут	3-4 сут	5-6 сут	7-9 сут
Ослабление перистальтических кишечных шумов	без СКН с СКН	6(35%) 40(68%)	2(12%) 42(71%)	- 41(69%)	- 8(14%)
Вздутие живота	без СКН с СКН	3(18%) 37(63%)	1(6%) 42(71%)	- 29(69%)	- 5(8%)
Болевой синдром с чувством распираания в животе	без СКН с СКН	- 12(20%)	- 17(29%)	- 2(3%)	- -
Сниженный пассаж флатуленции	без СКН с СКН	10(58%) 40(68%)	1(6%) 42(71%)	- 34(58%)	- 2(3%)
Отсутствие самостоятельного стула	без СКН с СКН	5(29%) 40(68%)	3(18%) 42(71%)	- 30(51%)	- 4(7%)

Примечание: - количество больных с СКН дано исключительно на основании клинической картины.

У 17 (17/72 - 23,6%) одновременно встретились все 5 описанных симптомов, у 42 (42/72 - 58,3%) - 4 симптома. Всего у 59 (59/72 – 82%) пациентов, на основании совокупности выделенных нами симптомов, была зарегистрирована клиническая картина СКН.

При этом из этих 59 больных, у 51(86,4%) была с III ст. тяжести кровотечения, а у 8(13,6%) - IV ст. тяжести. Следует отметить, что при поступлении симптомы кишечной недостаточности не определялись ни у одного из всех 72 исследуемых пациентов.

У всех 59 больных с клинической картиной СКН, его симптомы в полном объеме (4-5 симптомов), появлялась лишь через 12-24 ч с момента остановки кровотечения и выведения из геморрагической гипотензии. Наиболее выраженная клиническая картина СКН наблюдалась на 2-3 сут и сохранялась в общей сложности не менее 4-6 сут.

Таким образом, в результате изучения клинической картины СКН установлено, что:

- исходя из клинической симптоматики, СКН у больных с ГДК, диагностирован в 59 (59/72 - 82%) случаях, причем при поступлении симптомы кишечной недостаточности не определялись ни у одного из исследуемых пациентов;

- клинически СКН начинал проявляться через 12-24 ч с момента остановки кровотечения и выведения из геморрагической гипотензии (инфузия эритроцитарной массы, кислородная поддержка и пр.), а наиболее выраженная клиническая картина наблюдалась на 2-3 сут. В общей сложности клиническая картина СКН, сохранялась не менее 4-6 сут.

- в дальнейшем, при обработке данных, было установлено, что наиболее патогномоничными клиническими симптомами СКН являлись (по убывающей): болевой синдром с чувством распираания в животе, вздутие живота, сниженный пассаж флатуленции, резкое снижение перистальтических кишечных шумов, отсутствие самостоятельного стула.

Одна клиническая картина, без лабораторно-инструментального подтверждения, не позволяет уверенно судить о развитии СКН, так как большинство клинических симптомов СКН не специфичны и могут быть следствием ГДК любой степени тяжести, особенно на фоне хронических заболеваний ЖКТ и у людей пожилого возраста, из-за чего клиническая картина СКН бывает нечеткой и размытой. Вследствие этого клиническая картина склонна к гипердиагностике СКН. Так, в наших исследованиях, на ее основании СКН выявлен в 59(59/72 - 82%) случаях, однако после проведения комплексного обследования, он достоверно был обнаружен лишь у 42 (42/72 – 58,3%) больных, т.е. в 17 (17/72 – 24%) случаях клиническая картина была ложноположительной. (См. подглаву 2.2.).

4.2. Состояние моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта

На сегодняшний день ведущими из отечественных инструментальных

способов диагностики СКН при острой абдоминальной хирургической патологией являются электрогастроэнтерография и сонография тонкой кишки [19; 24; 61]. Однако при СКН, в патогенезе которого ведущим фактором является ишемия-реперфузия, как следствие геморрагической гипотензии, информация об их эффективности в доступной нам литературе встречена не была.

В нашей работе при постановке диагноза СКН, мы попытались очертить круг наиболее постоянных изменений показателей амплитуды биопотенциалов ЖКТ присущих ишемически-реперфузионному поражению кишечника.

Результаты проведенной электрогастроэнтерографии показали (табл. 17), что из 72 исследуемых больных с ГДК, у 28 (28/72 - 39%), через 12-24 ч пребывания в стационаре, отмечалось умеренное снижение СМЭС до $5,23 \pm 0,5$ мкВ ($p > 0,05$), по сравнению с нормой, за счет уменьшения относительной электрической активности верхних отделов ЖКТ ($p > 0,05$). Ритм импульсаций желудка и кишечника не был нарушен, пропульсивная способность тонкого кишечника снижалась незначительно ($p > 0,05$). Начиная с 3-4 сут наблюдалось равномерное повышение моторно-эвакуаторной активности ЖКТ ($p > 0,05$), полностью амплитуда биопотенциалов ЖКТ приходила к норме на 5-6 сут нахождения в стационаре. Данную динамику показателей электрогастроэнтерографии мы не относили к свидетельствам развития СКН у этих больных.

При этом у 44 (44/72 - 61%) больных, в эти же сроки отмечалось значительное снижение СМЭС, по сравнению с нормой ($p < 0,05$), как равно и с пациентами без СКН ($p < 0,05$), до $1,54 \pm 0,2$ мкВ, в основном за счет уменьшения в равной степени относительной электрической активности 12-перстной, тощей и подвздошной кишок ($p < 0,05$). Отмечалась полная разбалансировка ритма импульсаций всех отделов ЖКТ по отношению к друг другу и даже с выпадением их на уровне желудка, 12-перстной, тощей и

Таблица 17

Показатели амплитуды биопотенциалов ЖКТ у больных с гастродуоденальными кровотечениями (мкВ) (n=72)

Параметры	Отдел ЖКТ	В процессе лечения			
		1-2 сут	3-4 сут	5-6 сут	7-9 сут
СМЭС без СКН	n=28	4,67±0,6	5,23±0,5	6,83±0,6 1*	8,29±0,5 1*
с СКН	n=44	1,54±0,3 2*	1,62±0,3 2*	2,07±0,3 2*	5,56±0,5 1*2*
ЭАО без СКН	желудок	1,39±0,1	1,72±0,2	1,79±0,2	1,91±0,2 1*
	12п.кишка	0,16±0,02	0,17±0,01	0,208±0,01 1*	0,19±0,01 1*
	тощая	0,18±0,03	0,19±0,03	0,23±0,02	0,22±0,01 1*
	подвздош.	0,66±0,05	0,77±0,04	0,98±0,05 1*	0,89±0,04 1*
	толстая	2,57±0,2	3,87±0,2	4,92±0,2 1*	4,99±0,3 1*
с СКН	желудок	0,55±0,05 2*	0,39±0,1 2*	1,14±0,1 2*	1,71±0,2 1*2*
	12п.кишка	0,08±0,01 2*	0,06±0,01 2*	0,20±0,01 2*	0,17±0,01 1*2*
	тощая	0,14±0,02 2*	0,13±0,01 2*	0,20±0,01 2*	0,21±0,01 1*2*
	подвздош.	0,29±0,03 2*	0,19±0,04 2*	0,34±0,03 2*	0,76±0,02 1*2*
	толстая	0,61±0,06 2*	0,76±0,1 2*	1,56±0,2 2*	3,83±0,2 1*2*
КР без СКН	желудок	2,19±0,1	2,07±0,2	3,24±0,3 1*	3,19±0,2 1*
	12п.кишка	1,25±0,04	1,38±0,08	1,76±0,09 1*	1,81±0,1 1*
	тощая	1,95±0,06	2,06±0,1	2,12±0,1 1*	2,44±0,2 1*
	подвздош.	12,8±0,09	14,2±0,1	16,6±0,2 1*	17,5±0,2 1*
	толстая	18,4±0,2	19,5±0,2	21,1±0,4 1*	23,8±0,4 1*
с СКН	желудок	1,20±0,2 2*	1,36±0,2 2*	2,12±0,3 2*	3,51±0,3 1*2*
	12п.кишка	0,52±0,04 2*	0,35±0,08 2*	1,0±0,02 2*	1,63±0,1 1*2*
	тощая	0,99±0,06 2*	1,02±0,1 2*	1,61±0,1 2*	2,09±0,2 1*2*
	подвздош.	8,7±0,09 2*	7,2±0,1 2*	12,8±0,2 2*	14,2±0,2 1*2*
	толстая	9,5±0,2 2*	8,3±0,2 2*	11,4±0,4 2*	15,6±0,2 1*2*
КС без СКН	желудок	7,38±0,3	8,98±0,3	10,3±0,3 1*	12,2±0,3 1*
	12п.кишка	0,41±0,01	0,48±0,01	0,60±0,02 1*	0,61±0,02 1*
	тощая	0,22±0,01	0,36±0,01	0,38±0,02 1*	0,41±0,02 1*
	подвздош.	0,11±0,01	0,12±0,01	0,14±0,02 1*	0,16±0,02 1*
с СКН	желудок	3,9±0,3 2*	3,4±0,2 2*	4,24±0,3 2*	6,54±0,3 1*2*
	12п.кишка	0,20±0,07 2*	0,22±0,03 2*	0,41±0,03 2*	0,56±0,06 1*2*
	тощая	0,13±0,02 2*	0,17±0,03 2*	0,28±0,03 2*	0,35±0,03 1*2*
	подвздош.	0,4±0,02 2*	0,2±0,01 2*	0,4±0,02 2*	0,7±0,02 1*2*

Примечание: - цифрой 1 – показана степень достоверных различий от нормы;
 - цифрой 2 – показана степень достоверных различий между группами больных с СКН и без СКН; (Степень вероятности оценки достоверности различий во всех случаях обозначена * - $p < 0,05$);
 - количество больных с СКН дано исключительно на основании электрогастроэнтерографии.

подвздошной кишок ($p < 0,05$). Показатели коэффициента сравнения свидетельствовали о значительной блокаде пропульсивной способности ЖКТ ($p < 0,05$). Невзирая на то, что у больных в течение первых суток был достигнут надежный гемостаз, нормализовано АД, данные изменения в амплитудах электрогастроэнтерографии сохранялись до 5-6 сут, электрическая активность биопотенциалов ЖКТ начинала восстанавливаться лишь на 7-9 сут. Наиболее глубокие нарушения пропульсивной способности ЖКТ у всех 50(69%) наблюдались на 2-4 сут от момента госпитализации. Данную динамику амплитуд биопотенциалов ЖКТ расценивали, как соответствующую СКН.

Таким образом установлено, что;

- изменения электрогастроэнтерограмм свидетельствующих о развитии СКН у больных с ГДК встретились в 44 (44/72 - 61%) случаях;
- по данным электрогастроэнтерографии первые свидетельства о нарушении биопотенциалов ЖКТ начинали появляться через 12-24 ч с момента выведения из геморрагической гипотензии;
- наиболее выраженное угнетение пропульсивной способности тонкой кишки у больных с СКН наблюдалось на 2-4 сут со времени госпитализации, положительная тенденция начинала отмечаться лишь с 5-6 сут;
- у больных без СКН умеренное угнетение моторно-эвакуаторных функций тонкой кишки ($p > 0,05$) наблюдалось лишь первые двое суток с момента выведения из геморрагической гипотензии;
- данные динамики амплитуд электрогастроэнтерографи, наиболее точно характеризовали глубину ишемически-реперфузионного поражения кишечника. Так, только на ее показателях СКН диагностировали у 44 (44/72 – 61%) больных, при 42 (42/72 – 58,3%) достоверно выявленных при комплексном обследовании, т. е. лишь 2 (2/72 – 3%) случая ложноположительных. (См. подглаву 2.2.).

4.3. Сонографическое исследование тонкой кишки

Анализ данных сонографии тонкой кишки показал (табл. 18), что при

Таблица 18

Эхографические изменения тонкой кишки у больных с ГДК (n=72)

Эхографические признаки	без СКН=20 с СКН=52	В процессе лечения			
		1-2 сут	3-4 сут	5-6 сут	7-9 сут
Диаметр тонкой кишки, мм	без СКН с СКН	22,4±1,3 28,4±1,4 1*2*	24,4±1,4 35,6±1,5 1*2*	23,6±1,2 32,3±1,5 1*	23,5±1,4 27,4±1,2
Толщина стенки, мм	без СКН с СКН	2,3±0,2 3,5±0,2 1*2*	2,5±0,2 3,9±0,5 1*2*	2,4±0,3 3,6±0,3 1*	2,4±0,2 2,7±0,3
Перистальтика	без СКН - норма - ослабленная - отсутствует	16(80%) 4(20%) -	19(95%) 1(5%) -	20(100%) - -	20(100%) - -
		- 50(96%) 2(4%)	3(6%) 49(94%) -	12(24%) 40(76%) -	37(71%) 15(29%) -
		с СКН	с СКН	с СКН	с СКН
Внутрипросв. депонирование жидкости: - нет - есть	без СКН с СКН	4(20%) 16(80%) - 52(100%)	18(90%) 2(10%) 6(11%) 46(89%)	20(100%) - 43(83%) 9(17%)	20(100%) - 52(100%) -

Примечание: - цифрой 1 – показана степень достоверных различий от нормы;
- цифрой 2 – показана степень достоверных различий между группами больных с СКН и без СКН; (Степень вероятности оценки достоверности различий во всех случаях обозначена * - $p < 0,05$);
- количество больных с СКН дано исключительно на основании УЗИ.

поступлении в стационар и в процессе лечения у 20(28%) больных с ГДК, не выявилось статистически достоверного увеличения диаметра тонкой кишки и толщины ее стенки ($p > 0,05$). Эхографические изменения картины тонкой кишки на 1-2 сут в основном заключались в ослаблении перистальтики, незначительном депонировании жидкости и газа, вероятно всего больше за счет излившейся крови и процессов ее гидролиза ($p > 0,05$). Практически полное восстановление моторной функции по эхо-признакам наблюдалось уже на 3 сут.

У 52(72%) больных, к концу первых суток нахождения в стационаре, появлялись достоверные патологические изменения тонкой кишки по всем УЗ-параметрам, так диаметр тонкой кишки был увеличен до $28,4 \pm 1,4$ мм ($p < 0,05$), толщина стенки кишки до $3,5 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$). Перистальтика была резко угнетена ($p < 0,05$), наблюдалось депонирование жидкости и газа в просвете тонкой кишки ($p < 0,05$). Данная эхо-картина тонкой кишки сохранялась не менее 4 сут пребывания в стационаре. Нормализация сонографической картины тонкой кишки начиналась лишь на 5-6 сут. Обнаруженные изменения эхосемиотики тонкой кишки считали соответствующими СКН.

Таким образом, динамическое УЗИ тонкой кишки показало, что:

- изменения эхографической картины тонкой кишки соответствующие СКН у больных с ГДК встретились в 52(72%) случаях;
- по данным УЗИ тонкой кишки первые свидетельства о вовлечении тонкой кишки в патологический процесс начинали появляться через 12-24 ч с момента выведения пациента из геморрагической гипотензии, в дальнейшем сохранялись в течение 4 сут, а положительные изменения в эхосимеотике начинали отмечаться с 5-6 сут;
- у больных без СКН со стороны тонкой кишки патологических эхо-признаков не отмечалось на всем протяжении лечения, за исключением у 5 (5/20 – 20%) пациентов - ослабления перистальтики. Наличие депонирования жидкости и газа в 1-2 сут, связываем с наличием излившейся крови и последствиями ее гидролиза;
- УЗИ кишечника приводит также приводит гипердиагностике СКН - 52(72%) случая, при 42 (42/72 – 58,3%) достоверно выявленных при комплексном обследовании, т. е. 8 (8/72 - 11%) - ложноположительных. (См. подглаву 2.2.).

4.4. Микроскопическое исследование кала

Микроскопическое исследование кала у больных с ГДК проводили с

целью выявления СКН уже на ранней стадии развития. Известно, что СКН всегда сопровождается прогрессирующим некрозом энтероцитов (однослойный цилиндрический эпителий) слизистой тонкой кишки и их десквамацией в ее просвет [33].

На основании наших исследований установлено, что уверенно судить о развитии СКН возможно лишь в тех случаях, когда при микроскопическом исследовании кала обнаруживается большое количество групп клеток цилиндрического эпителия [в т.ч. дегенеративных клеток, вследствие кариорексиса и кариолизиса (сморщенные или безъядерные клетки)], особенно если они встречаются в виде апикального некроза ворсинок.

Микроскопическое исследование кала показало, что в 1-2 сут и 3-4 сут нахождения в стационаре у 29(29/72 – 40,2%) больных, в кале было обнаружено незначительное увеличение количества слизи, единичные клетки цилиндрического эпителия и большое количество эритроцитов (табл. 19). На 5-6 сут микроскопическая картина кала приходила к нормальной. Учитывая результаты микроскопического исследования кала у данных больных СКН отрицался.

Таблица 19

Показатели микроскопического исследования кала у больных с ГДК (n=72)

Показатели	без СКН (n=30)				с СКН (n=42)			
	1-2 сут	3-4 сут	5-6 сут	7-9 сут	1-2 сут	3-4 сут	5-6 сут	7-9 сут
Слизь	норма	норма	норма	норма	повыш.	повыш.	повыш.	норма
Кл. цилинд. эп.	единич.	единич.	единич.	-	значит.	значит.	значит.	единич.
Лейкоциты	повыш.	единич.	единич.	-	повыш.	повыш.	повыш.	единич.
Эритроциты	значит.	значит.	повыш.	-	значит.	значит.	значит.	норма

У 43(43/72 – 59,8%) больных через 24-36 ч с момента выведения пациента из геморрагической гипотензии в каловом эмульгате определялись: повышенное количество слизи, большие группы клеток цилиндрического эпителия слизистой (в том числе сморщенных и безъядерных), также в виде апикальных частей ворсинок, много лейкоцитов и значительное количество

эритроцитов. Данную картину микроскопии кала, в основном за счет слущенного эпителия слизистой, расценивали как проявление СКН. В течение 3-4 сут микроскопическая картина кала изменялась мало. Положительная динамика начинала наблюдаться с 5-6 сут, количество слизи и лейкоцитов значительно уменьшалось, клетки цилиндрического эпителия встречались единично, эритроциты в малом количестве.

Таким образом, микроскопическое исследование кала позволило установить, что:

- у больных с СКН отмечается значительная десквамация покровного цилиндрического эпителия слизистой кишки в ее просвет и наличие большого количества лейкоцитов в кале;

- микроскопия кала, проведенная у больных с ГДК на 2 сут после поступления, считается наиболее ранней и достоверной диагностикой СКН;

- микроскопия кала лишь в 1 (1/72 - 1%) случае привела к гипердиагностике СКН - 43(59,8%) случая, при 42 (42/72 – 58,3%) достоверно выявленных при комплексном обследовании (См. подглаву 2.2.).

В результате исследований установлено, что количество больных с СКН выявленных отдельно на основании клинической картины, отдельно электрогастроэнтерографии, отдельно сонографии тонкой кишки и микроскопического исследования кала, разнится. Это лишний раз подтверждает, что по настоящее время нет специфических методов/способов подтверждения развития СКН у больных с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ.

Вследствие чего, анализируя в целом результаты проведенных клинических исследований с помощью программного пакета EXEL 2013, развитие СКН считали достоверным, если в первую очередь у больного имелись грубые изменения в кале, обнаруженные при его микроскопии [большое количество групп клеток цилиндрического эпителия в т.ч. дегенеративных клеток, вследствие кариорексиса и кариолизиса (сморщенные или безъядерные клетки), особенно если они встречались в виде апикальных некрозов ворсин], при этом на них должна «накладываться» клиническая картина СКН, изменения

показателей электрогастроэнтерографии и сонографии тонкой кишки соответствующие СКН.

Исходя из этих уточненных данных, проведен расчет частоты развития СКН у больных с ГДК различной степени тяжести (табл. 20).

Таблица 20

Частота развития синдрома кишечной недостаточности у больных с тяжелыми ГДК (n=72)

Степень тяжести кровотечения	Кол-во больных	без СКН	с СКН
III степень	64(89%)	30(47%)	34(53%)
IV степень	8(11%)	-	8(100%)
Всего:	72(100%)	30(41,7%)	42(58,3%)

Таким образом, согласно данным таблицы 20, достоверно СКН у больных с тяжелыми ГДК встретился в 42(58,3%) случаях, причем у пациентов с IV ст. тяжести в 100%. Однако это не отражает его реальной цифры в общей массе больных с ГДК находившихся на лечении в хирургических стационарах РФ, так как было сказано выше (Глава 2), из исследования были исключены пациенты с I-II ст. тяжести кровотечения.

Общая летальность и летальность связанная с СКН представлены в таблице 21.

Таблица 21

Летальность при тяжелых гастродуоденальных кровотечениях (n=72)

Степень тяжести кровотечения	Общая летальность (n=72)	Летальность среди пациентов без СКН (n=30)	Летальность среди пациентов с СКН (n=42)
III степень (n=64)	4(4/64 - 6%)	2(2/30 - 7%)	2(2/34 - 6%)
IV степень (n=8)	4(4/8 - 50%)	-	4(4/8 - 50%)
Всего: 72	8 (8/72 - 11%)	2(2/30 - 7%)	6 (6/42 - 17%)

Результаты клинических исследований позволяют сделать вывод, что СКН в 58,3% случаев сопровождает течение тяжелых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, однако многие механизмы потенцирования эндотоксикоза

и его влияния на формирования дисфункции печени и почек остаются не ясными. С этой целью нами проведены изучение видового и количественного состава микрофлоры кала, исследования параметров эндотоксикоза и функциональных проб печени и почек в крови.

4.5. Бактериологическое исследование кала

Учитывая значительное влияние измененного спектра резидентной микрофлоры кишечника на его функциональное состояние [28; 40; 61] и возможного участия в потенцировании механизмов углубляющих системный эндотоксикоз у больных с ГДК, нами было проведено изучение состояния кишечной микрофлоры. Для оценки микробиоценоза кала использовали критерии предложенные Бондаренко В.П. в 1998 году (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, РАМН, Москва).

Забор кала для бактериологического исследования у больных с ГДК проводили в процессе лечения 3-хкратно: 1-2 сут, 3-4 сут и 7-9 сут.

Результаты изучения кишечной микрофлоры показали (табл. 22), что у 30 (30/72 - 47%) больных без СКН по сравнению с нормой, в 1-2 сут было обнаружено достоверное увеличение количества КОЕ на 1 г фекалий патогенных форм кишечной палочки ($p < 0,05$). Количество КОЕ стрептококков, стафилококков и энтерококков достоверно не изменялись ($p > 0,05$). Титр бифидумбактерий, лактобацилл и бактероидов также соответствовал норме. Количество КОЕ дрожжеподобных грибов было достоверно ($p < 0,05$) повышено до 10^3 - 10^4 . Плесневые грибы не обнаруживались. Облигатно анаэробные – клостридии, во всех случаях высевались в количестве КОЕ 10^3 - 10^5 , что соответствовало норме. В дальнейшем процессе лечения не наблюдалось достоверных отличий в видовом и количественном составе микрофлоры кала, от встреченных при поступлении ($p > 0,05$).

Таблица 22

Кишечная микрофлора у больных с ГДК (n=72)

Микро- организмы	без СКН (n=30)			с СКН (n=42)		
	1-2 сут	3-4 сут	7-9 сут	1-2 сут	3-4 сут	7-9 сут
Бифидумбактерии	$10^8 - 10^{10}$	$10^8 - 10^{10}$	$10^8 - 10^{10}$	$10^2 - 10^4$ 1*2*	$10^2 - 10^4$ 1*2*	$10^6 - 10^6$ 1*2*
Лактобактерии	$10^6 - 10^9$	$10^6 - 10^9$	$10^6 - 10^9$	$10^2 - 10^3$ 1*2*	$10^2 - 10^3$ 1*2*	$10^6 - 10^7$ 1*2*
Бактероиды	$10^7 - 10^9$	$10^7 - 10^9$	$10^7 - 10^9$	$10^2 - 10^4$ 1*2*	$10^2 - 10^4$ 1*2*	$10^5 - 10^6$ 1*2*
Пептококки и пепто- стрептококки	$10^5 - 10^6$	$10^5 - 10^6$	$10^5 - 10^6$	$10^8 - 10^9$	$10^8 - 10^9$	$10^6 - 10^7$
Патогенные формы кишечной палочки	$10^3 - 10^4$ 1*	$10^3 - 10^4$ 1*	$10^3 - 10^4$ 1*	$10^8 - 10^{10}$ 1*2*	$10^8 - 10^{10}$ 1*2*	$10^5 - 10^6$ 1*2*
Стафилококки (ге- мол., плазмокоагул.)	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3$	$10^6 - 10^8$ 1*2*	$10^6 - 10^8$ 1*2*	$10^4 - 10^5$ 1*2*
Эубактерии	$10^9 - 10^{10}$	$10^9 - 10^{10}$	$10^9 - 10^{10}$	$10^{13} - 10^{14}$	$10^{13} - 10^{14}$	$10^{10} - 10^{11}$
Клостридии	$10^3 - 10^5$	$10^3 - 10^5$	$10^3 - 10^5$	$10^8 - 10^{10}$ 1*2*	$10^8 - 10^{10}$ 1*2*	$10^6 - 10^7$ 1*2*
Стрептококки (гемо- литические)	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3$	$10^6 - 10^8$ 1*2*	$10^6 - 10^8$ 1*2*	$10^4 - 10^5$ 1*2*
Дрожжеподобные грибы	$10^4 - 10^5$ 1*	$10^4 - 10^5$ 1*	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3$
Плесневые грибы	$< 10^2$	$< 10^2$	$< 10^2$	$10^5 - 10^7$ 1*2*	$10^5 - 10^7$ 1*2*	$10^2 - 10^3$ 1*2*
Усл.-пат. энтеробак- терии и нефермент. грамотриц.палочки	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3$	$10^8 - 10^9$ 1*2*	$10^8 - 10^9$ 1*2*	$10^3 - 10^5$ 1*2*

Примечание - цифрой 1 – показана степень достоверных различий от нормы;
- цифрой 2 – показана степень достоверных различий между группами больных с СКН и без СКН; (степень вероятности оценки достоверности различий во всех случаях обозначена - $p < 0,05$).

У 42 (42/72 – 58,3%) пациентов с СКН в 1-2 сут микробиологический пейзаж не отличался от встреченного в эти же сроки у пациентов без СКН. Однако на 3-4 сут отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение количества КОЕ на 1 г кала внутриштаммовых патогенных форм кишечной палочки (гемолизирующей, лактозонегативной), стафилококков (гемолизирующих, плазмокоагулирующих) и стрептококков (гемолизирующих), особенно

условно-патогенных энтеробактерий ($p < 0,05$) и неферментирующих грамотрицательных палочек ($p < 0,05$). Наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение основных строгих анаэробов заселяющих толстую кишку. При этом обнаружен избыточный рост клостридий ($p < 0,05$), дрожжевые грибы вытеснены популяциями плесневых кандид ($p < 0,05$). Данная картина микробного пейзажа сохранялась до 7 сут, и лишь начиная с 9 сут была замечена положительная динамика.

Таким образом, результаты исследования видового и количественного состава кишечной микрофлоры у больных с ГДК показали, что:

- у больных без СКН были отмечены достоверные изменения лишь по количеству КОЕ патогенных форм кишечной палочки и в процессе лечения микробный пейзаж практически не менялся. У больных с СКН микробный пейзаж был дисбалансирован по всем видам резидентной микрофлоры и его восстановление начиналось с 9 сут от начала лечения;

- у больных с СКН наблюдалось резкое уменьшение бифидофлоры $\leq 10^2$ - 10^4 ($p < 0,05$), доминирование патогенных форм кишечной палочки $\geq 10^8$ - 10^{10} ($p < 0,05$) и различных кокков ($p < 0,05$), энтеробактерий $\geq 10^8$ - 10^9 ($p < 0,05$) и др. над резидентными бактериальными популяциями ($p < 0,05$);

- продукты жизнедеятельности изменившейся кишечной микрофлоры чрезвычайно токсичны [46; 59; 76; 81; 202].

4.6. Исследование эндотоксикоза у больных с тяжелыми гастроудоденальными кровотечениями

В первые сутки нахождения в стационаре у пациентов осложненных СКН (табл. 23), по сравнению с пациентами без СКН, отмечался практически одинаковый уровень СМП ($p > 0,05$) в плазме крови, однако концентрация ППОЛ была значительно выше ($p < 0,05$), при более высоком потреблении супероксиддисмутаза ($p < 0,05$).

Таблица 23

Показатели выраженности эндотоксикоза у больных с тяжелыми кровотечениями из гастродуоденальных язв (всего 72 пациента; без СКН=30; с СКН=42)

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

Оксидантно-антиоксидантное отношение свидетельствовало о большем дисбалансе в регуляционной системе оксиданты-антиоксиданты в группе больных с СКН (p<0,05), по сравнению с группой без СКН. Также достоверно более выражено нарушалась (увеличивалась по отношению к токсинам) проницаемость эритроцитарных мембран (p<0,05). СИЭ был достоверно выше (p<0,05) в группе с СКН по сравнению с пациентами без СКН.

На 2 сутки у больных без СКН, параметры эндотоксикоза не претерпели выраженных изменений. При этом в группе с СКН на 2 сутки концентрации СМП и ППОЛ нарастали, наблюдались истощение супероксиддисмутазы и углубление диспропорции в оксидантно-

антиоксидантном соотношении, СИЭ увеличивался и был достоверно выше ($p<0,05$), чем в группе без СКН.

На 3-4 сутки в группе больных без СКН уровень СМП, ППОЛ и супероксиддисмутазы приходили практически к норме. По сравнению с данной группой в группе пациентов с СКН сохранялась достоверно более высокая концентрация СМП ($p<0,05$) и ППОЛ ($p<0,05$), отмечался более выраженный дефицит супероксиддисмутазы ($p<0,05$), а также более выраженные нарушения в оксиданто-антиоксидантой регуляционной системе ($p<0,05$). Сохранялась достоверно более высокая проницаемость эритроцитарных мембран ($p<0,05$). Различия по СИЭ в исследуемых группах нарастали ($p<0,05$).

Лишь на 5, 6-8 сутки у пациентов с СКН начиналось снижение уровня показателей выраженности эндотоксикоза в плазме крови и повышение ее антиоксидантной активности.

Следует отметить, что проведенная нами интегральная и количественная оценка острых функциональных нарушений по упрощенной шкале SAPS (J. Le Gall и соавт., 1993) имеет тесные корреляционные связи с показателями эндотоксикоза ($r_s>0.714$). Для большей наглядности динамика показателей СИЭ и SAPS выведены в диаграмме (рис. 7).

Таким образом:

- начиная с первых часов от начала реанимационных мероприятий, 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;
- в течение 1 сут «барьерная» функция стенки тонкой кишки сохраняется, что подтверждается равномерным повышением уровня СМП у больных с СКН и без СКН;

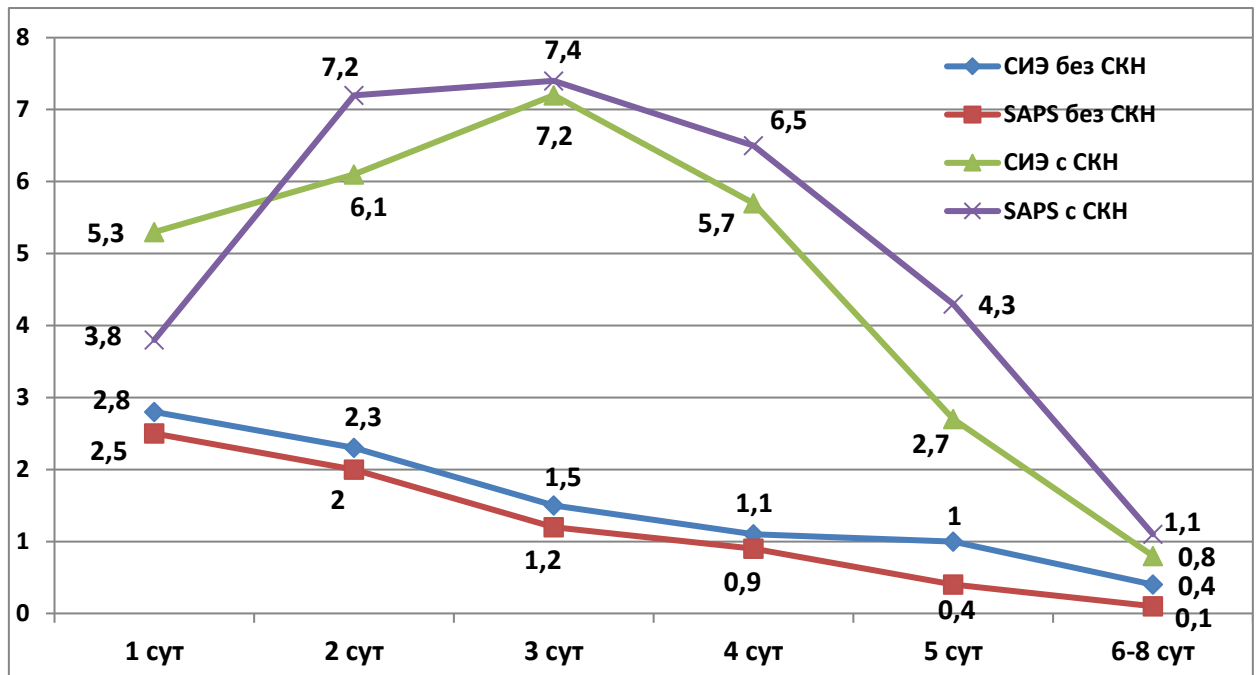


Рисунок 7. Динамика показателей СИЭ и SAPS у больных с гастроудоденальными кровотечениями (без СКН = 30; с СКН - 42) (баллы)

- 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 4 сут с момента госпитализации, так как продолжает «поддерживаться» поступлением большого количества СМП и ППОЛ из пораженной тонкой кишки;

- интегральная и количественная оценка острых функциональных нарушений по шкале SAPS тесно коррелирует с уровнем эндотоксикоза ($r_s > 0.714$).

- наиболее точным в определении состояния баланса регуляционной

системы оксиданты-антиоксиданты у больных без СКН и с СКН, является рассчитываемое оксидантно-антиоксидантное отношение (отношение диеновых конъюгатов к уровню супероксиддисмутазы) ($p < 0,05$).

Изучение антиоксидантной активности по значениям фермента супероксиддисмутазы и диеновых конъюгатов находит широкое использование этих показателей в медицинской практике для оценки процессов свободнорадикального окисления липидов. В свою очередь их отношение более точно ($p > 0,05$) отражает самую раннюю стадию окисления полиненасыщенных жирных кислот, составляющих основу клеточных мембран организма. Резкое повышение оксидантно-антиоксидантного отношения может свидетельствовать о массовой гибели клеток тонкой кишки.

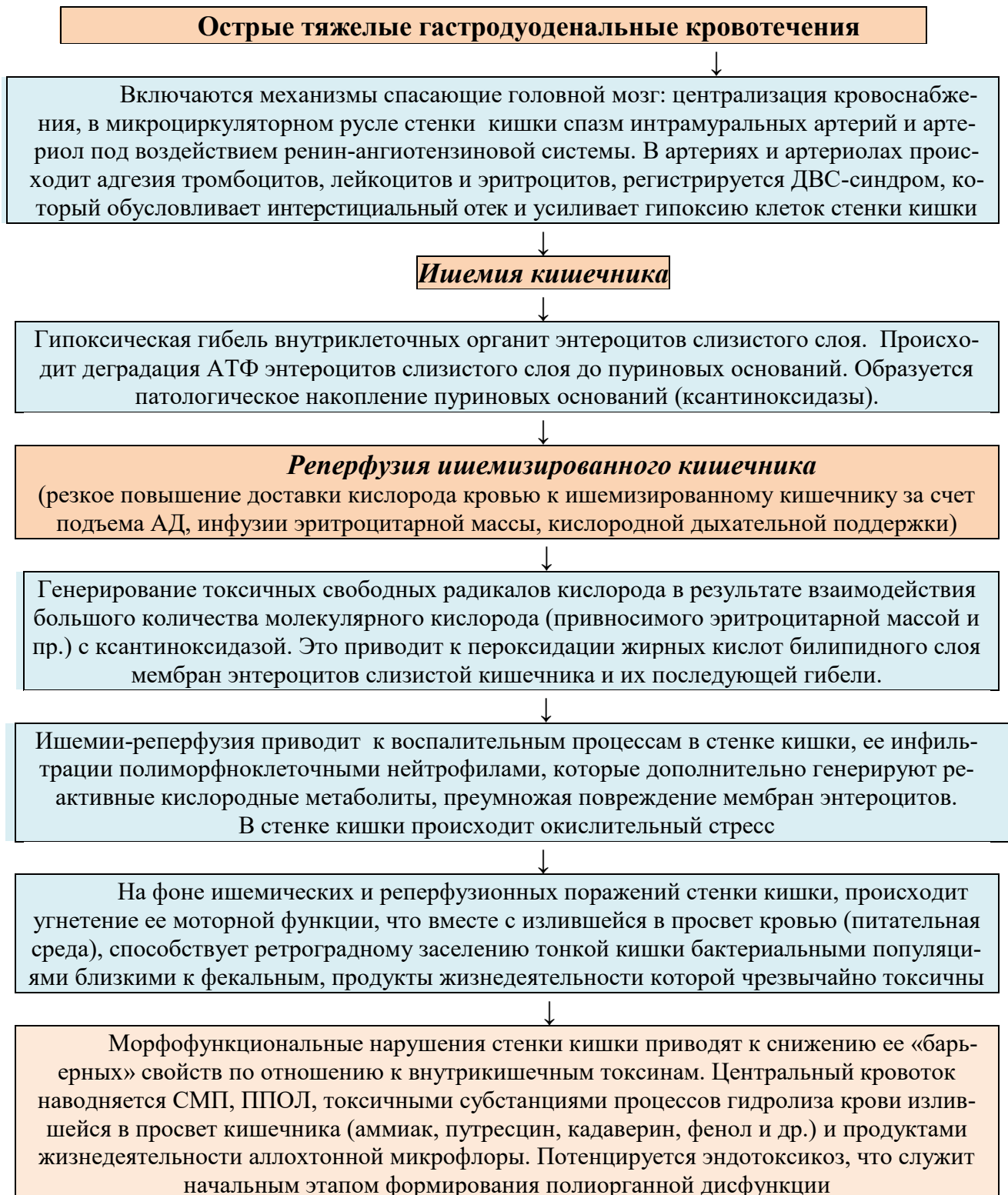
Резюмируя в целом, можно утверждать, что «разгерметизация» кишечника, как естественного резервуара эндотоксинов, существенно потенцирует системный эндотоксикоз.

4.7. Обоснование роли кишечника в потенцировании системного эндотоксикоза при тяжелых гастродуоденальных кровотечениях

Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что при тяжелых ГДК, включение тонкой кишки в порочный круг эндотоксикоза, происходило уже в первые сутки от начала кровотечения.

Нами представлена уточненная схема патогенеза формирования синдрома кишечной недостаточности и его роли в патогенезе системного эндотоксикоза у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями (рис. 8). Схема построена, в том числе и с учетом информации полученной другими исследователями (см. Главу 1. «Обзор литературы», подглавы 1.1., 1.2.).

Рисунок 8. Схема патогенеза формирования синдрома кишечной недостаточности и его роли в патогенезе эндотоксикоза у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями



Полученные данные свидетельствуют о значительной роли СКН в потенцировании эндотоксикоза при тяжелых ГДК.

Резюмируя в целом, можно сказать, что у больных с тяжелыми ГДК, осложненными СКН, даже после остановки кровотечения, выведения из геморрагической гипотензии и восполнения ОЦК, эндотоксикоз в течение 2-3 сут продолжает «поддерживаться» поступлением большого количества внутрикишечных токсинов из пораженной тонкой кишки. Это приводит к нарушению баланса эндогенной интоксикации и адаптационных возможностей органов функциональной детоксикации (в первую очередь печени и почек). Следовательно, уровень эндотоксикоза у больных с ГДК во многом зависит от вовлечения или не вовлечения в патологический процесс кишечника.

4.8. Синдром кишечной недостаточности и его связь с функциональным состоянием печени и почек у больных с гастродуоденальными кровотечениями

При анализе данных функционального состояния печени использовали показатели (пигментного обмена, уровень ферментов-катализаторов химических реакций азотистого обмена, уровень органоспецифического фермента митохондриальной локализации - уроканиназы), которые напрямую не связаны с кровопотерей и привнесением компонентов крови в процессе лечения (эритроцитарная масса, свежзамороженная плазма). Установлено, что у 26(26/30 - 87%) больных без СКН и у 6(6/42 - 14%) с СКН, рутинные печеночные пробы не выявляли нарушений ее функций, за исключением незначительного повышения в 1 сут уровня уроканиназы, которая в норме в крови практически отсутствует [188] (табл. 24). Уроканиназа - фермент чрезвычайно чувствителен к интоксикации [188]. В таблице приведены сведения о функциональном состоянии печени в зависимости от наличия СКН, однако для чистоты клинического исследования, при вычислении суммарной

Таблица 24

Показатели функционального состояния печени у больных с тяжелыми
ГДК n=74 (без СКН = 30; с СКН = 42)

Показатели	Наличие СКН	В процессе лечения					
		1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут	6-8 сут
Общ. билирубин, мкмоль/л	- СКН	16,3±2,2	17,1±2,3	16,4±2,1	20,5±2,9	14,2±2,3	18,2±2,1
		22,4±3,5	42,8±3,9	72,5±3,8	68,3±3,4	28,4±2,3	25,4±2,4
		p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05
АлАт, Ед/л	- СКН	21,5±2,4	32±2,3	30±2,2	28±3,1	19±2,2	19±2,2
		42±2,1	77±3,2	98±5,2	84±4,7	51±4,2	36±3,3
		p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05
АсАт, Ед/л	- СКН	40±2,1	40±2,1	35±2,7	38±3,4	32±3,3	32±3,6
		46±2,7	86±2,3	89±4,2	72±3,9	67±3,4	47±3,9
		p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05
Уроканиназа, ед	- СКН	0,04±0,01	0,25±0,05	0,1±0,02	0,05±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01
		0,25±0,05	0,75±0,15	2,20±0,20	2,70±0,25	1,85±0,20	1,15±0,08
		p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
СФПеч, баллы	- СКН	0,1±0,01	0,6±0,1	0,5±0,1	0,3±0,1	0,2±0,02	0
		0,3±0,01	3,9±0,3	6,1±0,5	5,5±0,2	3,4±0,02	0,7±0,02
		p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05

Примечание: показана степень достоверных различий от нормы; (степень вероятности оценки достоверности различий обозначена - p<0,05).

функции печени, были исключены 6(14%) пациентов с СКН, у которых в процессе лечения не были выявлены печеночные дисфункции и, 4(13%) пациента без СКН у которых, напротив, в процессе лечения верифицировалась печеночная недостаточность.

У 4(4/30 – 13%) пациентов без СКН и 36(36/42 – 86%) в первые сутки нахождения в стационаре нарушения в печеночных пробах не наблюдалось, но уже на 2 сут отмечалось нарушение пигментного обмена, общий билирубин был увеличен до 42,8±3,9 мкмоль/л (p<0,05). Явления синдрома цитолиза подтверждались повышением уровня трансаминаз (p<0,05) и уроканиназы (p<0,05). Максимальные нарушения функционального состояния печени наблюдалось на 3-4 сут (p<0,05) и достигали 6,1±0,5 балла. Улучшение по

всем показателям начиналось с 5 сут с момента поступления в стационар и лишь к 6-8 сут исследуемые функции печени приходили к нормальным.

Нарушений функций почек не наблюдалось у 23(23/30 - 77%) больных без СКН и у 2(2/42 - 5%) больных с СКН, за исключением снижения суточного диуреза в 1 сут, что вероятнее всего связано с централизацией кровообращения и действием ренин-ангиотензиновой системы [5] (табл. 25). Вслед-

Таблица 25

Показатели функционального состояния почек у больных с тяжелыми ГДК n=74 (без СКН = 30; с СКН = 42)

Показатели	Наличие СКН	В процессе лечения					
		1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут	6-8 сут
Мочевина, ммоль/л	- СКН	7,2±0,8	5,8±0,6	6,2±0,7	5,9±0,5	6,3±0,4	5,5±0,4
		8,4±1,3	16,4±1,4	21,2±1,3	19,5±0,9	15,3±0,8	8,1±0,3
		p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
Креатинин в крови, ммоль/л	- СКН	0,12±0,01	0,13±0,01	0,10±0,01	0,09±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01
		0,15±0,02	0,21±0,03	0,23±0,02	0,19±0,01	0,13±0,01	0,11±0,02
		p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
Креатинин в моче, ммоль/л	- СКН	8,9±0,2	7,6±0,2	6,8±0,3	9,9±0,3	9,4±0,4	9,5±0,3
		6,5±0,2	2,5±0,1	3,2±0,2	3,3±0,1	4,7±0,2	8,2±0,2
		p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
Суточный диурез, мл/сут	- СКН	1230±150	970±70	1520±80	1750±160	1600±150	17050±170
		580±60	520±90	810±120	950±130	1350±120	1850±150
		p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
Клуб. фильтрация, мл/мин	- СКН	53,6±5,2	63,3±6,1	83,6±7,8	103,5±9,5	105,8±9,	110,7±9,8
		45,5±3,6	20,8±4,4	33,3±4,2	42,6±3,6	83,7±5,5	94,3±4,5
		p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
Канальц. реабс. воды, %	- СКН	97,9±4,2	96,3±5,2	97,7±3,1	98,5±1,2	98,7±1,3	98,4±1,1
		92,4±2,1	84,4±3,2	91,3±2,2	93,2±1,1	95,4±1,2	96,6±1,2
		p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05
СФПоч, баллы	- СКН	0,3±0,04	0,3±0,02	0,2±0,02	0,1	0	0
		4,1±0,2	6,8±0,4	4,9±0,2	4,7±0,2	2,9±0,2	0,5±0,1
		p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05

Примечание: показана степень достоверных различий от нормы; (степень вероятности оценки достоверности различий обозначена - p<0,05).

ствие чего, при вычислении суммарной функции почек, также были исключены 2(5%) пациента с СКН, у которых в процессе лечения не были выявле-

ны почечные дисфункции и, 7(23%) пациентов без СКН у которых, напротив, в процессе лечения верифицировалась почечная недостаточность.

У пациентов с СКН, нарушения функций почек начинали отмечаться с первых суток, а максимальные, на 3-4 сут. В эти сроки наблюдалось снижение диуреза до 430-610 мл/сут ($p<0,05$). В плазме крови регистрировалось статистически достоверное повышение продуктов катаболизма белков – возрастал уровень мочевины ($p<0,05$) и креатинина ($p<0,05$). Страдала концентрационная функция почек, сопровождающаяся уменьшением содержания креатинина в моче ($p<0,05$). Уремическая интоксикация легкой степени подтверждалась снижением клиренса креатинина ($p<0,05$). Наблюдалось угнетение фильтрационной способности почек и канальцевой реабсорбции воды ($p<0,05$). Степень нарушения суммарной функции почек повышалась до $6,8\pm0,4$ баллов ($p<0,05$). Изменялась микроскопия осадка мочи: появлялся эпителий почечных канальцев, цилиндрурия, лейкоциты, белок в пределах 0,1-0,2 г/л/сутки. Восстановление функций почек начиналось с 6-7 сут, также с монотонной динамикой, однако и к 9 сут полностью не нормализовались.

В количественном отношении пациенты с почечной недостаточностью (47/72 – 65%) превышают количество пациентов с печеночной дисфункцией (40/72 – 55%). Так как в нашей работе приоритет отдавали изучению полиорганной недостаточности (а именно печеночно-почечной дисфункции), связанной с кровотечением и СКН, пациенты с моноорганной дисфункцией (7/72 – 9% с почечной и 4/72 – 5% с печеночной) не учитывались в дальнейшей статистической обработке. Тем более, что моноорганная дисфункция во всех случаях носила легкую форму и быстро устранялась специализированной терапией. При помощи программы Excel 2013, нами было установлено, что лишь у 4(4/30 - 13%) больных без СКН и у 36(36/42 - 86%) с СКН, развилась печеночно-почечная дисфункция, т. е. полиорганная недостаточность (рис. 9). При этом мы понимаем, что наличие кишечной недостаточности и допустим почечной, это уже полиорганная недостаточность, но для упрощения восприятия материала решили не включать кишечную недостаточность в

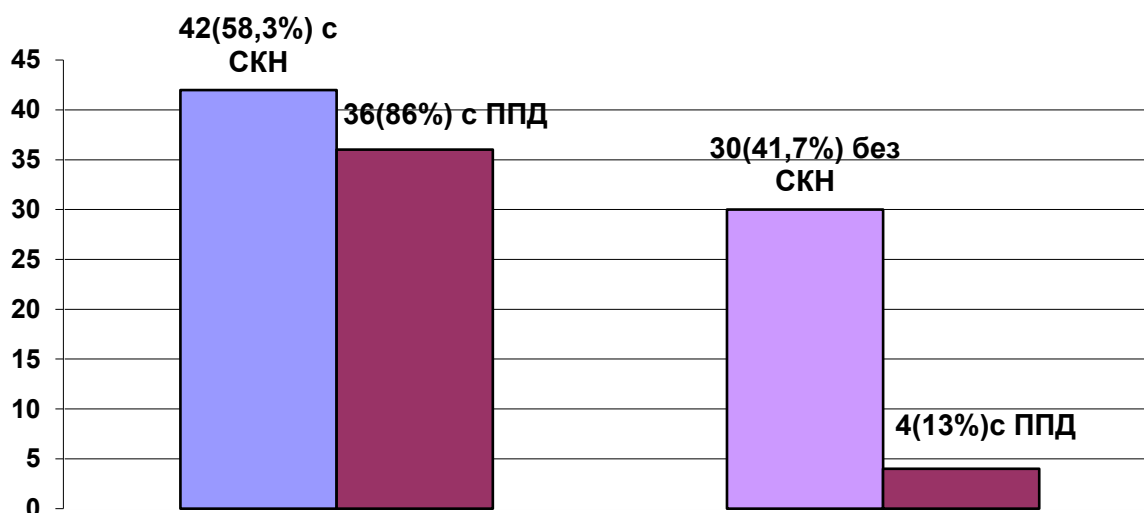


Рисунок 9. Частота развития печечно-почечной дисфункции у больных с синдромом кишечной недостаточности

схему полиорганной недостаточности. Вследствие чего печеночную или почечную недостаточность, именуем – дисфункцией.

Таким образом, исследование функционального состояния печени и почек показало, что:

- у 4(4/30 – 13%) больных без СКН развилась печечно-почечная дисфункция, а у пациентов с СКН в 36(36/42 – 86%) случаях, т. е. всего у 40 (40/72 – 55%) пациентов с тяжелыми ГДК;

- все 4(4/30 – 13%) больных без СКН у которых развилась печечно-почечная дисфункция, были людьми пожилого возраста, а 6(6/42 – 14%) пациентов с СКН, напротив, были людьми первой половины зрелого возраста (31-41 год);

- нарушение функций печени у всех пациентов протекало по типу синдрома печечно-клеточной недостаточности на фоне циркуляторной гипоксии. Однако у больных с СКН, в портальный кровоток поступают в избыточном количестве токсические вещества из вовлеченного в патологический процесс кишечника (СМП, ППОЛ, продукты гидролиза крови, продукты жизнедеятельности изменившейся микрофлоры и т.д.). Последние иници-

руют ряд деструктивных процессов в гепатоцитах, в том числе активируют перекисное окисление липидов и усиливают лабильность лизосомальных ферментов, следствием чего является фатальное усиление внутриклеточного протеолиза. Это приводит к нарушению пигментного обмена ($p > 0,05$), нарушению проницаемости мембран гепатоцитов и повышенному выбросу трансаминаз ($p > 0,05$) и урокиназы ($p > 0,05$) в кровеносное русло.

- нарушение функций почек у всех больных протекало по типу синдрома обратимой неанурической почечной недостаточности. Пусковым моментом также являлась циркуляторная гипоксия, при которой происходят перераспределение почечного кровотока с шунтированием крови через юстамедуллярную область и обескровливание почечной коры с частично проходящими в ней почечными канальцами. Почечный кровоток снижается до 30-50% нормы. Однако у больных с СКН, избыточная концентрация токсических продуктов поступивших из просвета кишечника в плазму крови, способствует удержанию повышенной секреции адренокортикотропного и антидиуретического гормонов (альдостерона и ренина) [51; 80; 82]. Длительная микроциркуляторная гипоксия в почках приводит к нарушению энергетического обмена в клетках канальцев, с течением времени происходит частичное заполнение просвета канальцев отторгнутым эпителием, зернистыми и гиалиновыми цилиндрами. Это приводит к отеку интерстиция мозгового слоя и повышенному выходу в него мочевины из восходящего колена петли нефрона, с последующим нарушением концентрационной способности почек и процессов мочеобразования, присоединением мочевого синдрома. Со стороны почек отмечалось постепенное ухудшение их функций, без резких колебаний на всем протяжении лечения.

Следует отметить, что проведенная нами интегральная, хронологическая и количественная оценка показателей эндотоксикоза, имеет тесные корреляционные связи ($r_s > 0.731$) с показателями функционального состояния печени и почек (табл. 26, 27).

Таблица 26

Матрица корреляций показателей эндотоксикоза и функционального состояния печени у больных осложненных СКН (n=42)

Показатели эндотоксикоза	Показатели функционального состояния печени				
	Общий били- рубин	АлАт	АсАт	Урока- ниназа	СФПеч
СМП	0.839	0.742	0.655	0.915	0.902
Малоновый диальдегит	0.801	0.756	0.656	0.792	0.831
О/Аотн	0.794	0.623	0.784	0.907	0.912
ПЭМ	0.833	0.804	0.752	0.872	0.643
СИЭ	0.819	0.735	0.754	0.899	0.876

жирным шрифтом выделены сильные достоверные корреляционные связи ($r_s > 0.735$)

Таблица 27

Матрица корреляций показателей эндотоксикоза и функционального состояния почек у больных осложненных СКН (n=42)

Показатели эндотоксикоза	Показатели функционального состояния почек			
	Креати- нин крови	Клубочковая фильтрация	Суточный диурез	СФПоч
СМП	0.925	0.904	0.613	0.811
Малоновый диальдегит	0.734	0.788	0.632	0.905
О/Аотн	0.922	0.931	0.776	0.893
СИЭ	0.884	0.825	0.746	0.867

жирным шрифтом выделены сильные достоверные корреляционные связи ($r_s > 0.734$)

Для большей наглядности динамика показателей СИЭ, функционального состояния печени и почек представлены в диаграммах (рис. 10, 11). По этим данным видно, что развитие кишечной недостаточности опережает формирование печеночно-почечных дисфункций на 12-24 часа.

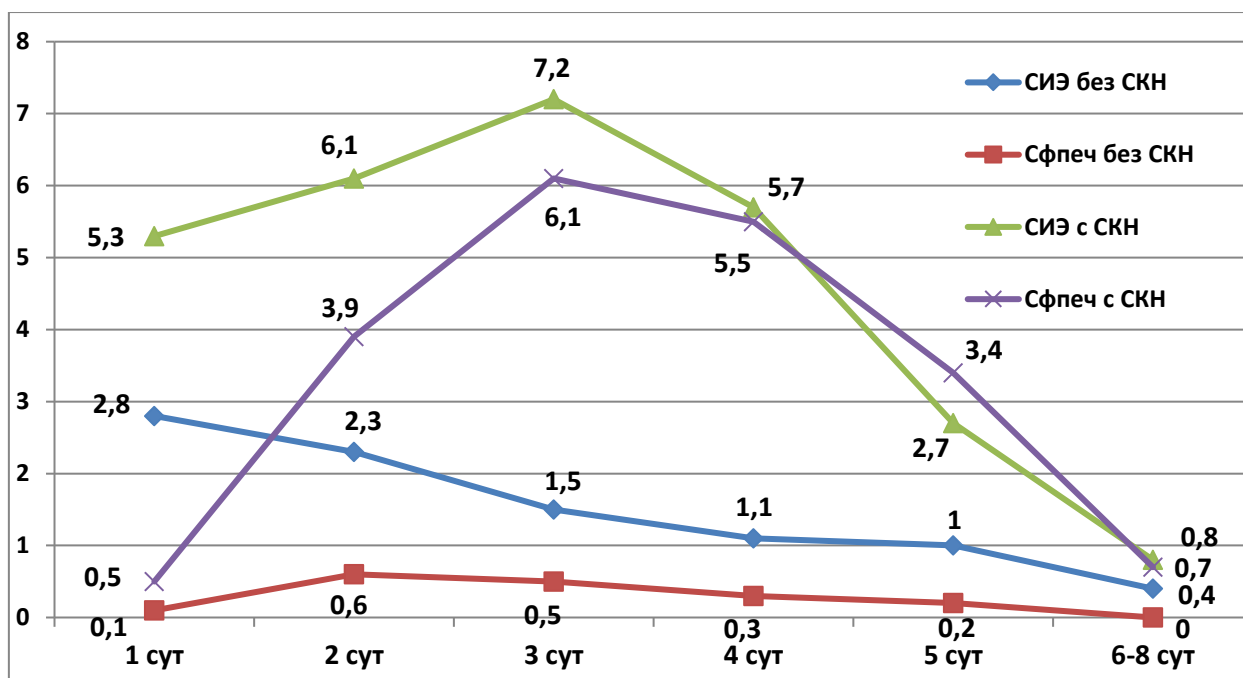


Рисунок 10. Динамика показателей СИЭ и суммарной функции печени у больных с гастроудоденальными кровотечениями (без СКН = 30; с СКН = 42) баллы

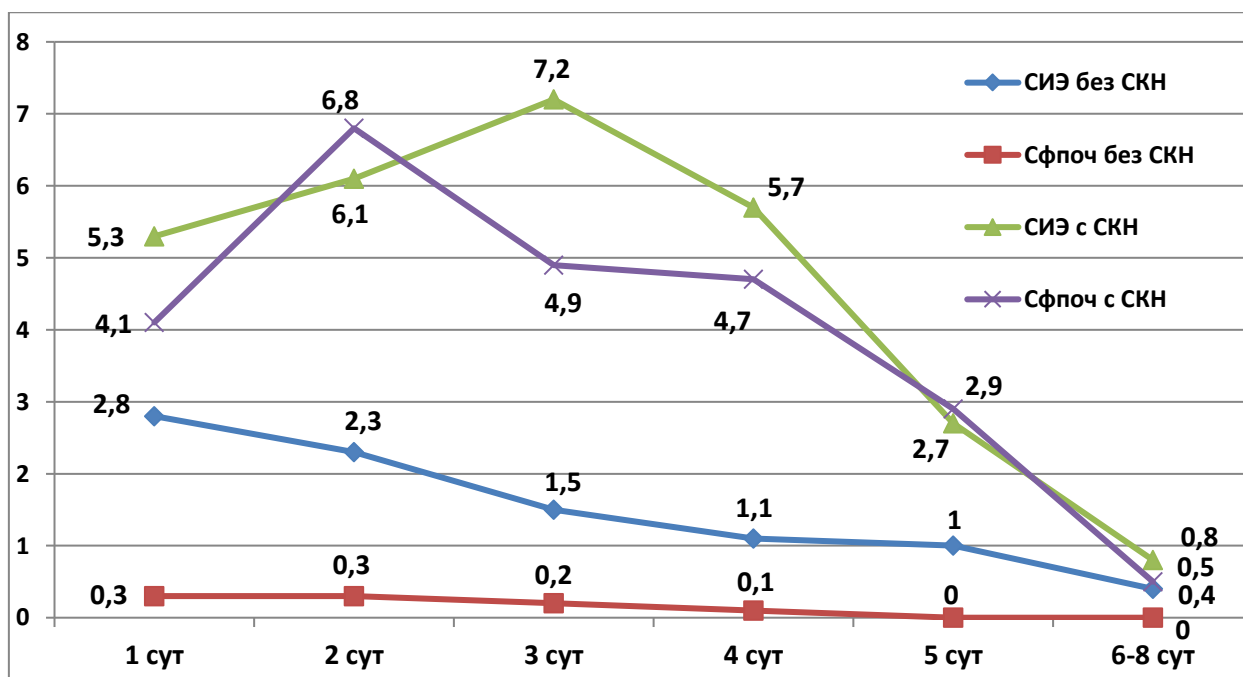


Рисунок 11. Динамика показателей СИЭ и суммарной функции почек у больных с гастроудоденальными кровотечениями (без СКН = 30; с СКН = 42) баллы

Таким образом, установлено, что СКН не только значительно углубляет эндотоксикоз, но и по этой же причине служит триггером развития полиорганной недостаточности, в нашем исследовании - печечно-почечной дисфункции.

4.9. Диагностика и прогнозирование синдрома кишечной недостаточности.

Своевременная диагностика и эффективность лечения СКН у больных с гастродуоденальными кровотечениями в существенной мере зависят от применения простых, неинвазивных и информативных методов определения нарушения функций тонкой кишки. С этой целью мы провели исследование на чувствительность, специфичность и общую точность примененных нами способов его диагностики: клинической картины, электрогастроэнтерографии, сонографии тонкой кишки и микроскопического исследования кала.

С помощью программного пакета EXEL 2013, при каждом методе/способе диагностики СКН были выделены достоверно положительные, ложноположительные и ложноотрицательные результаты и, на этом основании составлялись соотношения диагнозов с результатами разных способов диагностики (табл. 28, 29, 30, 31).

Таблица 28

Соотношение диагноза СКН и его клинической картины (n=72)

Окончательный диагноз (после комплексного обследования)	На основании клинической картины: с СКН = 59; без СКН = 13	
с СКН (n=42)	42(ДП)	17(ЛП)
без СКН (n=30)	13(ДО)	17(ЛО)

Диагностическая значимость клинической картины к факту развития СКН составила: чувствительность = $42 : (42 + 17) = 71\%$, специфичность = $13 : (13 + 17) = 43\%$, общая точность = $42 + 13 : (42 + 13 + 17 + 17) = 62\%$.

Таблица 29

Соотношение диагноза СКН и заключений ЭГЭГ (n=72)

Окончательный диагноз (после комплексного обследования)	На основании заключений ЭГЭГ: с СКН = 44; без СКН = 28	
с СКН (n=42)	42(ДП)	2(ЛП)
без СКН (n=30)	28(ДО)	2(ЛО)

Диагностическая значимость заключений ЭГЭГ к факту развития СКН составила: чувствительность = $42 : (42 + 2) = 95,5\%$, специфичность = $28 : (28 + 2) = 93,3\%$, общая точность = $42 + 28 : (42 + 28 + 2 + 2) = 94,6\%$.

Таблица 30

Соотношение диагноза СКН и заключений УЗИ (n=72)

Окончательный диагноз (после комплексного обследования)	На основании заключений УЗИ: с СКН = 52; без СКН = 20	
с СКН (n=42)	42(ДП)	10(ЛП)
без СКН (n=30)	22(ДО)	8(ЛО)

Диагностическая значимость заключений УЗИ тонкой кишки к факту развития СКН составила: чувствительность = $42 : (42 + 10) = 80,8\%$, специфичность = $22 : (22 + 8) = 73,3\%$, общая точность = $42 + 20 : (42 + 22 + 10 + 8) = 75,6\%$

Таблица 31

Соотношение диагноза СКН и заключений микроскопического исследования кала (n=72)

Окончательный диагноз (после комплексного обследования)	На основании заключений микроскопического исследования кала: с СКН = 43; без СКН = 30	
с СКН (n=42)	42(ДП)	1(ЛП)
без СКН (n=30)	29(ДО)	1(ЛО)

Диагностическая значимость заключений микроскопического исследования кала к факту развития СКН составила: чувствительность = $42 : (42 + 1) = 97,7\%$, специфичность = $29 : (29 + 1) = 96,6\%$, общая точность = $42 + 29 : (42 + 29 + 1 + 1) = 97,3\%$.

Таким образом:

- наибольшую чувствительность, специфичность и общую точность в определении СКН, имеют по убывающей следующие способы/методы: микроскопия кала, электрогастрография, УЗИ кишечника и замыкает клиническая картина. Каждый из перечисленных способов/методов имеет определенный процент гипердиагностики СКН;

- определение развития СКН исходя из его клинической картины и эхо-признаков поражения кишечника в значительной степени зависят от человеческого фактора: в первую очередь от личной заинтересованности, затем квалификации, качества аппаратуры и т.д., вследствие чего по этим данным процент формирования СКН может широко варьировать и подвергаться сомнению;

- высокой общей точностью обладает накожная компьютерная электрогастроэнтерография, однако большинство хирургических стационаров РФ не имеют в наличии электрогастроэнтерографов.

В этой связи с целью ранней диагностики СКН мы предлагаем шире использовать микроскопическое исследование кала. В наших исследованиях доказано, что у больных с ГДК с момента развития СКН в 97-100% случаев отмечается значительная десквамация покровного цилиндрического эпителия слизистой тонкой кишки в ее просвет. При микроскопическом исследовании кала у пациентов с СКН в препарате легко обнаруживалось большое количество десквамированного цилиндрического эпителия в виде больших групп или даже апикальных верхушек восин. При этом ложноотрицательный результат встретился лишь в одном случае, что свидетельствовало о практически 97-98% чувствительности, специфичности и общей точности метода.

Преимуществом микроскопического исследования кала для диагностики СКН является простая воспроизводимость и возможность тиражирования в любой современной клинической лаборатории.

Проведенный корреляционный анализ с помощью программного пакета EXEL 2013 (коэффициент корреляции Пирсона - r_s), показал сильные корреляционные связи между показателями электрогастроэнтерографии и данными микроскопического исследования кала (табл. 32). Как видно из таблицы у больных с гастродуоденальными кровотечениями СМЭС, относительная электрическая активность различных отделов ЖКТ, коэффициенты ритмичности и сравнения имели прямую корреляционную связь (r_s в пределах 0.756 – 0.852) с количеством слизи, клеток цилиндрического эпителия и лейкоцитов в кале.

Таблица 32

Матрица корреляций показателей электрогастроэнтерографии и данных микроскопии кала при гастродуоденальных кровотечениях

Параметры ЭГЭГ	Данные микроскопии кала		
	кол-во слизи	кол-во цилинд. эпителия	кол-во лейкоцитов
СМЭС	0.799	0.822	0.387
ЭАО	0.786	0.794	0.756
Коэфф. ритмичн.	0.651	0.856	0.583
Коэфф. сравнения	0.812	0.852	0.819

жирным шрифтом выделены сильные достоверные корреляционные связи ($r > 0.756$)

В свою очередь матрица корреляций показателей ЭГЭГ и данных УЗИ тонкой кишки, показало, что у больных с гастродуоденальными кровотечениями СМЭС, относительная электрическая активность различных отделов ЖКТ, коэффициенты ритмичности и сравнения, также имели прямую корреляционную связь (r_s в пределах 0.718 – 0.848) с диаметром тонкой кишки, толщиной ее стенки, перистальтикой и депонированием жидкости в ней,

но следует отметить, что связи были слабее, чем при корреляции ЭГЭГ и микроскопия кала (табл. 33).

Таблица 33

Матрица корреляций показателей электрогастроэнтерографии и отдельных УЗ-признаков СКН при гастродуоденальных кровотечениях

Параметры ЭГЭГ	Данные УЗИ тонкой кишки			
	диаметр кишки	толщина стенки кишки	перистальтика	депонирование жидкости
СМЭС	0.848	0.715	0.797	0.718
ЭАО	0.628	0.761	0.792	0.733
Коэфф. ритмичн.	0.745	0.584	0.607	0.605
Коэфф. сравнения	0.673	0.604	0.772	0.582

жирным шрифтом выделены сильные достоверные корреляционные связи ($r_s > 0.718$)

Резюмируя в целом диагностический алгоритм, становится понятным, что СКН не может быть уверенно верифицирован одним или двумя способами/методами диагностики. Вследствие чего судить о развитии СКН мы не можем, опираясь на данные только ЭГЭГ или УЗИ, а особенно клинической картины, необходимо параллельно рассматривать результаты исследований, причем в динамике (с 1 по 3 сут). Данное время и интервал в исследовании позволяли получить наиболее полную картину динамики нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, эхо-картину патологических изменений в тонкой кишке и проявлений клиники СКН. Однако с полной уверенностью говорить о развитии СКН, мы можем лишь, получив «материальное» подтверждение его развития, которое возможно только при микроскопии кала.

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 основной группы, формирование СКН обнаружилось у 42(58,3%) пациентов. При этом из них, у 37 (37/42 - 88%) пациентов, отмечалось снижение систолического артериального давле-

ния 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 - HP_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» [32].

Клинический пример 1.

Больной Д. 46 лет, 17.03.15 в 15²⁰ был доставлен врачом скорой медицинской помощи в хирургическое отделение ГУЗ «КБ №5» г. Волгограда с диагнозом: «Желудочно-кишечное кровотечение тяжелой степени». Состояние тяжелое. Кожный покров бледен, больной зевает, жалуется на выраженную слабость, жажду. АД – 60/30 мм рт. ст., пульс – 112 в минуту, индекс Альговера – 1,9. Лабораторные показатели: гемоглобин – 78 г/л, эритроциты – $2,1 \times 10^{12}$, гематокрит – 16%. Из анамнеза: на фоне полного здоровья, за 6 часов до обращения за медицинской помощью, появилась слабость, «летание мушек перед глазами», тошнота, однократная рвота содержимым типа «кофейной гущи» с примесью алой крови. Был однократный жидкий стул черного цвета с темно-вишневыми сгустками, после которого отмечалась кратковременная потеря сознания. Скорая медицинская помощь прибыла через 20 минут после вызова, врач измерил артериальное давление - 60/30 мм рт. ст. Больной был транспортирован в стационар, время потраченное на доставку, составило 25 минут. За время транспортировки врачу скорой помощи поднять артериальное давление не удалось.

Пациент из приемного покоя сразу был переведен в отделение реанимации, где лишь через 40 минут удалось поднять артериальное давление до 90/60 мм рт. ст. Итого, больной находился в артериальной гипотензии (60/30 мм рт. ст.) 85 минут. На экстренной ФГС язва задней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки, размером 0,8×0,5 см, глубина до 3 мм, на дне язвы тромбированный сосуд, подтекания крови нет. Forrest IIa.

Клинический диагноз: «Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, осложненная состоявшимся кровотечением тяжелой степени».

Эндоскопическим способом выполнена профилактика рецидива кровотечения, посредством субмукозной инфильтрации физиологическим раствором с адреналином. Контроль гемостаза проведен через 5 часов, обнаружен тромб-сгусток, плотно фиксированный к стенке язвенного кратера. Назначена консервативная терапия (инфузия эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, гемостатиков, ингибиторы протонной помпы), в дальнейшем рецидива кровотечения не наблюдалось.

Через сутки с момента поступления в стационар у пациента обнаружилось резкое ослабление перистальтических кишечных шумов, вздутие живота, болевой синдром с чувством распираания, сниженная флатуленция, отсутствие самостоятельного стула. В общем анализе крови: гемоглобин – 103 г/л, эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$, гематокрит – 25%; лейкоциты 16×10^9 , палочкоядерных нейтрофилов – 20%; СМП – 0,78 усл.ед., диеновые конъюгаты – 139 ммоль/л; малоновый диальдегид – 10,6 ммоль/л; супероксиддисмутаза – 16,5 мкг/мл; О/Аотн. – 6,8 усл.ед. ПЭМ – 28,1 усл.ед.; СИЭ – 6,1 баллов. Общий билирубин – 54 мкмоль/л, АлАт – 54 Ед/л, АсАт – 66 Ед/л; урокиназа – 4,25 ед; СФПеч – 5,8 баллов. Мочевина – 12,3 ммоль/л; креатинин в крови – 143 ммоль/л; креатинин в моче – 3,6 ммоль/л; клубочковая фильтрация – 34,5 мл/мин; канальцевая реабсорбция воды – 91%; диурез – 580 мл/сут; СФПоч – 6,1 баллов.

УЗИ тонкой кишки: диаметр тонкой кишки 35 мм, толщина стенки 3,5 мм. Перистальтика не определялась. В тонкой кишке наблюдается внутрипросветное депонирование газа и жидкости, положителен симптом «застойного» желудка. Заключение: Парез кишечника. Синдром кишечной недостаточности.

ЭГЭГ: суммарная мощность электрического сигнала 3,5 мкВ. Дуодено-гастральный и гастро-колический рефлекс резко снижены. Ритмичность импульсаций всех отделов ЖКТ разбалансирована. Заключение: значительное снижение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, соответствующее СКН.

У больного произведен забор кала для микроскопического исследования, при котором обнаружено большое количество групп клеток цилиндрического эпителия слизистой кишечника. Заключение: значительный некроз покровного кишечного эпителия слизистой. Синдром кишечной недостаточности.

Бактериологический посев кала, взятый на 3 сутки после поступления, показал резкое уменьшение КОЕ бифидофлоры – 10^2 - 10^4 , повышение патогенных форм кишечной палочки (гемолизирующей, лактозонегативной) – 10^8 - 10^{10} , стафилококков (гемолизирующих, плазмокоагулирующих) 10^6 - 10^8 и стрептококков (гемолизирующих) 10^6 - 10^8 , условно-патогенных энтеробактерий 10^8 - 10^9 . Избыточный рост клостридий 10^8 - 10^{10} и плесневых грибов 10^5 - 10^7 . Заключение: Выраженный дисбаланс в резидентной микрофлоре с преобладанием патогенных форм бактерий и грибов.

Анализ полученных данных свидетельствует о развитии у пациента синдрома кишечной недостаточности и печеночно-почечной недостаточности. Больной продолжил получать интенсивную терапию в условиях реанимации.

Однако не смотря на интенсивную терапию, на 3 сут пребывания в реанимации у больного стало определяться достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня системного эндотоксикоза, по сравнению с исходными данными, за счет возросшей концентрации СМП и ППОЛ, снижения антиоксидантной защиты. Наблюдалось ухудшение функционального состояния печени и почек. В общем анализе крови: гемоглобин – 112 г/л, эритроциты – $3,1 \times 10^{12}$, гематокрит – 31%; лейкоциты 17×10^9 , палочкоядерных нейтрофилов – 24%; СМП – 0,94 усл.ед.; диеновые конъюгаты –

162 ммоль/л; малоновый диальдегид - 13,9 ммоль/л; супероксиддисмутаза – 13,4 мкг/мл; О/Аотн. – 12,4 усл.ед. ПЭМ – 37,5 усл. ед.; СИЭ – 9,5 баллов. Общий билирубин – 77 мкмоль/л, АлАт – 82 Ед/л; АсАт – 74 Ед/л; уроканиназа – 5,32 ед; СФПеч – 7,3 балла. Мочевина - 16,2 ммоль/л; креатинин в крови - 178 ммоль/л; креатинин в моче - 2,9 ммоль/л; клубочковая фильтрация - 30,7 мл/мин; канальцевая реабсорбция воды - 88%; диурез - 450 мл/сут; СФПоч – 8,2 баллов.

На 5 сут у больного появилась отчетливая перистальтика, самостоятельно отошел стул, живот опал, по данным ЭГЭГ и УЗИ кишечника существенно улучшилась моторно-эвакуаторная функция ЖКТ. Стала снижаться системная эндотоксемия: СМП – 0,54 усл.ед.; диеновые конъюгаты – 108 ммоль/л; малоновый диальдегид - 9,5 ммоль/л; супероксиддисмутаза – 19,9 мкг/мл; О/Аотн. – 5,4 усл.ед. ПЭМ – 20,2 усл. ед.; СИЭ – 5,7 баллов. Улучшились показатели функционального состояния печени почек: СФПеч – 3,3 балла; СФПоч – 4,1 балла. При микроскопии кала перестали определяться в большом количестве слущенные клетки покровного кишечного эпителия. Бактериальный посев кала показал нормализацию титра стрептококков, стафилококков, энтерококков, бифидумбактерий, лактобацилл и бактероидов. Плесневые грибы не обнаруживались. Облигатно анаэробные – клостридии, во всех случаях высевались в количестве КОЕ 10^3 - 10^5 , что соответствовало норме.

На 7 сут нахождения его в стационаре, параллельно со снижением уровня системного эндотоксикоза (СИЭ – 1,5 балла), значительно улучшились показатели функционального состояния печени (СФПеч – 1,8 балла) и почек (СФПоч – 0,9 балла). К этому времени в кале перестали обнаруживаться клетки цилиндрического эпителия слизистой кишечника. При бактериальном посеве не наблюдалось достоверных отличий в видовом и количественном составе микрофлоры кала, от нормальных.

Больной на 7 сут переведен из реанимации, состояние средней степени тяжести. Гемодинамика стабильна. Продолжал получать противоязвенную терапию в полном объеме, на 10 сут переведен в гастроэнтерологическое отделение.

Таким образом, у больных с ГДК, сопровождающимся снижением систолического артериального давления ниже 70 мм рт. ст. и длительностью данной артериальной гипотензии более 80 минут, наблюдается развитие СКН. Т.е. предложенный способ позволяет уверенно прогнозировать развитие СКН и, назначать превентивное лечение.

Клинический пример 2.

Больной Т. 39 лет, 24.04.15 в 22⁴⁵ доставлен скорой медицинской помощью в хирургическое отделение ГУЗ «КБ №5» г. Волгограда с диагнозом: «Желудочно-кишечное кровотечение тяжелой степени». При осмотре: Состояние тяжелое, слегка оглушен, кожный покров бледен. Жалобы на выраженную слабость, тошноту,

головокружение. АД - 60/20 мм рт. ст., пульс - 115 в минуту, индекс Альговера - 2,3. Из анамнеза: страдает язвенной болезнью желудка в течение последних 4-х лет, лечился не регулярно. Ухудшение отмечает в течение последних 3-х часов, появилась тошнота, дважды рвота кровью со сгустками, однократный жидкий стул черного цвета с темно-вишневыми сгустками. За 10 минут до приезда скорой медицинской помощи присоединилась выраженная слабость, наблюдалась кратковременная потеря сознания. Врач скорой медицинской помощи измерил АД, 85/40 мм рт. ст., пульс - 110 в минуту. Экстренная транспортировка в стационар, при укладке пациента в машину скорой помощи АД снизилось до 60/20 мм рт. ст. Время в пути 20 минут. В стационаре больной сразу переведен в реанимационное отделение. Лабораторные показатели: гемоглобин – 72 г/л, эритроциты – $2,3 \times 10^{12}$, гематокрит – 18%.

Через 20 минут удалось поднять АД до 90/40 мм рт. ст. На экстренной ФГС язва по малой кривизне желудка, ближе к углу, размером 0,8×0,7 см, глубина 4 мм, на дне язвы тромбированный сосуд, подтекания крови нет. Forrest IIa.

Клинический диагноз: «Язвенная болезнь желудка, осложненная состоявшимся кровотечением тяжелой степени».

Эндоскопическим способом выполнена профилактика рецидива кровотечения, посредством субмукозной инфильтрации физиологическим раствором с адреналином. Контроль гемостаза проведен через 4 часа, обнаружен тромб-сгусток, плотно фиксированный к стенке язвенного кратера. Назначена консервативная терапия, в дальнейшем рецидива кровотечения не наблюдалось. Итого, больной находился в артериальной гипотензии (60/20 мм рт. ст.) в течение 40 минут.

Через сутки с момента поступления в стационар у пациента вкусовые ощущения в ротовой полости не изменились, кишечные перистальтические шумы равномерны, живот правильной формы, газы отходят. В общем анализе крови: гемоглобин – 96 г/л, эритроциты – $3,0 \times 10^{12}$, гематокрит – 29%. лейкоциты $10,2 \times 10^9$, палочкоядерных нейтрофилов – 9%; СМП – 0,79 усл.ед., диеновые конъюгаты – 113 ммоль/л; малоновый диальдегид - 6,1 ммоль/л; супероксиддисмутаза – 20,5 мкг/мл; О/Аотн. – 5,6 усл.ед. ПЭМ – 20,2 усл.ед.; СИЭ – 2,4 балла. Общий билирубин – 20,3 мкмоль/л, АлАт – 35 Ед/л, АсАт – 40 Ед/л; урокиназа – 0,05 ед; СФПеч – 0,1 балла. Мочевина - 5,6 ммоль/л; креатинин в крови – 0,92 ммоль/л; креатинин в моче - 11,3 ммоль/л; клубочковая фильтрация - 76,8 мл/мин; канальцевая реабсорбция воды - 98%; диурез - 920 мл/сут; СФПоч – 0,3 балла.

УЗИ тонкой кишки: диаметр тонкой кишки 26 мм, толщина стенки 2,2 мм. Перистальтика равномерна. В просвете тонкой кишке умеренное количество жидкости и газа. Заключение: Эхо-признаков функционально-структурных поражений тонкой кишки не обнаружено.

ЭГЭГ: суммарная мощность электрического сигнала 6,7 мкВ. Дуодено-гастральный и гастро-колический рефлекс в норме. Ритмичность импульсаций всех отделов ЖКТ сбалансирована. Заключение: Моторно-эвакуаторные функции ЖКТ не нарушены.

У больного произведен забор кала для микроскопического исследования. Заключение: незначительное количество слизи, лейкоцитов, большое количество эритроцитов, единично клетки цилиндрического эпителия слизистой кишечника.

Бактериологический посев кала, взятый на 3 сутки после поступления, показал близкое к норме количество КОЕ бифидофлоры – 10^5 - 10^6 , патогенных форм кишечной палочки (гемолизирующей, лактозонегативной) – 10^2 - 10^3 , стафилококков (гемолизирующих, плазмокоагулирующих) 10^2 - 10^4 и стрептококков (гемолизирующих) 10^2 - 10^3 , условно-патогенных энтеробактерий 10^4 - 10^5 , клостридий 10^3 - 10^4 и плесневых грибов 10^2 - 10^3 . Заключение: незначительные изменения в микробном пейзаже резидентной микрофлоры.

Анализ полученных клинико-инструментально-лабораторных данных не обнаруживал у больного синдрома кишечной недостаточности.

На 3 сут с момента поступления в стационар у пациента кишечные перистальтические шумы равномерны, живот правильной формы, газы отходят, стул самостоятельный. В общем анализе крови: гемоглобин – 98 г/л, эритроциты – $3,1 \times 10^{12}$, гематокрит – 34%, лейкоциты $9,9 \times 10^9$, палочкоядерных нейтрофилов – 7%; СМП – 0,66 усл.ед., диеновые конъюгаты – 104 ммоль/л; малоновый диальдегид – 5,8 ммоль/л; супероксиддисмутаза – 24,7 мкг/мл; О/Аотн. – 3,6 усл.ед. ПЭМ – 16,4 усл.ед.; СИЭ – 0,2 балла. Общий билирубин – 18,5 мкмоль/л, АлАт – 18 Ед/л, АсАт – 22 Ед/л; уробилиноген – 0,01 ед; СФПеч – 0 балла. Мочевина – 3,9 ммоль/л; креатинин в крови – 0,84 ммоль/л; креатинин в моче – 10,5 ммоль/л; клубочковая фильтрация – 82,6 мл/мин; канальцевая реабсорбция воды – 98%; диурез – 1720 мл/сут; СФПоч – 0 балла.

Данные ЭГЭГ и УЗИ кишечника не изменились по сравнению с первыми сутками.

В эмульгате кала не находили в массовом количестве клетки цилиндрического эпителия слизистой кишечника. Бактериальный посев кала не обнаружил в нем достоверных отличий в видовом и количественном составе микрофлоры кала полученных в первые сутки.

Больной на 3 сут переведен из реанимации, состояние средней степени тяжести. Гемодинамика стабильна. Получал противоязвенную терапию в полном объеме, на 8 сут переведен в гастроэнтерологическое отделение.

Следовательно, у пациентов с ГДК, сопровождающимся снижением систолического артериального давления ниже 70 мм рт. ст., но при длительности данной артериальной гипотензии менее 80 минут, не наблюдается развития СКН, что соответственно не требует превентивного лечения.

Таким образом, результаты исследования особенностей развития и течения СКН у больных с ГДК, позволили выделить диагностические тесты

поражения тонкой кишки, а на основе разработанного способа прогнозирования выделить группу повышенного риска развития СКН, что в целом служило основанием для проведения своевременной терапии или профилактических мероприятий.

Глава 5. Лечение и профилактика синдрома кишечной недостаточности у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями

Успешное лечение и профилактика СКН у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями базировалось на основании экспериментальных и клинических исследований, при которых была уточнена роль СКН в потенцировании системного эндотоксикоза и его связь с полиорганной недостаточностью. Полученные сведения позволили разработать новые алгоритмы профилактики и лечения СКН и, применять их на практике. При реализации лечебно-профилактических мероприятий учитывались исходное состояние моторно-эвакуационной функции кишечника, уровень эндотоксикоза, функциональное состояние печени и почек.

5.1. Лечение и профилактика синдрома кишечной недостаточности

В нашей работе лечебно-профилактическая программа СКН была применена у 74 больных основной группы с тяжелыми степенями ГДК. Группой сравнения служили 72 пациента (см. Главу 2 и 4) (табл. 34).

Таблица 34

Распределение исследуемых больных по степени тяжести кровотечения и прогнозируемому риску развития СКН

Степень тяжести кровотечения	Количество больных	Больные без высокого прогнозируемого риска развития СКН	Больные с высоким прогнозируемым риском развития СКН (НР _r)
Основная группа			
III ст. тяжести (тяжелая)	68(91%)	38(55,9%)	32(44,1%)
IV ст. тяжести (крайне тяжелая)	6(9%)	-	6(100%)
Всего:	74	36(48,6%)	38(51,4%)
Группа сравнения			
III ст. тяжести (тяжелая)	64(88,9%)	35(54,7%)	29(45,3%)
IV ст. тяжести (крайне тяжелая)	8(11,1%)	-	8(100%)
Всего:	72	35(48,7%)	37(51,3%)

Примечание: больные с высоким прогнозируемым риском (НР_r) развития СКН, это пациенты у которых отмечалось снижение систолического артериального давления ниже 70 мм рт. ст., с длительностью данной артериальной гипотензии не менее 80 минут.

Основной целью программы профилактики и лечения СКН являлось, воздействие на ведущие пусковые звенья патогенеза СКН: коррекцию окислительного и воспалительного стрессов, метаболических нарушений и регенерации, 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.

Всем больным из основной группы сразу при поступлении в дополнение к обычной схеме терапии (противошоковая терапия, эндогемостаз, выполнение 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) [68].

2. Пациентам с НР_г, 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 [3].

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_г, 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 [66; 143].

4. Пациентам с НР_г развития СКН, сразу при поступлении назначали **октреотид** по 25 мкг/ч в виде в/в инфузий × 3 раза в сутки, в течение 3-4 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 [219].

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 [75]. 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.) [110]. 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.), которые вводили по желудочному зонду или давали per os, 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 [19; 24].

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) [19].

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 [19].

11. Пероральное кормление, стол 1, начинали совместно с приемом **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 [11]. Эубикор (за счет пищевых волокон) эффективно стимулирует моторно-эвакуаторную функцию кишечника и предотвращает развитие дисбактериоза [22].

12. Учитывая, что при СКН, происходит замена резидентной микрофлоры в тонкой кишке на популяции близкие к фекальным, больные получали 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 ингредиенты) – **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).

5.2. Результаты лечения и профилактики синдрома кишечной недостаточности

Результаты лечения и профилактики СКН у больных с тяжелыми ГДК оценивались в динамике на 1-2 сут, 3-4 сут, 5-6 сут и 7-8 сут.

В процессе профилактики и лечения из 74 больных основной группы клинико-инструментально-лабораторная картина поражения кишечника обнаружилась в 35 (35/74 – 47,3%) случаях. Из 38 (38/74 – 51,4%) пациентов с НР_г развития СКН, вовлечение тонкой кишки в патологический процесс было обнаружено в 30 (30/38 – 79%) случаях, а из 36 (36/74 – 48,6%) больных без НР_г в 5 (5/36 – 14%). В группе сравнения, на фоне стандартной терапии, данное соотношение составило 35 (35/37 – 94,5%) и 7 (7/35 – 20%).

Клиническая картины СКН в основной группе сохранялась в течение 1-4 сут с момента поступления, а в группе сравнения до 7 сут (см. подглаву 4.1).

В основной группе динамика клинической картины в абсолютных цифрах и процентах полностью подтверждалась данными электрогастроэнтерографии. Предложенная схема лечения СКН позволила в основной группе у 35 (35/74 – 47,3%) больных осложненных кишечной дисфункцией, уже на 3-4 сут от начала лечения повысить суммарную мощность

электрического сигнала ЖКТ до $3,2 \pm 0,3$ мкВ, что практически в 2 раза выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения ($1,72 \pm 0,5$ мкВ), а к 5 сут привести ее показатель к нормальному. Увеличение СМЭС наблюдалось в основном за счет повышения электрической активности желудка, 12-перстной и тощей кишок ($p < 0,05$). Отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение скорости эвакуации химуса по кишечнику, при сохраненной ритмичности импульсаций желудка и кишечника ($p < 0,05$). У больных из группы сравнения тенденция к улучшению отмечалась начиная лишь с 5-7 сут.

Цифровые показатели ЭАО, КР и КС (табл. 35) приведены на 3-4 сут с момента госпитализации, время в которое наиболее наглядно видны результаты эффективности профилактики и лечения СКН в основной группе.

Таблица 35

Показатели амплитуды биопотенциалов ЖКТ у больных осложненных СКН (3-4 сут в процессе лечения)

Больные с ГДК	Отделы ЖКТ	Показатели		
		ЭАО, мкВ	КР, мкВ	КС, мкВ
Основная группа (n=35)	желудок	$2,56 \pm 0,2$	$3,99 \pm 0,2$	
	12 п.кишка	$0,22 \pm 0,02$	$1,56 \pm 0,2$	$7,02 \pm 0,3$
	тощая	$0,34 \pm 0,03$	$2,44 \pm 0,2$	$0,52 \pm 0,04$
	подвздошная	$0,84 \pm 0,05$	$14,5 \pm 0,2$	$0,41 \pm 0,02$
	толстая	$2,47 \pm 0,3$	$18,6 \pm 0,2$	$0,19 \pm 0,02$
Группа сравнения (n=42)	желудок	$0,39 \pm 0,1$ *	$1,36 \pm 0,2$ *	
	12 п.кишка	$0,06 \pm 0,01$ *	$0,35 \pm 0,08$ *	$3,4 \pm 0,2$ *
	тощая	$0,13 \pm 0,01$ *	$1,02 \pm 0,1$ *	$0,22 \pm 0,03$ *
	подвздошная	$0,19 \pm 0,04$ *	$7,2 \pm 0,1$ *	$0,17 \pm 0,03$ *
	толстая	$0,76 \pm 0,1$ *	$8,3 \pm 0,2$ *	$0,2 \pm 0,01$ *

Примечание: - * показана степень достоверных статистических различий между больными из основной группы и группы сравнения. (степень вероятности оценки достоверности различий во всех случаях обозначена - $p < 0,05$).

Учитывая, что у всех больных (из обеих групп), осложненных СКН, изменения показателей электрогастроэнтерографии (СМЭС, ЭАО, КР и КС) однотипны и имеют одну направленность, для большей наглядности в диаграмме 12 было решено ограничиться данными СМЭС, как базовыми,

характеризующими моторно-эвакуаторные функции ЖКТ (см. подглаву 4.2.).

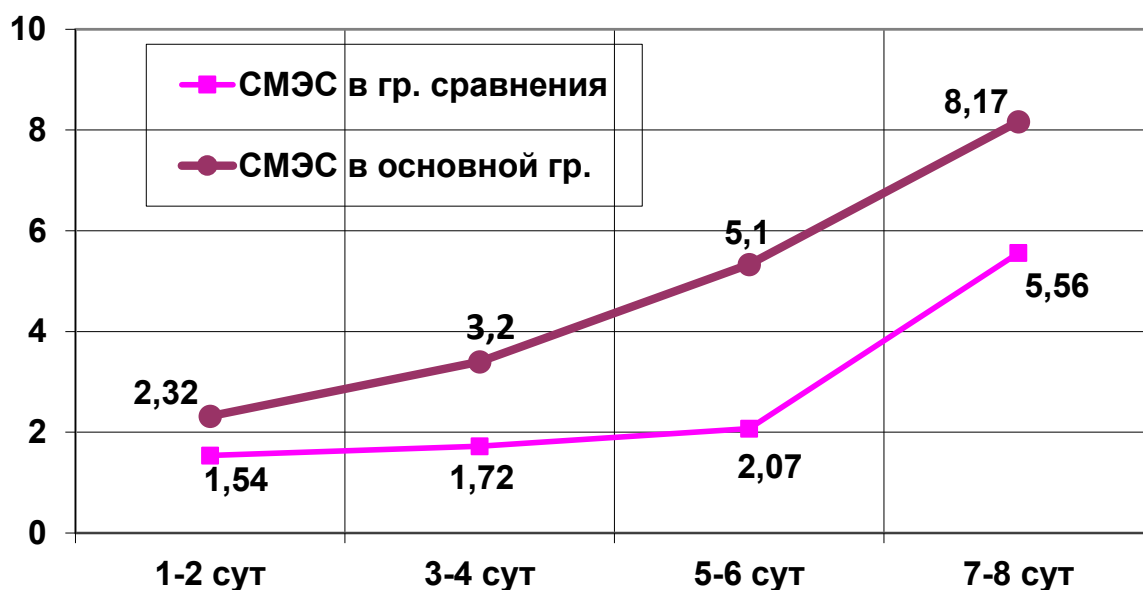


Рисунок 12. Динамика суммарной мощности электрического сигнала ЖКТ у больных осложненных СКН (мкВ)

Данные УЗИ тонкой кишки также подтверждали динамику показателей электрогастроэнтерографии. Так, в целом при поступлении в стационар, в основной группе у 39 (39/74 – 52,7%) больных, не наблюдалось изменений в эхосимеотике тонкой кишки, а у 35 (35/74 – 47,3%) пациентов отмечались различные эхо-признаки СКН. На фоне проводимого лечения к 3-4 сут в процессе лечения, наблюдалось достоверное уменьшение диаметра тонкой кишки ($p < 0,05$), уменьшение толщины ее стенки ($p < 0,05$), нормализация перистальтики ($p < 0,05$) и отсутствие внутрипросветного депонирования жидкости ($p < 0,05$). К 5 сут эхосимеотика тонкой кишки становилась нормальной. В группе сравнения положительная динамика по всем УЗ-данным тонкой кишки начиналась лишь с 7 сут.

У всех 35 (47,3%) больных из основной группы с 1-4 сут развитие СКН (диагностированное на основании клинической картины, показателей электрогастроэнтерографии и данных УЗИ) подтверждалось микроскопическим исследованием кала (большое количество клеток цилиндрического эпителия, в т.ч. дегенеративных, в виде пластов или

скоплений). У пациентов без СКН в анализе кала обнаруживались лишь единичные клетки цилиндрического эпителия.

Таким образом, результаты диагностики СКН показали, что:

- клиническая картина, данные электрогастроэнтерографии и УЗИ в совокупной интерпретации позволяют достоверно ($p < 0,05$) оценивать результаты профилактики и лечения СКН;

- однако микроскопии кала в этом плане является предпочтительнее, так как несет в себе «материальное» подтверждение наличия или отсутствия СКН;

- применение лечебного алгоритма в основной группе обусловило исчезновение клинической симптоматики СКН, нормализацию показателей электрогастроэнтерографии также данных УЗИ и микроскопии кала - уже к 5 сут нахождения в стационаре, а в группе сравнения эти результаты начинали регистрироваться лишь на 7-8 сут;

- профилактические мероприятия в основной группе позволили уменьшить процент развития СКН у пациентов без НР_г [5 (5/36 - 14%) против 7 (7/35 - 20%) в группе сравнения], а с НР_г - [30 (30/38 - 79%) против 35 (35/37 - 94,5%) в группе сравнения].

У всех 35 (47,3%) больных основной группы, у которых на 1-2 сут после госпитализации сформировался СКН, на 2-3 сут стали наблюдаться выраженные патологические изменения бактериологического состава кала ($p < 0,05$), соответствующие обнаруженным у пациентов с СКН в группе сравнения (табл. 36). Коррекция кишечной микрофлоры у больных из основной группы, начинала проводится через 2 сут с момента достижения гемостаза.

Результаты коррекции показали положительную динамику уже на 7 сут, так по сравнению с исходными данными, достоверно ($p < 0,05$) снизилось количество КОЕ патогенных форм кишечной палочки, стрептококков, стафилококков и энтерококков при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,05$). Титр бифидумбактерий, лактобацилл и бактероидов стал соответствовать

Таблица 36

Кишечная микрофлора у больных с ГДК осложненных СКН

Микро- организмы	Основная группа (n=35)			Группа сравнения (n=42)		
	1-2 сут	3-4 сут	7-8 сут	1-2 сут	3-4 сут	7-8 сут
Бифидумбактерии	$10^2 - 10^4$	$10^5 - 10^7$	$10^8 - 10^{10}$	$10^2 - 10^4$	$10^2 - 10^4 *$	$10^6 - 10^6 *$
Лактобактерии	$10^2 - 10^3$	$10^4 - 10^5$	$10^6 - 10^9$	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3 *$	$10^6 - 10^7 *$
Бактероиды	$10^2 - 10^4$	$10^5 - 10^6$	$10^7 - 10^9$	$10^2 - 10^4$	$10^2 - 10^4 *$	$10^5 - 10^6 *$
Пептококки и пепто- стрептококки	$10^8 - 10^9$	$10^6 - 10^7$	$10^5 - 10^6$	$10^8 - 10^9$	$10^8 - 10^9$	$10^6 - 10^7$
Патогенные формы кишечной палочки	$10^8 - 10^{10}$	$10^6 - 10^7$	$10^3 - 10^4$	$10^8 - 10^{10}$	$10^8 - 10^{10} *$	$10^5 - 10^6 *$
Стафилококки (ге- мол., плазмокоагул.)	$10^6 - 10^8$	$10^4 - 10^5$	$10^2 - 10^3$	$10^6 - 10^8$	$10^6 - 10^8 *$	$10^4 - 10^5 *$
Эубактерии	$10^{13} - 10^{14}$	$10^9 - 10^{10}$	$10^9 - 10^{10}$	$10^{13} - 10^{14}$	$10^{13} - 10^{14}$	$10^{10} - 10^{11}$
Клостридии	$10^8 - 10^{10}$	$10^6 - 10^7$	$10^3 - 10^5$	$10^8 - 10^{10}$	$10^8 - 10^{10} *$	$10^6 - 10^7 *$
Стрептококки (гемо- литические)	$10^6 - 10^8$	$10^4 - 10^5$	$10^2 - 10^3$	$10^6 - 10^8$	$10^6 - 10^8 *$	$10^4 - 10^5 *$
Дрожжеподобные грибы	$10^2 - 10^3$	$10^4 - 10^5$	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3$	$10^2 - 10^3$
Плесневые грибы	$10^5 - 10^7$	$< 10^2$	$< 10^2$	$10^5 - 10^8$	$10^5 - 10^7 *$	$10^2 - 10^3 *$
Усл.-пат. энтеробак- терии и нефермент. грамотриц.палочки	$10^8 - 10^{10}$	$10^4 - 10^6$	$10^2 - 10^3$	$10^8 - 10^9$	$10^8 - 10^9 *$	$10^3 - 10^5 *$

Примечание - * – показана степень достоверных статистических различий между основной группой и группой сравнения (степень вероятности оценки достоверности различий во всех случаях обозначена - $p < 0,05$).

норме. Количество КОЕ плесневых грибов уменьшилось ($p < 0,05$), а КОЕ клостридий (*difficile*) приблизились к норме.

В группе сравнения у больных, осложненных СКН, вплоть до 9 сут, не наблюдалось достоверного положительного изменения видового и количественного состава микрофлоры кишечника от встреченного в 2-3 сут нахождения в стационаре.

Таким образом, результаты коррекции кишечной микрофлоры у больных из основной группы показали, что:

- способы улучшения пропульсивной способности ЖКТ, применение бактериологических препаратов, ранняя энтеральная и пероральная нутритивная поддержка с пищевыми волокнами, положительно влияли на состав кишечной микрофлоры в основной группе ($p<0,05$);

- у больных из основной группы, с СКН развившимся на 1-2 сут с момента госпитализации, нарушения микрофлоры кишечника удалось практически нормализовать уже к 7 сут после операции. В группе сравнения этого результата, к этому времени, не было получено ни у одного больного.

Динамика показателей выраженности эндотоксикоза у больных из основной группы приведена в таблице 37.

Таблица 37

Показатели выраженности эндотоксикоза у больных из основной группы с тяжелыми ГДК (всего 74 пациента; без СКН =39; с СКН =35)

Показатели	Наличие СКН	В процессе лечения					
		1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут	6-8 сут
СМП, усл.ед	- СКН	0,23±0,02 0,28±0,02 $p>0,05$	0,20±0,02 0,32±0,04 $p<0,05$	0,19±0,02 0,25±0,04 $p>0,05$	0,16±0,02 0,24±0,02 $p>0,05$	0,14±0,02 0,20±0,04 $p>0,05$	0,13±0,02 0,19±0,03 $p>0,05$
Диеновые конъюгаты, ммоль/л	- СКН	66,3±4,8 98,6±7,6 $p<0,05$	60,3±6,4 103,5±8,7 $p<0,05$	58,3±6,2 83,4±9,3 $p<0,05$	54,3±4,7 78±5,3 $p<0,05$	58,3±6,2 65,4±5,8 $p>0,05$	52,6±4,3 57,6±5,1 $p>0,05$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	- СКН	1,3±0,2 2,5±0,2 $p<0,05$	1,2±0,2 2,4±0,3 $p<0,05$	1,1±0,2 1,8±0,3 $p>0,05$	1±0,1 1,7±0,1 $p<0,05$	1,1±0,2 1,6±0,3 $p>0,05$	0,9±0,1 1,2±0,2 $p>0,05$
Супероксиддисмутаза, мкг/мл	- СКН	21,8±2,5 17,5±2,1 $p<0,05$	22,4±2,1 15,9±1,5 $p<0,05$	22,9±2,3 21,5±2,1 $p>0,05$	24,5±2,3 22,3±1,8 $p>0,05$	26,8±2,1 23,7±2,2 $p>0,05$	26,2±1,1 25,4±1,5 $p>0,05$
О/антиоксид. отношение, усл.ед.	- СКН	3,14±0,3 5,72±0,6 $p<0,05$	2,7±0,2 6,8±0,9 $p<0,05$	2,64±0,2 3,9±0,3 $p<0,05$	2,3±0,2 3,5±0,2 $p<0,05$	2,64±0,2 2,8±0,2 $p>0,05$	2,3±0,2 2,2±0,2 $p>0,05$
ПЭМ усл.ед	- СКН	18,4±1,3 24,3±1,1 $p<0,05$	16,3±1,2 23,2±1,1 $p<0,05$	14,3±1,3 19,1±1,5 $p>0,05$	12,4±1,1 17,7±1,1 $p<0,05$	14,3±1,3 16,3±1,4 $p>0,05$	12,4±1,1 13,7±1,1 $p>0,05$
СИЭ, баллы	- СКН	1,9±0,2 4,2±0,2 $p<0,05$	1,6±0,1 3,8±0,3 $p<0,05$	1,0±0,2 3,2±0,3 $p<0,05$	0,4±0,1 1,8±0,1 $p<0,05$	0,2±0,05 0,8±0,2 $p>0,05$	0 0,1±0,02 $p>0,05$

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

В основной группе у 35(47,3%) больных осложненных СКН, в 1-2 сут с момента поступления уровень эндотоксикоза по всем изучаемым показателям был достоверно выше, чем у 39(52,7%) пациентов без СКН ($p<0,05$). 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 регуляторной 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 СКН, 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 (рис. 13, 14). 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 ($p>0,05$).

Динамика показателей выраженности эндотоксикоза у больных, осложненных СКН, из основной группы и группы сравнения приведена в диаграмме 13. Учитывая, что у всех больных, осложненных СКН и без СКН, изменения в показателях эндотоксикоза однотипны и имеют одну направленность, для большей наглядности в диаграмме было решено ограничиться данными СИЭ, как интегрального показателя, характеризующего уровень эндотоксикоза.

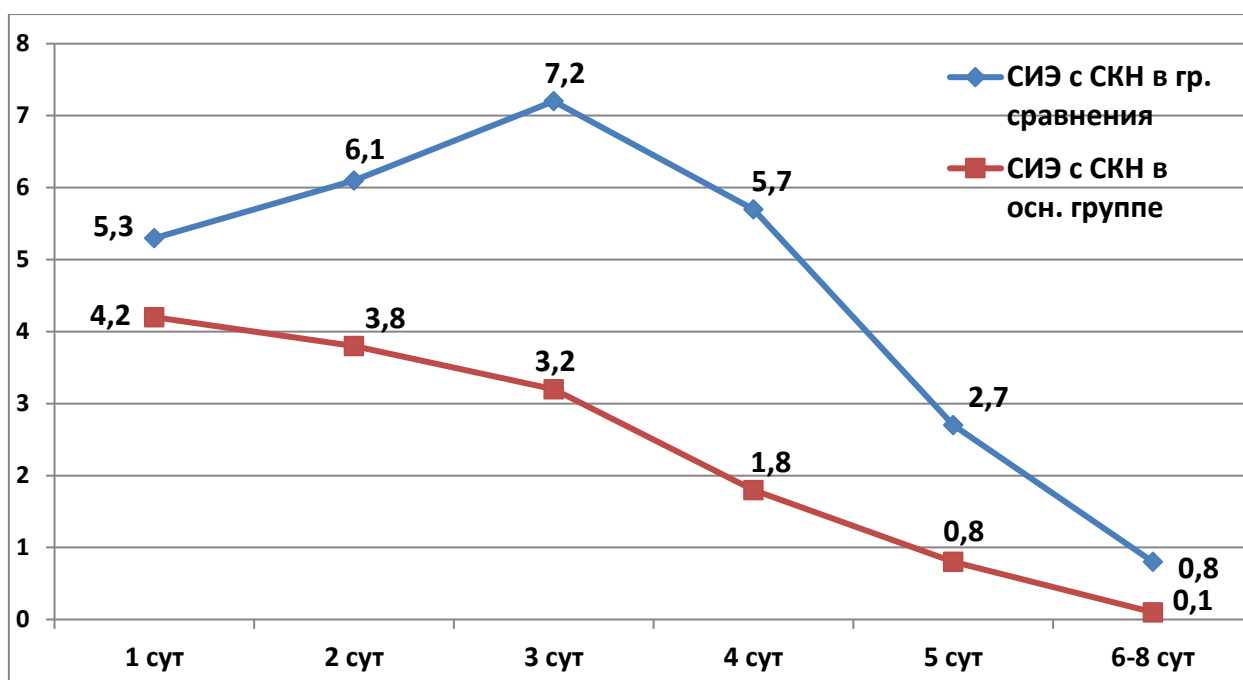


Рисунок 13. Динамика суммарного индекса эндотоксикоза у больных основной группы и группы сравнения с ГДК осложненных СКН (баллы)

Следует отметить, что при сравнении СИЭ у пациентов из основной группы и группы сравнения не осложненных СКН, в 1-4 сут, также наблюдается более низкий уровень эндотоксемии ($p < 0,05$) у пациентов основной группы (рис. 14). Начиная с 5 сут разница в показателях СИЭ становилась недостоверной ($p > 0,05$).

Таким образом установлено, что:

- у больных одновременно с формированием поражения кишечника, достоверно повышался уровень системного эндотоксикоза ($p < 0,05$), а при купировании СКН достоверно снижался ($p < 0,05$);

- в основной группе больных, осложненных СКН, благодаря своевременной разнонаправленной его коррекции, удалось достоверно снизить уровень эндотоксикоза ($p < 0,05$) на 2-3 сут раньше, чем аналогичных больных в группе сравнения. По этой причине 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;

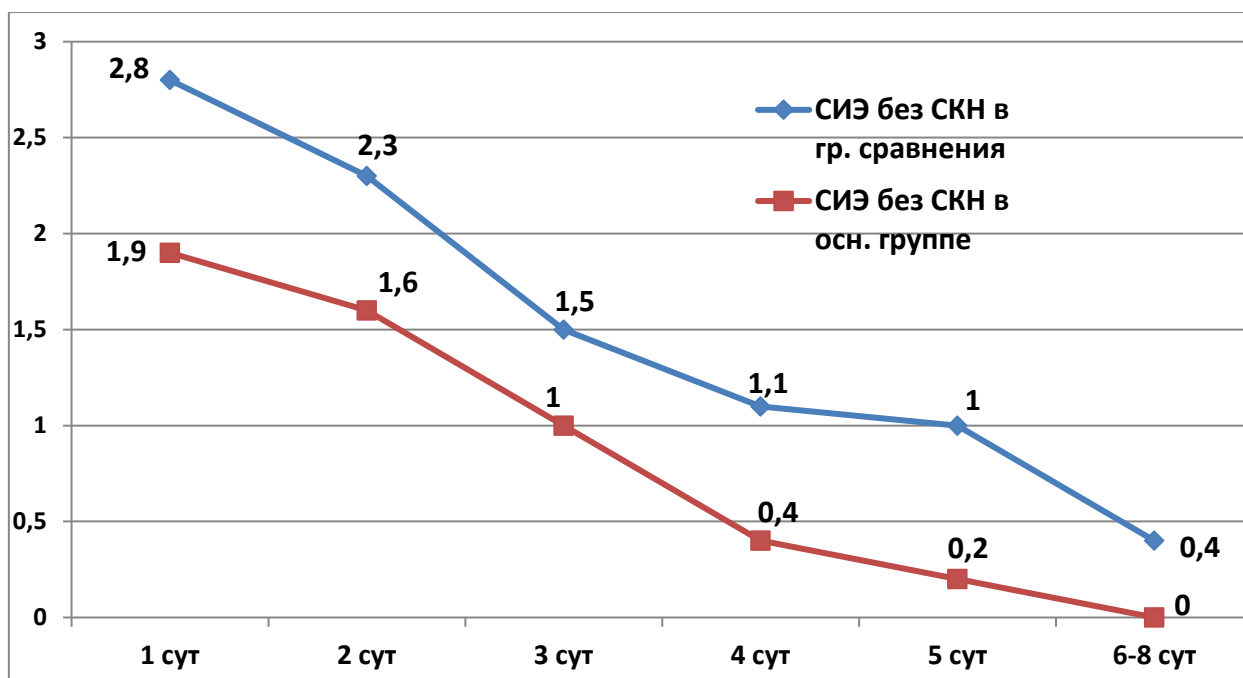


Рисунок 14. Динамика суммарного индекса эндотоксикоза у больных основной группы и группы сравнения с ГДК без СКН (баллы)

- в процессе профилактики и лечения получено дополнительное подтверждение, что наиболее чутким в определении динамики эндотоксикоза по состоянию баланса регуляционной системы оксиданты-антиоксиданты у больных без СКН и с СКН, является рассчитываемое оксидантно-антиоксидантное отношение (отношение уровня диеновых конъюгатов к уровню супероксиддисмутазы) ($p < 0,05$).

Позитивные результаты профилактики и лечения СКН в основной группе оказали положительное влияние на функциональное состояние печени и почек у этой категории больных. Общее снижение развития СКН и быстрая его коррекция повлекли за собой снижение числа формирования ППД. Так у 35 пациентов основной группы с СКН, в процессе лечения дисфункции печени и почек были отмечены лишь в 24(24/35 - 69%) случаях, при 36(36/42 - 86%) в группе сравнения. У пациентов из группы сравнения без СКН, печеночно-почечная дисфункция встретила у 4(4/30 - 13%), а у больных основной группы без СКН, вследствие более низкого уровня эндотоксикоза в 1-4 сут, печеночно-почечная дисфункция не встретила ни в од-

ном случае.

Клинический пример 1.

Больной Г. 41 год, 02.01.16 в 21⁵⁰ был доставлен врачом скорой медицинской помощи в хирургическое отделение ГУЗ «КБ №5» г. Волгограда из наркологического центра с диагнозом: «Желудочно-кишечное кровотечение тяжелой степени». Состояние тяжелое. Кожный покров бледен, больной зевает, активно жалуется на выраженную слабость, «ватные» ноги, 3-х кратный жидкий стул черного цвета. АД – 70/30 мм рт. ст., пульс – 136 в минуту, индекс Альговера – 1,94. Лабораторные показатели: гемоглобин – 69 г/л, эритроциты – $2,0 \times 10^{12}$, гематокрит – 15%. Из анамнеза: в течение 4-х суток беспокоили «голодные» боли, которые уменьшались после приема пищи и алкоголя. Последние сутки перед обращением за медицинской помощью, появилась слабость, «летание мушек перед глазами», «ватность» ног, тошнота, однократная рвота содержимым типа «кофейной гущи» с примесью алой крови. 3-х кратный жидкий стул черного цвета, последний раз с примесью темно-вишневых сгустков, после которого отмечалась кратковременная потеря сознания. Врач диспансера измерила АД - 50/10 мм рт. ст. Скорая медицинская помощь прибыла через 25 минут после вызова, врач измерил артериальное давление, 60/20 мм рт. ст. Больной был транспортирован в стационар, время потраченное на доставку, составило 35 минут. За время транспортировки врачу скорой помощи не удалось поднять артериальное давление выше 70/30 мм рт. ст.

Пациент из приемного покоя сразу был переведен в отделение реанимации, где лишь через 30 минут удалось поднять артериальное давление до 90/40 мм рт. ст. Итого, больной находился в артериальной гипотензии (50/10 - 70/30 мм рт. ст.) 90 минут. На экстренной ФГС язва задней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки, размером 0,9×0,6 см, глубина до 4 мм, на дне язвы тромбированный сосуд, с незначительным подтеканием крови. Forrest Iv.

Клинический диагноз: «Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, осложненная продолжающимся кровотечением тяжелой степени (III ст.)».

Эндоскопическим способом выполнена профилактика рецидива кровотечения, посредством субмукозной инфильтрации физиологическим раствором с адреналином. Контроль гемостаза проведен через 4 часа, обнаружен тромб-сгусток, плотно фиксированный к стенке язвенного кратера. Назначена консервативная терапия, в дальнейшем рецидива кровотечения не наблюдалось.

К исходу 1 сут с момента госпитализации у пациента появился неприятный запах и вкус в ротовой полости, резкое ослабление перистальтических кишечных шумов, вздутие живота, боли в животе с чувством распирания, сниженная флатуленция, отсутствие самостоятельного стула. В общем анализе крови: гемоглобин – 87 г/л, эритроциты – $2,8 \times 10^{12}$, гематокрит – 27%; лейкоциты 18×10^9 , палочкоядерных нейтрофилов – 22%; СМП – 0,74 усл.ед., диеновые конъюгаты – 128 ммоль/л; малоновый диальдегид - 9,5 ммоль/л; супероксиддисмутаза – 17,7 мкг/мл; О/Аотн. – 7,5 усл.ед. ПЭМ – 24,1 усл.ед.; СИЭ – 6,5 баллов. Общий билирубин – 34

мкмоль/л, АлАт – 52 Ед/л, АсАт – 57 Ед/л; уроканиназа – 3,17 ед; СФПеч – 4,2 баллов. Мочевина - 13,4 ммоль/л; креатинин в крови - 139 ммоль/л; креатинин в моче - 4,1 ммоль/л; клубочковая фильтрация - 35,8 мл/мин; канальцевая реабсорбция воды - 90%; диурез - 400 мл/сут; СФПоч – 5,9 баллов.

УЗИ тонкой кишки: диаметр тонкой кишки 33 мм, толщина стенки 3,6 мм. Перистальтика не определялась. В тонкой кишке наблюдается внутрипросветное депонирование жидкости и газа, положителен симптом «застойного» желудка. Заключение: Парез кишечника. Синдром кишечной недостаточности.

ЭГЭГ: суммарная мощность электрического сигнала 3,1 мкВ. Дуодено-гастральный и гастро-колический рефлекс резко снижены. Ритмичность импульсаций всех отделов ЖКТ разбалансирована. Заключение: значительное снижение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, соответствующее СКН.

У больного произведен забор кала для микроскопического исследования. Заключение: Большое количество групп клеток цилиндрического эпителия слизистой кишечника.

Бактериологический посев кала взятый на 2 сутки после поступления, показал резкое уменьшение КОЕ бифидофлоры - 10^2 - 10^4 , повышение патогенных форм кишечной палочки (гемолизирующей, лактозонегативной) - 10^8 - 10^{10} , стафилококков (гемолизирующих, плазмокоагулирующих) 10^6 - 10^8 и стрептококков (гемолизирующих) 10^6 - 10^8 , условно-патогенных энтеробактерий 10^8 - 10^9 . Избыточный рост клостридий 10^8 - 10^{10} и плесневых кандид 10^5 - 10^7 . Заключение: Выраженный дисбаланс в резидентной микрофлоре с преобладанием патогенных форм бактерий и кандид.

Учитывая, что пациент входил в группу повышенного риска развития СКН (артериальная гипотензия 50/10 - 70/30 мм рт. ст. в течение 90 минут) в стандартную терапию сразу при поступлении были включены рексода (в/в, капельно, 3,2 млн ЕД предварительно растворенных в 100 мл физиологического раствора), мексидол (в/в, капельно, 5% - 2 мл, на 100 мл физиологического раствора, по 60 капель в минуту), октреотид (по 25 мкг/ч в виде в/в инфузий 3 раза в сутки, в течение 5 дней). Преднизолон по 30 мг × 2 раза в сутки в/м в течение 3-х дней.

Спустя 4 часа после контроля эндогемостаза, (в течение последующих 2-х сут) по желудочному зонду, капельно, со скоростью 120 капель в минуту ввели 2500 мл физиологического раствора натрия хлора с добавлением 225 г энтеросгеля. Параллельно в/м вводили 2,0 мл метоклопрамида. Ежедневно больному выполнялись очистительные клизмы. За это время у пациента ежедневный 3-х – 4-х кратный жидкий стул черного цвета. К исходу 2-х сут у пациента промывные воды стали чистыми, что констатировало полное удаление крови и ее продуктов распада из просвета кишечника.

Зондовое питание к исходу 2-х сут, проводили питательной смесью «Берламин модуляр» порциями по 50-150 мл (4-6 раз в сут) до 1000 мл в сутки. Отдельно, вводили по 1 г L-глутамин и 1 г аргинина 3 раза в сут, растворив в 100 мл физио-

логического раствора натрия хлорида. Также, отдельно пациент получал омега-3 (1 капсула – 500 мг × 3 раза в день) и омега-6 (2 г × 3 раза в день).

Пероральное кормление начинали с 3-х сут, одновременно с Эубикором, по 6 г 3 раза в день. Параллельно пациент продолжал получать 1 г L-глутамина и 1 г аргинина 3 раза в сут, омега-3 (1 капсула – 500 мг × 3 раза в день) и омега-6 (2 г × 3 раза в день). Профилактику дисбиоза проводили линексом 1 капсула (280 мг либенина) × 3 раза в день и лактофильтрумом (450 мг лигнина), также 3 раза в день. Получал бактистатин по 8 капсул в сутки.

На 4 сут с момента поступления в стационар у пациента неприятные вкусовые ощущения в ротовой полости исчезли, кишечные перистальтические шумы равномерны, живот опал, стал правильной формы, газы отходят, зловонный запах газов исчез, стул самостоятельный, кашицеобразный, обычной окраски, в незначительном количестве. В общем анализе крови: гемоглобин – 104 г/л, эритроциты – $3,1 \times 10^{12}$, гематокрит – 38%; лейкоциты $9,5 \times 10^9$, палочкоядерных нейтрофилов – 5%; СМП – 0,39 усл.ед., диеновые конъюгаты – 83 ммоль/л; малоновый диальдегид – 2,2 ммоль/л; супероксиддисмутаза – 26,4 мкг/мл; О/Аотн. – 3,2 усл.ед; ПЭМ – 14,9 усл.ед; СИЭ – 0,8 баллов. Общий билирубин – 14,5 мкмоль/л, АлАт – 14 Ед/л, АсАт – 22 Ед/л; уростаниназа – 0,12 ед; СФПеч – 0,3 балла. Мочевина – 8,2 ммоль/л; креатинин в крови – 98 ммоль/л; креатинин в моче – 9,3 ммоль/л; клубочковая фильтрация – 83,5 мл/мин; канальцевая реабсорбция воды – 96%; диурез – 1850 мл/сут; СФПоч – 0,1 балла.

УЗИ тонкой кишки: диаметр тонкой кишки 24 мм, толщина стенки 2,5 мм. Перистальтика равномерна. В просвете тонкой кишке умеренное количество жидкости и газа. Заключение: Эхо-признаков поражения тонкой кишки не обнаружено.

ЭГЭГ: суммарная мощность электрического сигнала 6,9 мкВ. Дуодено-гастральный и гастро-колический рефлекс в норме. Ритмичность импульсаций всех отделов ЖКТ сбалансирована. Заключение: Моторно-эвакуаторные функции ЖКТ не нарушены.

У больного произведен забор кала для микроскопического исследования, при котором не обнаружено клеток цилиндрического эпителия слизистой кишечника, что свидетельствует об отсутствии синдрома кишечной недостаточности. Бактериологический посев кала, взятый на 5 сутки после поступления, показал близкое к норме количество КОЕ бифидофлоры – 10^5 - 10^6 , патогенных форм кишечной палочки (гемолизирующей, лактозонегативной) – 10^2 - 10^3 , стафилококков (гемолизирующих, плазмокоагулирующих) 10^2 - 10^4 и стрептококков (гемолизирующих) 10^2 - 10^3 , условно-патогенных энтеробактерий 10^4 - 10^5 , клостридий 10^3 - 10^4 и плесневых грибов 10^2 - 10^3 . Микробный пейзаж в кале свидетельствовал о значительных положительных изменениях в резидентной микрофлоре по сравнению с исходными данными посева.

В дальнейшем в эмульгате кала не находили массово клетки цилиндрического эпителия слизистой кишечника, не наблюдалось увеличения уровня системного эндотоксикоза, как и ухудшения функционального состояния печени и почек.

Больной через 4 суток переведен из реанимации, состояние средней степени тяжести. Гемодинамика стабильна. Получал противоязвенную терапию в полном объеме, на 9 сут переведен в гастроэнтерологическое отделение.

Клинический пример показывает, что у пациента с НР_г развития СКН, в 1 сут сформировалась кишечная дисфункция с элементами ППД, однако своевременно проведенный разработанный комплекс лечебных мероприятий, позволил уже к 4 сут нахождения больного в стационаре купировать дисфункцию тонкой кишки, снизить связанный с ней системный эндотоксикоз и нормализовать функциональное состояние печени и почек.

Клинический пример 2.

Больной Т. 62 года, БОМЖ, 19.12.16 в 18³⁰ доставлен скорой медицинской помощью в хирургическое отделение ГУЗ «КБ №5» г. Волгограда с диагнозом: «Желудочно-кишечное кровотечение тяжелой степени». При осмотре: Состояние крайне тяжелое, сознание близкое к сопору, кожный покров бледен. Продуктивный контакт невозможен. АД - 60/20 мм рт. ст., пульс - 144 в минуту, индекс Альговера - 2,4. Анамнез выяснить не удалось. Сотрудниками скорой помощи пациент был обнаружен в заброшенном строении, лежал на полу, на куртке рвотные массы типа «кофейной гущи» с примесью крови, нижнее белье в кале черного цвета с темно-вишневыми сгустками.

Врач скорой медицинской помощи измерил АД, 40/0 мм рт. ст., пульс - 146 в минуту. Экстренная транспортировка в стационар, за время следования удалось поднять АД до 60/20 мм рт. ст. Время в пути 30 минут. В стационаре больной сразу переведен в реанимационное отделение. Лабораторные показатели: гемоглобин – 54 г/л, эритроциты – $1,5 \times 10^{12}$, гематокрит – 12%. АД удалось поднять до 80/40 мм рт. ст. лишь через 70 минут. В сознании, ориентируется во времени и пространстве. На экстренной ФГС язва на в верхней стенке двенадцатиперстной кишки размером 12×9 мм, глубина 5 мм, на дне язвы тромбированный сосуд, подтекания крови нет. Forrest IIa.

Клинический диагноз: «Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, осложненная состоявшимся кровотечением крайне тяжелой степени (IV ст.)».

Эндоскопическим способом выполнена профилактика рецидива кровотечения, посредством субмукозного введения этоксисклерола. Эндоскопический контроль гемостаза не проводился. Назначена консервативная терапия, в дальнейшем рецидива кровотечения не наблюдалось. Итого, больной находился в артериальной гипотензии не менее (40/0 - 60/20 мм рт. ст.) не менее 100 минут.

При поступлении у пациента ослабление перистальтических кишечных шумов, живот слегка вздут. В общем анализе крови: лейкоциты 16×10^9 , палочкоядерных нейтрофилов – 18%; СМП – 0,49 усл.ед., диеновые конъюгаты – 114 ммоль/л;

малоновый диальдегид - 8,6 ммоль/л; супероксиддисмутаза – 18,3 мкг/мл; О/Аотн. – 6,3 усл.ед. ПЭМ – 22,3 усл.ед.; СИЭ – 3,3 балла. Общий билирубин – 18,5 мкмоль/л, АлАт – 33 Ед/л, АсАт – 35 Ед/л; урокиназа – 0,02 ед; СФПеч – 0 балла. Мочевина - 7,2 ммоль/л; креатинин в крови – 0,94 ммоль/л; креатинин в моче - 8,6 ммоль/л; клубочковая фильтрация - 58,4 мл/мин; канальцевая реабсорбция воды - 92%; диурез - 680 мл/сут; СФПоч – 0,3 балла.

УЗИ тонкой кишки: диаметр тонкой кишки 27 мм, толщина стенки 2,8 мм. Перистальтика равномерна. В просвете тонкой кишке умеренное количество жидкости и газа. Заключение: Эхо-признаков функционально-структурных поражений тонкой кишки не обнаружено.

ЭГЭГ: суммарная мощность электрического сигнала 5,9 мкВ. Дуодено-гастральный и гастро-колический рефлекс в норме. Ритмичность импульсаций всех отделов ЖКТ сбалансирована. Заключение: Моторно-эвакуаторные функции ЖКТ не нарушены.

У больного произведен забор кала для микроскопического исследования. Заключение: незначительное количество слизи, лейкоцитов, большое количество эритроцитов, единично клетки цилиндрического эпителия слизистой кишечника.

Бактериологический посев кала, взятый на 1 сутки после поступления, показал близкое к норме количество КОЕ бифидофлоры – 10^5 - 10^6 , патогенных форм кишечной палочки (гемолизирующей, лактозонегативной) – 10^2 - 10^3 , стафилококков (гемолизирующих, плазмокоагулирующих) 10^2 - 10^4 и стрептококков (гемолизирующих) 10^2 - 10^3 , условно-патогенных энтеробактерий 10^4 - 10^5 , клостридий 10^3 - 10^4 и плесневых грибов 10^2 - 10^3 . Заключение: незначительные изменения в микробном пейзаже резидентной микрофлоры.

Так как пациент входил в группу повышенного риска развития СКН, (артериальная гипотензия 40/0 - 60/20 мм рт. ст. в течение не менее 100 минут) в стандартную терапию сразу при поступлении были включены цитофлавин (в/в, капельно, 10 мл, предварительно растворенных в 200 мл физиологического раствора), мексидол (в/в, капельно, 5% - 2 мл, на 100 мл физиологического раствора, по 60 капель в минуту), октреотид (по 25 мкг/ч в виде в/в инфузий 3 раза в сутки, в течение 5 дней). Преднизолон по 30 мг × 2 раза в сутки в/м в течение 3-х дней. Транексамовая кислота по 500 мг × 2 раза в день, в течение 3 сут.

На 2-е сут, по желудочному зонду, капельно, со скоростью 120 капель в минуту вводили 2500 мл физиологического раствора натрия хлора с добавлением 120 г полисорба (в течение 2-х сут). Параллельно в/м вводили 2,0 мл метоклопрамида. Ежедневно больному выполнялись очистительные клизмы. За это время у пациента ежедневный 3-х – 4-х-кратный жидкий стул черного цвета. На 3-и сут у пациента промывные воды стали чистыми, что констатировало полное удаление крови и ее продуктов распада из просвета кишечника.

Зондовое питание к исходу 2-х сут, проводили питательной смесью «Пептамен» порциями по 50-150 мл (4-6 раз в сут) до 1000 мл в сутки. Отдельно, вводили по 1 г L-глутамин и 1 г аргинина 3 раза в сут, растворив в 100 мл физиологическо-

го раствора натрия хлорида. Также, отдельно пациент получал омега-3 (1 капсула – 500 мг × 3 раза в день) и омега-6 (2 г × 3 раза в день). Моторику стимулировали цизапридом (суспензии) - по 30 мг х 4 раза в день.

Пероральное кормление начинали с 3-х сут, одновременно с Мукофальком (по 1 пакету гранул × 3 раза в день). Параллельно пациент продолжал получать 1 г L-глутамина и 1 г аргинина 3 раза в сут, омега-3 (1 капсула – 500 мг × 3 раза в день) и омега-6 (2 г × 3 раза в день). Профилактику дисбиоза проводили бифиформом 1 капсула × 3 раза в день и прелаксом (400 мг), также 3 раза в день. Получал бакти-статин по 8 капсул в сутки.

На 3 сут нахождения больного в стационаре неприятные вкусовые ощущения в ротовой полости не появлялись, кишечные перистальтические шумы равномерны, живот правильной формы, газы отходят (зловонный запах исчез еще к исходу 2-х сут), стул самостоятельный, в незначительном количестве, кашицеобразный, обычной окраски.

В общем анализе крови: гемоглобин – 98 г/л, эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$, гематокрит – 37%; лейкоциты $8,6 \times 10^9$, палочкоядерных нейтрофилов – 7%; СМП – 0,45 усл.ед., диеновые конъюгаты – 77 ммоль/л; малоновый диальдегид - 2,4 ммоль/л; супероксиддисмутаза – 25,5 мкг/мл; О/Аотн. – 3,1 усл.ед. ПЭМ – 15,2 усл.ед.; СИЭ – 0,3 балла. Общий билирубин – 19,3 мкмоль/л, АлАт – 22 Ед/л, АсАт – 28 Ед/л; урокиназа – 0,01 ед; СФПеч – 0 балла. Мочевина - 6,3 ммоль/л; креатинин в крови – 0,91 ммоль/л; креатинин в моче - 7,7 ммоль/л; клубочковая фильтрация - 74,6 мл/мин; канальцевая реабсорбция воды - 96%; диурез - 1640 мл/сут; СФПоч – 0 баллов.

УЗИ тонкой кишки: диаметр тонкой кишки 28 мм, толщина стенки 2,5 мм. Перистальтика ослаблена. В просвете тонкой кишке умеренное количество жидкости и газа. Заключение: Органической патологии нет. Снижение перистальтической активности.

ЭГЭГ: суммарная мощность электрического сигнала 6,4 мкВ. Дуодено-гастральный рефлекс снижен. Ритмичность импульсаций верхних и нижних отделов ЖКТ сохранена. Заключение: умеренное снижение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ.

Микроскопическое исследование кала не обнаружило массово клеток цилиндрического эпителия слизистой кишечника, что свидетельствует об отсутствии синдрома кишечной недостаточности.

Бактериологический посев кала, взятый на 3 сутки после поступления, показал близкое к норме количество КОЕ бифидофлоры – 10^5 - 10^6 , патогенных форм кишечной палочки (гемолизирующей, лактозонегативной) – 10^2 - 10^3 , стафилококков (гемолизирующих, плазмокоагулирующих) 10^2 - 10^4 и стрептококков (гемолизирующих) 10^2 - 10^3 , условно-патогенных энтеробактерий 10^4 - 10^5 , клостридий 10^3 - 10^4 и плесневых грибов 10^2 - 10^3 . Заключение: незначительные изменения в микробном пейзаже резидентной микрофлоры.

Больной на 5 сут переведен из реанимации, состояние средней степени тяжести. Гемодинамика стабильна. Получал противоязвенную терапию в полном объеме, на 11 сут переведен в гастроэнтерологическое отделение.

Клинический пример показывает, что у пациента с НР_r развития СКН, своевременно проведенный разработанный комплекс лечебных мероприятий, позволил профилировать развитие СКН, предотвратить потенцирование системного эндотоксикоза внутрикишечными токсинами и нарушение функционального состояния печени и почек.

Результаты профилактики и лечения СКН у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями представлены в таблице 38.

Таблица 38

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.

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

Из 74 пациентов основной группы - умерло 12(16,2%) человек. Причем из 68 больных с III ст. тяжести кровотечения умерло 6(9%), а из 6 с IV ст. тяжести – 4(67%). Причиной смерти у 6(50%) больных из 12, служила постге-

моррагическая анемия и связанная с ней СД, у 1(12%) – острый инфаркт миокарда, у 1(12%) ишемический инсульт и у 2(17%) рецидив кровотечения. 10(83%) из 12 умерших были людьми пожилого возраста.

Таким образом, установлено, что проведение целенаправленной профилактики и лечения СКН, позволило:

- всего СКН в основной группе больных развился в 35 (35/74 – 47,3%) случаях, что на 11% меньше, чем в группе сравнения - 42 (42/74 – 58,3%);

- у больных из основной группы с НР_г развития СКН, удалось предотвратить его формирование на 15,5% больше - 30 (30/38 - 79%), чем в группе сравнения - 35 (35/37 – 94,5%);

- у больных из основной группы без НР_г развития СКН, удалось предотвратить его формирование на 6% больше - 5 (5/36 - 14%), чем в группе сравнения - 7 (7/35 - 20%);

- в основной группе больных с развившимся СКН, удалось купировать его патологические проявления на 2-3 сут раньше, чем в группе сравнения;

- в основной группе осложненных СКН, развитие печеночно-почечной недостаточности удалось снизить на 17% - 24 (24/35 - 69%), при сопоставлении с больными из группы сравнения – 36 (36/42 - 86%);

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

- общая летальность 12 (12/74 - 16,2%) и летальность связанная с СКН 5(5/7 - 71%) в основной группе, была снижена на 4,6% и 11% соответственно, при сопоставлении с группой сравнения - 15 (15/72 - 20,8%) и 9 (9/11 - 82%);

- снижение летальности произошло за счет снижения смерти от СД, в основной группе 6 (6/12 – 50%), в группе сравнения 9 (9/15 – 60%);

- большинство умерших больных, как в основной группе, так и в группе сравнения, были людьми пожилого возраста – 10 (10/12 - 83%) и 13 (13/15 - 87%).

На основании наших исследований у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями, составлен алгоритм лечебно-профилактических мероприятий, который наиболее существенно влиял на функциональное состояние кишечника (табл. 39).

Таблица 39

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 кормление (per os или по зонду) питательными смесями (Берламин модуляр, Vivonex TEN®, Пептамен и др.). 3. Коррекция метаболических нарушений и восстановление барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки (глутамин, аргинина, омега-3, омега-6). 4. Стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд).
с НР_r (дополнительно)	1. Антигипоксанты (мексидол). 2. Синтетический соматостатин (октреотид). 3. Ингибирование ферментов поджелудочной железы непосредственно в просвете ЖКТ (транексамовая кислота).	5. Раннее питание, стол 1, с пищевыми волокнами и лечебными дрожжами (эубикор, мукофальк и др.). 6. Синбиотики (максилак). 7. Бактистатин.

Заключение

Заболеваемость язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в РФ и странах СНГ составляет 160-200 случаев на 100 тыс. населения, а частота язвенных кровотечений достигает 10-30%. Результаты лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений еще весьма далеки от желаемого уровня, общая летальность при язвенной геморрагии составляет 10-14%, а послеоперационная - 6-35%. Эта неутешительная статистика связана не только с вопросами диагностики и рационального лечения, но и с вовлечением в патологический процесс внутренних органов с развитием в 33-70% случаев полиорганной недостаточности.

Некоторые авторы высказывают мнение, что при тяжелых ГДК одним из первых в патологический процесс вовлекается кишечник, как наиболее чувствительный к гипоксии. Ишемическое и последующее реперфузионное поражение кишечной стенки, приводит к ее выраженным морфофункциональным нарушениям и в первую очередь к снижению «барьерных» свойств. Сформировавшаяся кишечная недостаточность может существенно облегчить поступление в кровоток внутрикишечных токсинов (в том числе продуктов гидролиза крови и жизнедеятельности аллохтонной микрофлоры) и служить начальным этапом СД. В этой связи возникла необходимость изучить патологические процессы, происходящие в кишечнике, при тяжелых кровотечениях из верхних отделов ЖКТ и выяснить их роль в потенцировании системного эндотоксикоза и адаптационные возможности органов функциональной детоксикации, в частности печени и почек.

С этой целью нами были проведены экспериментальные исследования на 40 крысах, у которых моделировали тяжелые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, максимально приближенные к клинической ситуации. Результаты исследования позволили заключить, что уже через 4 ч от начала эксперимента у животных наблюдались последствия ишемически-реперфузионного поражения стенки кишки. Данные оксидантно-антиоксидантного отношения свидетельствовали об

окислительном стрессе в тканях стенки кишки ($p \leq 0.05$). При этом незначительное, в равной степени повышение уровня СМП в периферической венозной крови и в крови, оттекающей от кишечника, как и степень морфоструктурных нарушений (дистрофическое изменение энтероцитов слизистого слоя, без их десквамации), говорило о еще сохраняющейся «барьерной» функции стенки тонкой кишки.

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.

Через 28 ч от начала эксперимента системная эндотоксемия возрастала, как и морфоструктурные изменения в стенке тонкой кишки. Однако разница в уровне эндотоксикоза в различных регионах кровотока существенно уменьшилась, вероятнее всего за счет «насыщения» периферического русла внутрикишечными токсинами. Сохранялись различия лишь в показателях оксидантно-антиоксидантного отношения, как наиболее чувствительных к окислительному стрессу.

На всем протяжении эксперимента, корреляционный анализ между СИЭ и морфометрией стенки тонкой кишки выявил, что уровень эндотоксемии в крови, оттекающей от кишечника, зависит от степени повреждения структуры стенки кишки и имеет прямую корреляционную зависимость практически по всем позициям на протяжении эксперимента. К завершению эксперимента обнаруженные корреляционные связи усиливались.

При этом эксперимент позволил сделать вывод, что в отличие от других органов, кишечник реагирует на геморрагическую гипотензию и воспалительными изменениями. Наши исследования морфологических изменений

в стенке кишки, на всем протяжении эксперимента, обнаружили значительную полиморфноклеточную лейкоцитарную инфильтрацию всех ее слоев, свидетельствующую о выраженной воспалительной реакции. Известно, что воспалительные лейкоциты дополнительно генерируют реактивные метаболиты, преумножая повреждение мембран эритроцитов.

Таким образом, на экспериментальных моделях с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ, нами уточнены механизмы негативной роли кишечной недостаточности в потенцировании системного эндотоксикоза.

Результаты клинических исследований, полностью подтвердили данные полученные в эксперименте и также свидетельствовали о значительной роли кишечника в потенцировании эндотоксикоза и в развитии СД. На основании изучения динамики клинической картины, электрогастроэнтерографии, сонографии тонкой кишки и микроскопии кала установлено, что СКН не развивался у пациентов с легкой и средней степенью тяжести кровотечения. Так, в группе сравнения СКН был обнаружен у 42 (42/72 – 58,3%) пациентов, исключительно с тяжелыми степенями ГДК. Из них у 40 (40/64 – 62,5%) пациентов с III ст. тяжести кровотечения и 8 (8/8 – 100%) больных с IV ст. тяжести.

Учитывая значительное влияние измененного спектра резидентной микрофлоры кишечника, при СКН, на его функциональное состояние и возможного участия в потенцировании механизмов углубляющих системный эндотоксикоз у больных с ГДК, нами было проведено изучение микробиоценоза кала. Результаты исследования показали, что у больных без СКН были отмечены достоверные изменения лишь по количеству КОЕ патогенных форм кишечной палочки и в процессе лечения микробный пейзаж практически не менялся. У больных с СКН микробный пейзаж кала был дисбалансирован по всем видам резидентной микрофлоры, причем исключительно в сторону патогенных или условно-патогенных форм и тенденция к его нормализации наблюдалась лишь с 8 сут с момента госпитализации. При этом из-

вестно, что продукты жизнедеятельности изменившейся кишечной микрофлоры чрезвычайно токсичны.

Ишемическое и последующее реперфузионное поражение тканей стенки кишечника, так же, как и в эксперименте, приводило к окислительному стрессу в них, который обнаруживался уже в первые сутки после кровопотери тяжелой степени, особенно у пациентов с выраженной гипотензией. Значительный дисбаланс между нагрузкой ППОЛ и дефицитом супероксиддисмутазы был основным «свидетелем» окислительного стресса в тканях стенки тонкой кишки, который обуславливал гибель клеток эпителия слизистого слоя кишки и соответственно повышение ее проницаемости для внутрикишечных токсинов. Однако в течение первых 24 часов «барьерная» функция стенки тонкой кишки сохранялась, что подтверждалось равномерным повышением уровня СМП у больных с СКН и без СКН.

У больных без СКН на 2 сутки показатели эндотоксикоза и антиоксидантной активности стабилизировались и к 3-4 суткам происходила их нормализация. У пациентов с СКН на 2 сутки происходило резкое увеличение концентрации СМП в плазме крови, что свидетельствовало 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 сохранялся в течение 3-4 суток с момента кровопотери, так как продолжал «поддерживаться» поступлением большого количества СМП и ППОЛ (в т. ч. продуктов гидролиза крови и продуктов жизнедеятельности аллохтонной микрофлоры) из пораженной тонкой кишки. Столь длительное дополнительное токсическое воздействие на печень и почки приводило к срыву адаптационных возможностей их основных функций (метаболическая, детоксикационная, синтетическая и пр.), что создавало предпосылки для возникновения необратимых расстройств основных показателей гомеостаза.

Детальный анализ на предмет связи потенцируемого СКН системного эндотоксикоза с формированием СД показал, что из 72 больных с тяжелыми

степенями кровотечений из ГДЯ, печеночно-почечная недостаточность различной степени тяжести развивалась в 40 (40/72 – 55%) случаях, при этом у пациентов осложненных СКН в 36 (36/42 – 86%), а без СКН – лишь в 4 (4/30 – 13%). Общая летальность составила 15 (15/72 – 20,8%) человек, летальность связанная с СКН 9 (9/11 – 82%). Причиной смерти у 9 (60%) больных из 15, служила постгеморрагическая анемия и связанная с ней СД, у 3 (20%) – острый инфаркт миокарда, у 1 (7%) ишемический инсульт и у 2 (13%) рецидив кровотечения. 13 (87%) из 15 умерших были людьми пожилого возраста.

Анализируя результаты исследования целом, биомеханизм формирования кишечной недостаточности видится в следующей последовательности: острые тяжелые гастродуоденальные кровотечения → централизация кровоснабжения → ишемия кишечника → гипоксическая деградация АТФ эритроцитов слизистой кишечника до пуриновых оснований. Патологическое накопление ксантиноксидазы → реперфузия ишемизированного кишечника (повышение доставки кислорода кровью) → генерирование токсичных свободных радикалов кислорода в результате взаимодействия молекулярного кислорода (привносимого кровью) с ксантиноксидазой → пероксидация жирных кислот билипидного слоя мембран эритроцитов слизистой кишечника с последующей их гибелью → воспалительный процесс в стенке кишки в результате ишемии-реперфузии, приводит к инфильтрации ее полиморфно-клеточными нейтрофилами → воспалительные лейкоциты дополнительно генерируют реактивные кислородные метаболиты, преумножая повреждение мембран клеток → угнетение моторной функции приводит к ретроградному заселению тонкой кишки толстокишечной микрофлорой, продукты жизнедеятельности которой чрезвычайно токсичны → многократно возросшая активация адгезивных свойств нейтрофилов напрямую вызывает разрушение клеток эндотелия сосудов стенки кишечника, резко повышается тромбообразование на уровне микроциркуляции → ДВС-синдром → усиливается гипоксия стенки кишки → морфофункциональные нарушения кишечника приводят к снижению «барьерных» свойств по отношению к внутрикишечным токси-

нам. Потенцируется системный эндотоксикоз, что служит начальным этапом формирования полиорганной недостаточности.

Установлено, что уверенная диагностика СКН возможна лишь при комплексной оценке ряда клинико-инструментально-лабораторных способов/методов исследований. В плане диагностики СКН наиболее высокой чувствительностью, специфичностью и общей точностью обладают (по убывающей): а) микроскопия кала (большое количество групп клеток цилиндрического эпителия слизистой, в т.ч. дегенеративных) /97,7% - 96,6% - 97,3%/; б) электрогастроэнтерография (угнетение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ с разбалансировкой ритма импульсаций всех его отделов) /95,5% - 93,3% - 94,6%/; в) УЗИ тонкой кишки (увеличение диаметра кишки, пневматоз с депонированной жидкостью, утолщение стенки кишки, угнетение перистальтики) /80,8% - 73,3% - 75,6%/; г) клиническая картина (ослабление перистальтики, вздутие живота, боли в животе с чувством распираания, сниженная флатуленция, отсутствие самостоятельного стула) /71% - 43% - 62%/.

Клинические исследования показали, что развитию СКН в 37 (37/42 - 88%) случаях, предшествовала артериальная гипотензия ниже 70 мм рт. ст., сохраняющаяся в течение более 80 минут ($p < 0,05$). 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 - HPr) развития СКН, что служит основанием для выделения групп риска и проведения превентивного лечения.

В заключении, следует отметить, что новые сведения о негативной роли СКН в патогенезе эндотоксикоза при тяжелых ГДК и его месте в развитие СД, дали возможность существенно улучшить эффективность его прогнозирования, ранней диагностики и определить стратегию профилактики и лечения на своевременной и комплексной реализации 7-и основных моментов:

1. Базисная терапия (остановка кровотечения и компенсация кровопотери).

2. Коррекция окислительного стресса и воспалительной реакции в стенке кишки.

3. Внутрикисечная детоксикация.

4. Восстановление моторики ЖКТ.

5. Коррекция метаболических и регенерационных нарушений в стенке кишки и, восстановление ее «барьерной» функции.

6. Нормализация микрофлоры кишечника.

Целенаправленная профилактика и лечение СКН, позволили в основной группе снизить на 11% развития СКН - 35 (35/74 – 47,3%), в группе сравнения - 42 (42/74 – 58,3%). В основной группе больных с НР_г развития СКН, предотвратить его формирование на 15,5% больше - 30 (30/38 - 79%), чем в группе сравнения - 35 (35/37 – 94,5%), а без НР_г развития СКН, предотвратить его формирование на 6% больше - 5 (5/36 - 14%), чем в группе сравнения - 7 (7/35 - 20%). В основной группе больных с развившимся СКН, удалось купировать его патологические проявления на 2-3 сут раньше, чем в группе сравнения. В основной группе развитие печеночно-почечной дисфункции удалось снизить на 17% - 24 (24/35 - 69%), при сопоставлении с больными из группы сравнения - 36 (36/42 - 86%). Общая летальность 12 (12/74 - 16,2%) и летальность связанная с СКН 5 (5/7 – 71%) в основной группе, была снижена на 4,6% и 11% соответственно, при сопоставлении с группой сравнения - 15 (15/72 - 20,8%) и 9 (9/11 - 82%).

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 мониторингирование 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 печеночно-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 – НРr (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 НРr 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 (лаваж кишечника с применением кристаллоидов с энтеросорбентами, ежедневные очистительные клизмы); восстановление моторики ЖКТ (цизаприд); на 2-сутки питание по желудочному зонду или per os (сбалансированными пита-

тельными 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 литературы

1. Алехин С.А. Геномные и экстрагеномные механизмы в реализации ишемических и реперфузионных повреждений в хирургии органов брюшной полости. /С.А. Алехин, П.М. Назаренко, Д.В. Лопатин и др. // Научн. ведомости. Сер. Медицина. Фармация. - 2012. - № 22 (141). - Выпуск 20/3. – С.5-10.
2. Багдасаров В. В. Лечебно-диагностическая тактика при острой интестинальной ишемии - Tactics by the acute intestinal ischemia / В. В. Багдасаров // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова: Научн.-практ. журнал / Институт хирургии им. А. В. Вишневского. - 2013.- № 6. - С. 44-50.
3. Багов А.Н. Исследование органопротекторного действия мексидола в условиях реперфузионного синдрома (экспериментально-клиническое исследование). / А. Н. Багов // Автореф. дисс.... канд. мед. наук. Саранск. Старая Купава. – 2005. - 35 с.
4. Барчо А.А. Влияние рексода на течение реперфузионного синдрома автореф....дисс.канд.мед.наук, / А. А. Барчо // Старая Купава. – 2007. - 34 с.
5. Баширов С.Р. Способ зондового энтерального питания после операций по поводу гастродуоденальных кровотечений у пациентов с «патологическим резервуаром крови» в желудочно-кишечном тракте. / С.Р. Баширов, Р.С. Баширов, Ю.А. Ю.А. Селезнев и др.//Патент Рос. Федерации №2344842. 27.09.2009.
6. Белик Б.М. Оценка клинической эффективности препарата серотонина адипинат в лечении и профилактике синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните / Б.М. Белик //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. - №9. – С.76-82.
7. Белик Б.М. Роль коррекции синдрома энтеральной недостаточности в реализации принципа source control при распространенном гнойном перитоните и абдоминальном сепсисе / Б.М. Белик, Д.В. Мареев, С.Ю. Ефанов, М.А. Осканян и др. // Инфекция в хирургии. – 2018. – Т16, №1-2. – С.17-18.

8. Белик Б.М. Внутрибрюшная гипертензия и синдром кишечной недостаточности как предикторы развития ранних органных дисфункций и инфекционных осложнений при панкреонекрозе. / Б.М. Белик, Г.М. Чиркинян, Д.В. Мареев, М.А. Осканян, И.В. Дударев и др. // Инфекция в хирургии. – 2018. – Т16, №1-2. – С.46-47.

9. Беляков Н.А. Энтеросорбция / Н.А. Беляков. - JL: Центр сорбционных технологий, 1991. - 336 с.

10. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) / М.В. Биленко // – М.: Медицина, 1989. – 368 с.

11. Бутова Е.Н. Оптимизация диагностики и лечения нутритивной недостаточности у больных с хроническим панкреатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону., 2010. – 27 с.

12. Бушуров С. Е. Морфологические изменения в кишечнике при острой кровопотере. дис. ... канд. мед. Наук. / С. Е. Бушуров// ФГОУ ВПО "Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова" МО РФ. - СПб, 2010 г. - 148 с.

13. Быков А.В. Программный эндоскопический гемостаз как метод окончательной остановки язвенных гастродуоденальных кровотечений. / Быков А.В., Орешкин А.Ю., Захарова Е.О., Николаев А.Ю. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014. № 2 (50). С. 136-139.

14. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в живых клетках /Ю.А. Владимиров, О.А. Азизова, А.И. Деев и др. - М.: Биофизика, 1991. - 244 с.

15. Власов А.П. Энтеральный дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика. /Власов А.П., Трофимов В.А., Григорьева Т.И., Шибитов В.А., Власов П.А.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2016. - №11. - С. 48-53.

16. Власов А.П. Энтеропротекторная терапия в купировании хирургического эндотоксикоза / А.П. Власов, В.А. Шибитов, П.А. Власов, В.В. Васильев, С.П. Тимошкин, П.В. Кудрявцев, А.В. Болотских, А.В. Мелешкин// Ме-

дицинский вестник Юга России. 2015. № 3. С. 37-42.

17. Власов А.П. Комплексный подход к коррекции синдрома энтеральной недостаточности в раннем послеоперационном периоде / А.П. Власов, В.А. Шибитов, П.А. Власов, С.П. Тимошкин, Салахов Е.К., А.В. Болотских // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2016. № 5. С. 52-58.

18. Воробьев А.И. Острая массивная кровопотеря / А.И. Воробьев, М. Городецкий, Е.М. Шулутко // - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.-176 с.

19. Гельфанд Б.Р. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. I. - 960 с.

20. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение). Руководство для врачей, для специалистов. / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев // Москва, РФ: ГЭОТАР – Медиа. - 2008. - 384 с.

21. Гребенчиков О.А. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемия-реперфузия. / О.А. Гребенчиков, В. В. Лихванцев, Е. Ю. Плотников и др. //Анестезиология и реаниматология. – 2014. - №3. – С.59-63.

22. Гриневич В.Б. Принципы коррекции дисбиозов кишечника // В.Б. Гриневич, С.М. Захаренко, Г.А. Осипов / ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург. НЦССХ им. А.Н. Бакулева. – Москва. – 2009.

23. Давыдов Ю.А. Инфаркт кишечника и хроническая мезентериальная ишемия / Ю.А. Давыдов. - М.: «Медицина», 1997. - 208 с.

24. Ермолов А.С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике) / А.С. Ермолов, Т.С. Попова, Г.В. Пахомова, Н.С. Утешев. – Москва, 2005. – 460 с.

25. Еськов А.П. Механизм повреждающего действия бактериального эндотоксина / А.П. Еськов, Р.И. Каюмов, А.Е. Соколов // Эфферентная терапия. - 2003. - Т. 9, № 2. - С. 71-74.

26. Каганов Б. С. Лечебное питание при хронических заболеваниях / Б. С. Каганов. Москва : Эксмо: Метафора. - 2014 г. - 269 с.

27. Климович И.Н., Маскин С.С., Лопастейский Д.С., Климович К.И. Способ диагностики мультиорганной дисфункции в раннем послеоперационном периоде у больных острой абдоминальной хирургической патологией. Патент Рос. Федерации. №2444013. 27.02.12. Бюл. №6.

28. Климович И.Н. Пути улучшения диагностики и лечения гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией. Дисс. ...докт.мед.наук. - Волгоград. - 2007. - 319 с.

29. Климович И.Н., Жидовинов Г.И., Ярошенко И.Ф., Жидовинов А.А., Милованов А.Б. Способ лечения кишечной недостаточности у больных острой абдоминальной хирургической патологией. Патент Рос Федерации №2269345. 10.02.2006.

30. 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.

31. Климович И.Н., Маскин С.С., Снигур Г.Л., Абрамов П.В., Павлов А.В. Кишечная недостаточность в патогенезе эндотоксикоза при геморрагической гипотензии. /Новости хирургии. 2018. – Т.26, №3. – С.276-283.

32. 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.

33. Климович И.Н., Левченко С.А., Маскин С.С., Иголкина Л.А. Способ диагностики развития синдрома кишечной недостаточности у

больных с абортивными формами острого панкреатита. Патент Российской Федерации. №2547578. - 13.03.2015.

34. Колмаков В.Н., Радченко В.Г. Значение определения проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) в диагностике хронических заболеваний печени. / В.Н. Колмаков, В.Г. Радченко // Терапевтический архив. 1982 – Т.54, №2. – С.59-62.

35. Коломойская М.Б. Ишемическая болезнь кишок / М.Б. Коломойская // - Киев: «Здоров'я», 1986. - 136 с.

36. Коняева Т.П. Функционально-морфологические нарушения слизистой оболочки тонкой кишки после острой смертельной кровопотери: автореф....дисс.канд.мед.наук, / Т.П. Коняева // Кемерово. – 2002. - 36 с.

37. Коняева Т.П. Изменение ферментного спектра слизистой оболочки тонкой кишки и содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в крови воротной вены при геморрагической гипотензии. / Т.П. Коняева А.Н. А.А. Золотов и др. //Вестник РГМУ. 2007. – №2. – С.279-280.

38. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина /В.А.Костюк, А.И.Потапович, Ж.В.Ковалева //Вопр.мед.химии. – 1990. – Т36. - №2.

39. Крыжановский Г.Н. Некоторые общебиологические закономерности и базовые механизмы развития патологических процессов / Г.Н. Крыжановский // Арх. патологии. – 2001. – № 6. – С. 44-49.

40. Левченко С.А. Синдром кишечной недостаточности в патогенезе эндотоксикоза при остром панкреатите (экспериментально-клиническое исследование). Дисс. ...канд.мед.наук. - Волгоград. - 2015. - 220 с.

41. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы (Лекция. Ч. 2) / И.Н. Лейдерман // Вестн. интенсив. терапии. – 1999. – № 3. – С. 32-37.

42. Лукьянова Л.Д. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью / Л.Д.

Лукьянова А.М. Дудченко Т.А. Цыбина и др. // Вестник РАМН. - 2007. - № 2. - С.3-13.

43. Лыско А.И. Реперфузионное повреждение и феномен «no reflow», роль супероксидного аниона и пероксинитрита / А.И. Лыско, А.М. Дудченко // Патогенез. - 2014. - Т.12, №4. - С. 47- 51.

44. Малахова, М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации / М.Я. Малахова // СПб. – 1995. – с.33.

45. Малов Ю.С. Гомеостатические механизмы пищеварительного тракта в норме и при патологических состояниях / Ю.С. Малов // Международные медицинские обзоры. - 1994. - Т. 2, № 1. - С. 25-30.

46. Мальцева Л.А. Гастроинтестинальная недостаточность, пути диагностики и лечения. / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев // – Д: Видавництво «Нова ідеологія». - 2006. – 130 с.

47. Марстон А. Сосудистые заболевания кишечника / А. Марстон //- М.: «Медицина», 1989. - 304 с.

48. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. Практическое руководство. / В.Дж. Маршалл //- БИНОМ. – 2016. – 408 с.

49. Михайлович В.А. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов – оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации /В.А. Михайлович, В.Е. Марусанов, А.Б. Бичун, И.А. Доманская //Анестезиол. и реанимация. – 1993. – N5. – С.66-69.

50. Мневек Р.А. Патофизиологические и морфологические механизмы повреждения кишечника при экспериментальном реперфузионном синдроме. / Мневек Р.А. // В сборнике: Сборник трудов III Научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых "Дни науки крымского федерального университета им. В. И. Вернадского" 2018. - С.47-51.

51. Мороз В.В. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему / В.В. Мороз, Д.А. Остапченко, Г.Н. Мещеряков и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2002. - № 6. - С. 4-8.

52. Неговский В.А. Постреанимационная болезнь / В.А. Неговский, А.М. Гурвич, Е.С. Золотокрылина - 2-е изд. - М., 1987. - 480 с.

53. Никольский В.И. Этиология и патогенез острых гастродуоденальных изъязвлений, осложненных кровотечением (обзор литературы) / В.И. Никольский, К.И. Сергацкий // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2009. - №4. – С.62-63.

54. Петри А. Наглядная статистика в медицине /А. Петри, К. Сэбин. – М: ГЭОТАР – МЕД, 2009. – 168 с.

55. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакол. коррекция. – СПб.: СПб ГМУ. - 2003. – С. 4-38.

56. Петухов В.А. Эндотоксиновая агрессия и дисфункция эндотелия при синдроме кишечной недостаточности в экстренной хирургии органов брюшной полости: причинно-следственные взаимосвязи / В.А. Петухов, Д.А. Сон, А.В. Миронов // Анналы хирургии. - 2006. - №5.-С. 27-33.

57. Полянцев А.А. Лечение пациентов с язвой гастроэнтероанастомоза, осложненной кровотечением / А.А. Полянцев, В.А. Иевлев, И.В. Трухань // В книге: III Съезд хирургов Юга России с международным участием Материалы. 2013. С. 98-99.

58. Попова И.С. Синдромные подходы к диагностике и лечению острой обтурационной тонкокишечной непроходимости: Дисс. ...докт. мед. наук. – Волгоград, 2003. – 285 с.

59. Попова Т.С., Тамазашвили Т.Ш., Шестопалов А.Е. Синдром кишечной недостаточности в хирургии / Т.С. Попова, - М.: «Медицина», 1991. - 240 с.

60. Румянцева С.А. Критические состояния в клинической практике. / С.А. Румянцева, В.А. Ступин, В.В. Афанасьев и др.//М: МИГ «Медицинская книга». – 2010. - 640 с.

61. Савельев В.С. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению. / В.С. Са-

вельев, В.А. Петухов, А.В. Каралкин и др. // "Трудный пациент". 2005. -№4. С.30-37.

62. Самойлов М.О. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / М.О. Самойлов, Д.Г. Семенов, Е.М. Тюлькова. – М. : Истоки, 2004. – 585 с.

63. Саркисов Д.С. Руководство по гистологической технике /Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов. - М.: Медицина, 1996. - 242 с.

64. Силина Е.В. Свободнорадикальные процессы у больных с желудочно-кишечными кровотечениями. / Е.В. Силина, В.А. Ступин, М.А. Сабиров и др.// Хирургия им. Н.И. Пирогова. 2011. - № 12. - С.64-70.

65. Скочилова О.Е. Экспериментально-клиническое обоснование принципов лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений в пожилом и старческом возрасте. / О.Е. Скочилова // Бюллетень сибирской медицины. 2008. - №2. – С.56-58.

66. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. /под редакцией Толмачева Е.А. - 2019. – 1200 с.

67. Степанов Ю.М., Залевский В.И., Косинский А.В. Желудочно-кишечные кровотечения: Днепропетровск. Изд. Лира; - 2011. - 270 с.

68. Ступин В.А. Современные подходы к лечению кровотечений из острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки / В.А. Ступин, С.В. Силуянов, Г.О. Смирнова, М.А. Собиров //Хирургия. – 2010. - №8. С.48-53.

69. Суфияров И.Ф., Нуртдинов М.А., Ямалова Г.Р. Рентгеновские компьютерно-томографические признаки синдрома кишечной недостаточности кишечной недостаточности. //Межд. журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. №12-7. С.1199-1202.

70. Тогайбаев А.А. Способ диагностики эндогенной интоксикации /А.А. Тогайбаев, А.В. Кургузкин // Лаб.дело. - 1988. – №9. – С.22-24.

71. Топчиев М.А. К вопросу о лечении синдрома кишечной недостаточности у больных разлитым перитонитом. /М.А. Топчиев, Д.С. Паршин,

М.К. Мисриханов// Кубанский научный медицинский вестник. – 2015, №6 (155) - С.113-117.

72. Топчиев М.А. Способ лечения синдрома кишечной недостаточности у больных с разлитым перитонитом. М.А. Топчиев, Д.С. Паршин, П.А. Бирюков, М.К. Мисриханов. Патент на изобретение RUS №2648346. 02.05.17.

73. Топчиев М.А. Комплексный подход к коррекции синдрома энтеральной недостаточности в абдоминальной хирургии. / М.А. Топчиев, Д.С. Паршин //В сборнике: Харизма моей хирургии. Мат. Всеросс. конф с межд. участием, посвященная 160-летию ГБКУЗ ЯО «Городская больница им. Н.А. Семашко» Под редакцией А.Б. Ларичева. 2018. - С.269-273.

74. Топчиев М.А. Особенности антибиотикотерапии при разлитом перитоните, осложненном синдромом кишечной недостаточности. / М.А. Топчиев, Д.С. Паршин, Э.А. Кчибеков, М.К. Мисриханов, А.М. Топчиев.// Таврический медико-биологический вестник. 2017, Т20 - №1, С.56-62.

75. Тропская Н.С. Механизмы послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки и их фармакологическая коррекция: автореф. дис. ... докт. биол. наук. / Н.С. Тропская //– М., 2009. - с.48.

76. Циммерман Я.С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника или синдром избыточного бактериального роста / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. - 2005. - № 4. - С. 14-22.

77. Харченко В.З. Механизмы формирования патологических изменений в кишечнике при реперфузионном синдроме/ Харченко В.З., Фомочкина И.И., Мневев Р.А., Кубышкин А.В.// Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017. - Т. 7. - № 1. - С.73-79.

78. Храмых Т.П. Патогенетические факторы формирования кишечного синдрома при геморрагической гипотензии (экспериментальное исследование) /Т.П. Храмых // Дисс. – докт.мед. наук. - Омск - 2010. – 296 с.

79. Храмых Т.П. Формирование кишечной недостаточности при геморрагической гипотензии. / Т.П. Храмых // Вестник СПб ГМУ. 2008. - №4. – С.117-121.
80. Шанин В.Ю. Патопфизиология критических состояний / В.Ю. Шанин. - СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. - 436 с.
81. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М.Ю. Яковлев // Успехи современной биологии. - 2003. - Т. 123, № 1. - С. 31-40.
82. Ярочкин В.С. Острая кровопотеря / В.С. Ярочкин, В.П. Панов, П.И. Максимов. - М.: Медицинское информационное агентство, 2004. - 363 с.
83. Akinrinmade F.J. Antioxidant Potential of the Methanol Extract of *Parquetina nigrescens* Mediates Protection Against Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. / F.J. Akinrinmade, A.S. Akinrinde, O.O. Soyemi et al. // J Diet Suppl. 2015. - Vol.3. – P.1-12.
84. Altman D.G. Statistics and ethics in medical research. Misuse of statistics is unethical. / D.G. Altman // British Med. J. – 1980. – V. 281. – P. 1182-1184.
85. Altshuler A.E. Protease activity increases in plasma, peritoneal fluid, and vital organs after hemorrhagic shock in rats. / A.E. Altshuler, A.H. Penn, J.A. Yang, G.R. Kim, et al. // PLoS One. – 2012. - Vol.7, №3. - e32672.
86. Anastasilakis C.D. Artificial nutrition and intestinal mucosal barrier functionality./ C.D. Anastasilakis, O. Ioannidis, A.I. Gkiomisi, D. Botsios// Digestion. – 2013. – Vol.88, N3. – P.193-208.
87. Arora T.K. L-arginine infusion during resuscitation for hemorrhagic shock: impact and mechanism./ T.K. Arora, A.K. Malhotra, R. Ivatury, M.J. Mangino// J Trauma Acute Care Surg. – 2012. – Vol.72, N2. – P.397-402.
88. Aydin B., Ozban M., Serinken M., Kaptanoglu B., Demirkan N.C., Aydin C. The place of D-dimer and L-lactate levels in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia. / B. Aydin, M. Ozban, M. Serinken et al. // Bratisl Lek Listy. 2015. - Vol.116, №5. – P.343-50.

89. Bala M. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. / M. Bala, J. Kashuk, E.E. Moore, Y. Kluger, W. Biffl, C.A. Gomes, O. Ben-Ishay, C. Rubinstein, Z.J. Balogh, I. Civil, F. Coccolini, A. Leppaniemi, A. Peitzman, L. Ansaloni, M. Sugrue, M. Sartelli, S. Di Saverio, G.P. Fraga, F. Catena // *World J Emerg Surg.* – 2017. - № 12. - P. 38.

90. Besselink M.G. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis./M.G. Besselink, H.C. van Santvoort, W. Renooij, M.B. de Smet//*Ann Surg.* 2019. - Vol.250, N5. –P.712-9.

91. Biecker E. Diagnosis and therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding./ E. Biecker// *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol.6, N4. – P.172-82.

92. Brasileiro J.L. Pentoxifylline and prostaglandin E1 action on ischemia and reperfusion of small intestine tissue in rats. An immunohistochemical study. / J.L. Brasileiro, R.T. Ramalho, R.D. Aydos et al. // *Acta Cir Bras.* 2015. - Vol.30, №2. – P.115-9.

93. Cagin Y.F. Beneficial effects of dexpanthenol on mesenteric ischemia and reperfusion injury in experimental rat model. / Y.F. Cagin, Y. Atayan, N. Sahin et al. // *Free Radic Res.* 2016. - Vol.50, №3. – P.354-65.

94. Cai Y. Molecular targets and mechanism of action of dexmedetomidine in treatment of ischemia/reperfusion injury. / Y. Cai, H. Xu, J. Yan et al. // *Mol Med Rep.* 2014. - 9, №5. – P.1542-50.

95. Cakmaz R. A combination of plasma DAO and citrulline levels as a potential marker for acute mesenteric ischemia. / R. Cakmaz, O. Büyükaşık, N. Kahramansoy, H. Erkol, C. Cöl, C. Boran et al. // *Libyan J Med.* 2013. - Vol.26, №8. – P.1-6.

96. Cámara-Lemarroy C.R., Guzmán-de la Garza F.J., Cordero-Pérez P., Alarcón-Galván G., Ibarra-Hernández J.M., Muñoz-Espinosa L.E, Fernández-Garza N.E., et al. Bupropion reduces the inflammatory response and intestinal injury due to ischemia-reperfusion. / C.R.Cámara-Lemarroy, F.J. Guzmán-de la Garza, P. Cordero-Pérez et al. // *Transplant Proc.* 2013. - Vol.45, N6. – P.2502-5.

97. Chang M. Breakdown of mucin as barrier to digestive enzymes in the ischemic rat small intestine./ M. Chang, T. Alsaigh, E.B. Kistler, G.W. Schmid-Schönbein// PLoS One. – 2018. – Vol.7, N6. – P.e40087.

98. Chapman J.C. Arginine and citrulline protect intestinal cell monolayer tight junctions from hypoxia-induced injury in piglets./ J.C. Chapman, Y. Liu, L. Zhu, J.M. Rhoads// Pediatr Res. – 2012. – Vol.72, N6. – P.576-82.

99. Chen H. The effects of hydrogen-rich saline on the contractile and structural changes of intestine induced by ischemia-reperfusion in rats./ H. Chen, Y.P. Sun, P.F. Hu, W.W. Liu, et al. // J Surg Res. – 2011. – Vol.167, N2. – P.316-22.

100. Chen Y. Depletion of intestinal resident macrophages prevents ischaemia reperfusion injury in gut / Y. Chen, V.C. Lui, N.V. Rooijen et al. // Gut. – 2014. – Vol. 53. – P. 1772-1780.

101. Chimabucuro W.K. The impact of hypertonic and normal saline in gut reperfusion after ischemia in rats. / W.K. Chimabucuro, B.A. da Silva Junior, A.I. Moretti, I.T. Velasco, et al. //Rev Bras Ter Intensiva. – 2014. - Vol.26, №3. – P.277-86.

102. Cho S.S. Remifentanil ameliorates intestinal ischemia-reperfusion injury. / S.S. Cho, I. Rudloff, P.J. Berger et al. //BMC Gastroenterol. 2013. - Vol.22. – P.13-69.

103. Cook D. Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients. / D. Cook, G. Guyatt // N Engl J Med. – 2018. - Vol. 378, № 26. - P. 2506-2516.

104. Coskun A.K. The effects of amlodipine on the biochemical and histopathological changes in the rabbit ileum subjected to ischemia-reperfusion./ A.K. Coskun, A. Gunal, Z. Halici, A. Oral, et al. // Eurasian J Med. – 2011. – Vol.43, N1. – P.33-8.

105. Cosse C. Procalcitonin and intestinal ischemia: a review of the literature. / C. Cosse, C. Sabbagh, S. Kamel et al. //World J Gastroenterol. 2014. - Vol.21,20, №47. - P.17773-8.

106. Dalle Lucca J.J. Decay-accelerating factor mitigates controlled hemorrhage-instigated intestinal and lung tissue damage and hyperkalemia in swine. / J.J. Dalle Lucca, M. Simovic, Y. Li et al. // *J Trauma*. 2017. - Vol.71, №1. – P.151-60.

107. Daniel, R.A. Effect of hyperbaric oxygen therapy on the intestinal ischemia reperfusion injury./ R.A. Daniel, V.K. Cardoso, E. Góis Jr, R.S. Parra, S.B. Garcia, J.J. Rocha, O. Féres O// *Acta Cir Bras*. – 2017. – Vol.26, N6. – P.463-9.

108. DeLano, F.A. Pancreatic digestive enzyme blockade in the intestine increases survival after experimental shock./ F.A. DeLano, D.B. Hoyt, G.W. Schmid-Schönbein// *Sci Transl Med*. – 2013. – Vol.5, N169. – P.169-11.

109. Derikx J.P. Serological markers for human intestinal ischemia: A systematic review. / J.P. Derikx, D.H. Schellekens, S. Acosta // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 69-74.

110. Diebel M.E. Early tranexamic acid administration: A protective effect on gut barrier function following ischemia/reperfusion injury. / M.E. Diebel, L.N. Diebel, C.W. Manke et al. // *J Trauma Acute Care Surg*. 2015. - Vol.79, №6. – P.1015-22.

111. Ellegård, L. Nutrition in intestinal failure after intestinal ischemia./ L. Ellegård// *Lakartidningen*. – 2012. – Vol.109, N49-50. – P.2294-5.

112. Evennett N. Smooth muscle actin as a novel serologic marker of severe intestinal damage in rat intestinal ischemia-reperfusion and human necrotising enterocolitis. / N. Evennett, E. Cerigioni, N.J. Hall, A. Pierro et al. // *J Surg Res*. – 2014. - Vol.191, №2. – P.323-30.

113. Fahrner R. Metabolomic markers for intestinal ischemia in a mouse model. / R. Fahrner, D. Beyoğlu, G. Beldi, J.R. Idle // *J Surg Res*. 2018. - Vol.178, №2. – P.879-87.

114. Feinman, M. Upper gastrointestinal bleeding./ M. Feinman , E.R. Haut// *Surg Clin North Am*. - 2014. – Vol.94, N1. – P.43-53.

115. Fink M.P. Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness / M.P. Fink // *Curr Opin Crit Care*. – 2013. – Vol. 9. – P. 143-151.

116. Fishman J.E. Oxidative modification of the intestinal mucus layer is a critical but unrecognized component of trauma hemorrhagic shock-induced gut barrier failure. / J.E. Fishman, G. Levy, V. Alli et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013. - Vol.304, №1. – P.57-63.

117. Fortinsky, K.J. Role of Medical Therapy for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding./ K.J. Fortinsky, M. Bardou M, A.N. Barkun// *Gastrointest Endosc Clin N Am*. – 2015. – Vol.25, N3. – P.463-78.

118. Fruchterman T.M. Selective microvascular endothelial cell dysfunction in the small intestine following resuscitation hemorrhagic shock / T.M. Fruchterman, D.A. Spain, M.A. Wilson et al. // *Shock*. - 2018. - Vol. 10, № 6. - P. 417-422.

119. Galluzzi L. Mitochondrial Control of Cellular Life, Stress, and Death. / L. Galluzzi , O. Kepp, C. Trojel-Hansen et al. *Res*. 2018. - Vol.111. – P.1198-1207.

120. Garrison P.N. Microvascular changes explain the "two-hit" theory of multiple organ failure / P.N. Garrison, D.A. Spain, MA. Wilson et al. // *Ann. Surg*. - 1998. - Vol. 227, № 6. - P. 851-860.

121. Ghadie M.M. Study of heparin in intestinal ischemia and reperfusion in rats: morphologic and functional evaluation. / M.M. Ghadie, R. Miranda-Ferreira, N.S. Taha et al. // *Transplant Proc*. 2012. - Vol.44, №8. – P.2300-3.

122. Gobbetti T. Protective effects of n-6 fatty acids-enriched diet on intestinal ischaemia/reperfusion injury involve lipoxin A4 and its receptor. / T. Gobbetti, S. Ducheix, P. le Faouder et al. // *Br J Pharmacol*. 2015. - Vol.172, №3. – P.910-23.

123. Goering J. TLR2 Regulates Complement-Mediated Inflammation Induced by Blood Loss During Hemorrhage./ J. Goering, M.R. Pope, S.D. Fleming// *Shock*. – 2016. – Vol.45, N1. – P.33-9.

124. Goldsmith J.R., Perez-Chanona E., Yadav P.N., Whistler J., Roth B., Jobin C. Intestinal epithelial cell-derived μ -opioid signaling protects against ischemia reperfusion injury through PI3K signaling. / J.R. Goldsmith, E. Perez-Chanona, P.N. Yadav et al. //Am J Pathol. 2013. - Vol.182, №3. – P.776-85.

125. Gordeeva A.E. Protective Effect of Peroxiredoxin 6 in Ischemia/Reperfusion-Induced Damage of Small Intestine. / A.E. Gordeeva, A.A. Temnov, A.A. Charnagalov et al. //Dig Dis Sci. 2015. - Vol.60, №12. – P.3610-9.

126. Gralnek I.M. Gastrointestinal bleeding./ I.M. Gralnek// Gastrointest Endosc. – 2014. – Vol.80, N3. – P.392-5.

127. Granger D.N. Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals / D.N. Granger, M.E. Hollwarth, D.A. Parks //Acta Physiol Scand (Suppl). – 1986. – Vol. 548. – P. 47-63.

128. Granger D.N. The Gastrointestinal Circulation: Physiology and Pathophysiology. / D.N. Granger, L. Holm, P. Kvietys //Compr Physiol. 2015. - Vol.5, №3. – P.1541-83.

129. Grimaldi, D. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients./ D. Grimaldi, E. Guivarch, N. Neveux, J. Fichet, et al. // Resuscitation. – 2013. – Vol.84, N1. – P.60-5.

130. Grootjans J. Ischaemia-induced mucus barrier loss and bacterial penetration are rapidly counteracted by increased goblet cell secretory activity in human and rat colon./ J. Grootjans, I.H. Hundscheid, K. Lenaerts, B. Boonen, et al. // Gut. – 2013. – Vol.62, N2. – P.250-8.

131. Guillaumon A.T., Couto M.A. Hystopathological study of the intestinal epithelium submitted to different times of programmed ischemia and twenty four hours reperfusion. / A.T. Guillaumon, M.A.Couto //Acta Cir Bras. 2013. - Vol.28, №4. – P.288-98.

132. Haglund U. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury: Clinical review / U. Haglund, G.B. Bulkley, D.N. Granger //Acta Chir Scand. – 1987. – Vol. 153. – P. 321-324.

133. Harrois A. Norepinephrine Decreases Fluid Requirements and Blood Loss While Preserving Intestinal Villi Microcirculation during Fluid Resuscitation of Uncontrolled Hemorrhagic Shock in Mice./ A. Harrois, N. Baudry, O. Huet, H. Kato, et al. // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol.122, N5. – P.1093-102.

134. He G.Z. Impact of intestinal ischemia/reperfusion and lymph drainage on distant organs in rats. / G.Z. He, K.G. Zhou, R. Zhang et al. // *World J Gastroenterol*. 2012. - Vol.18, №48. – P.7271-8.

135. Hu S. Pyruvate is superior to reverse visceral hypoperfusion in peritoneal resuscitation from hemorrhagic shock in rats./ S. Hu, L. Ma, H.M. Luo, Z.L. Lin, X.Q. Wang, Y.H. Jia, X.D. Bai, F.Q. Zhou, Z.Y. Sheng// *Shock*. – 2014. – Vol.41, N4. – P.355-61.

136. Isik A. The effect of ozone and naringin on intestinal ischemia/reperfusion injury in an experimental model. / A. Isik, K. Peker, C. Gursul et al. // *Int J Surg*. 2015. - Vol.21. – P.38-44.

137. Jaeschke H. Mechanisms of Liver Injury. II. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions / H. Jaeschke // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2016. – Vol.290. – P. 1083-1088.

138. Kao N.R. Recombinant human erythropoietin improves gut barrier function in a hemorrhagic shock and resuscitation rat model./ N.R. Kao, A. Xenocostas, D.K. Driman, T. Rui, W. Huang, X. Jiao, C.M. Martin// *J Trauma*. – 2011. – Vol.71, N5-1. – P.S456-61.

139. Katada K. Hindlimb Ischemia/Reperfusion-Induced Remote Injury to the Small Intestine: Role of Inducible Nitric-Oxide Synthase-Derived Nitric Oxide / K. Katada, A. Bihari, A. Badhwar // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. – 2009. – Vol. 329. – P. 919-927.

140. Ke S. Resveratrol improves intestinal injury in hemorrhagic shock rats by protection of mitochondria and reduction of oxidative stress./ S. Ke, F. Liu, Z. Zhu// *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2014. – Vol.39, N12. – P.1259-65.

141. Khadaroo R.G. I-FABP as biomarker for the early diagnosis of acute mesenteric ischemia and resultant lung injury. / R.G. Khadaroo, S. Fortis, S.Y. Salim, C. Streutker et al.// PLoS One. 2014. - Vol.9, №12. – P.e115242.
142. Klein A. Acute, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding./ A. Klein, I.M. Gralnek// Curr Opin Crit Care. – 2015. – Vol.21, N2. – P.154-62.
143. Kleemann A., Engel J. Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications. 2000. - C. 1693-1695.
144. Kocsis D. Intestinal fatty acid binding protein: marker of enterocyte damage in acute and chronic gastroenterological diseases. / D. Kocsis, M. Papp, T. Tornai et al. //Orv Hetil. 2016. - Vol.157, №2. – P.59-64.
145. Koh Y.Y. The effect of intestinal permeability and endotoxemia on the prognosis of acute pancreatitis./Y.Y. Koh, W.K. Jeon, Y.K. Cho, H.J. Kim//Gut Liver. – 2018. - Vol.6, N4. – P.505-11.
146. Kurtel H. Ischemia-reperfusion-induced mucosal dysfunction: role of neutrophils / H. Kurtel // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2006. – Vol. 261. – P.490-496.
147. Laursen S.B. Treatment and prognosis in peptic ulcer bleeding./ S.B. Laursen// Dan Med J. – 2014. – Vol.61, N1. – P.B4797.
148. Leung F.W. Regional differences in gut blood flow and mucosal damage in response to ischemia and reperfusion / F.W. Leung, K.C. Su, E.Jr. Passaro et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 1992. – Vol. 263. – P.301-305.
149. Liu X.H. Protective role of adiponectin in a rat model of intestinal ischemia reperfusion injury. World J Gastroenterol. / X.H. Liu, Y.W. Yang, H.T. Dai et al. //2015. - Vol.21, №47. – P.13250-8.
150. Lorenzo G. Mitochondrial Control of Cellular Life, Stress, and Death / G. Lorenzo, N. Zamzami, I. Marzo et al. // Circ. Res. – 2012. – Vol. 111.– P. 1198-1207.
151. Lopez-Jimenez F. La interpretación de los ensayos clinicos negativos / F. Lopez-Jimenez, D. Pniagua, G.A. Lamas // Rev. Invest. Clin. - 1998. - №50.-P. 435-440.

152. Lozano F.S. Exogenous nitric oxide can control SIRS and downregulate NF κ B / F.S. Lozano // J Surg Res. – 2005. – Vol. 124. – P. 52-58.

153. Lu Y. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding./ Y. Lu, R. Loffroy, J.Y. Lau, A. Barkun// Br J Surg. – 2014. – Vol.101, N1. – P.e34-50.

154. Lush C.W. Regulation of intestinal nuclear factor-kappaB activity and E-selectin expression during sepsis: a role for peroxynitrite / C.W. Lush, G. Cepinskas, P.R. Kvietys // Gastroenterology. – 2012. – Vol.1 24. – P. 118-128.

155. Lyons J.D. Pathophysiology of the Gut and the Microbiome in the Host Response. / J.D. Lyons, C.M. Coopersmith // Pediatr Crit Care Med. – 2017. - Vol.18, № 3-1. - P. 46-49.

156. Ma L. Vitamin C Attenuates Hemorrhagic Hypotension Induced Epithelial-Dendritic Cell Transformation in Rat Intestines by Maintaining GSK-3 β Activity and E-Cadherin Expression. / L. Ma, Y. Chen, X. Song et al. //Shock. 2016. - Vol.45, №1. – P.55-64.

157. Marques G.M. Pentoxifylline associated to hypertonic saline solution attenuates inflammatory process and apoptosis after intestinal ischemia/reperfusion in rats. / G.M. Marques, R. Rasslan, A.R. Belon et al. //Acta Cir Bras. 2014. - Vol.29, №11. – P.735-41.

158. Markogiannakis H. Predictive value of procalcitonin for bowel ischemia and necrosis in bowel obstruction. / H. Markogiannakis, N. Memos, E. Messaris et al. // Surgery. 2017. - Vol.149, №3. – P.394-403.

159. Mareta M. Impact of alanyl-glutamine dipeptide on proliferative and inflammatory changes in jejunal mucosa after acute mesenteric ischemia./ M. Mareta, Š. Tóth, Z. Jonecová, J. Veselá// J Pediatr Surg. – 2014. – Vol.49, N9. – P.1385-9.

160. Margaritis E.V. Effects of oral administration of (L)-arginine, (L)-NAME and allopurinol on intestinal ischemia/reperfusion injury in rats./ E.V. Margaritis, A.E. Yanni, G. Agrogiannis, N. Liarakos, et al. // Life Sci. – 2011. – Vol.88, N23-24. – P.1070-6.

161. Medeiros Ada C. Ischemic preconditioning in different times and its effect on bacterial translocation induced by intestinal ischemia and reperfusion in rats. / C. Medeiros Ada, I. Araújo-Filho, M.L. V. Tôrres, D.T. Sá Cde, et al. //Col Bras Cir. – 2013. - Vol.40, №1. – P.55-9.

162. Meng M. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. / M. Meng, N.J. Klingensmith, C.M. Coopersmith // Curr Opin Crit Care. – 2017. - Vol. 23, № 2. – P. 143-148.

163. Mendes C.E. The Effect of Ischemia and Reperfusion on Enteric Glial Cells and Contractile Activity in the Ileum./ C.E. Mendes, K. Palombit, C. Vieira, I. Silva, P. Correia-de-Sá, P. Castelucci// Dig Dis Sci. – 2015. – Vol.60, N9. – P.2677-89.

164. Nakagawa N.K. Pentoxifylline attenuates leukocyte-endothelial interactions in a two-hit model of shock and sepsis./ N.K. Nakagawa, R.J. Cruz Jr, P. Aikawa, C.J. Correia, J.W. Cruz, T. Mauad, H. Zhang, M. Rocha-e-Silva, P. Sannomiya// J Surg Res. – 2015. – Vol.193, N1. – P.421-8.

165. Nemeth N. Hemorheological changes in ischemia-reperfusion: an overview on our experimental surgical data. / N. Nemeth, I. Furka, I. Miko //Clin Hemorheol Microcirc. 2014. - Vol.57, №3. – P.215-25.

166. Noda T. Programmed cell death induced by ischemia-reperfusion in the rat intestinal mucosa / T. Noda // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P.270-276.

167. Ogura J. The decrease in farnesoid X receptor, pregnane X receptor and constitutive androstane receptor in the liver after intestinal ischemia-reperfusion. / J. Ogura, Y. Terada, T. Tsujimoto, T. Koizumi, et al. //J Pharm Pharm Sci. – 2012. - Vol.15, №5. – P.616-31.

168. Onal O. Prophylactic Ozone Administration Reduces Intestinal Mucosa Injury Induced by Intestinal Ischemia-Reperfusion in the Rat. / O. Onal, F. A.E. Yetisir et al. // Mediators Inflamm. 2015. - 792016.

169. Parks D.A. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation / D.A. Parks, D.N. Granger // *Am J Physiol.* – 1986. – Vol. 250. – P.749-753.

170. Peng Z. Protection by enteral glutamine is mediated by intestinal epithelial cell peroxisome proliferator-activated receptor- γ during intestinal ischemia/reperfusion. / Z. Peng, K. Ban, R.A.Wawrose et al. // *Shock.* 2015. - Vol.43, №4. – P.327-33.

171. Peoc'h K. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far. / K. Peoc'h, A. Nuzzo, K. Guedj, C. Paugam, O. Corcos // *Clin Chem Lab Med.* – 2018. - Vol. 56, № 3. – P. 373-385.

172. Pierro A. Intestinal ischemia-reperfusion injury and multisystem organ failure / A. Pierro, S. Eaton // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2004. – V. 13, № 1. – P.11–17.

173. Polat H. The effect of ligustrazin in intestinal ischemia reperfusion injury generated on rats. / H. Polat, Ö. Türk, B. Yaşar et al. // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2015. - Vol.21, №3. – P.163-7.

174. Pontell L. Damaging effects of ischemia/reperfusion on intestinal muscle./ L. Pontell, P. Sharma, L.R. Rivera, M. Thacker, Y.H. Tan, J.A. Brock, J.B. Furness// *Cell Tissue Res.* – 2017. – Vol.343, N2. – P.411-9.

175. Potoka D.A. Role of nitric oxide and peroxynitrite in gut barrier failure / D.A. Potoka, E.P. Nadler, J.S. Upperman // *World J Surg.* – 2002. – Vol. 26. – P. 806-811.

176. Qian Z.Y. Protective effects of ulinastatin on intestinal injury during the perioperative period of acute superior mesenteric artery ischemia. / Z.Y. Qian, M.F. Yang, K.Q. Zuo et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014. - Vol.18, №23. – P.3726-32.

177. Qiao Y. Protective effects of butyrate on intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. / Y. Qiao, J. Qian, Q. Lu et al. // *J Surg Res.* 2015. - Vol.197, №2. – P.324-30.

178. Qin X. The mucus layer is critical in protecting against ischemia-reperfusion-mediated gut injury and in the restitution of gut barrier function. / X. Qin, S.U. Sheth, S.M. Sharpe et al. // Shock. 2017. - Vol.35, №3. – P.275-81.

179. Remizova M.I. Influence of the nitric oxide donors on the microcirculation in infusion therapy of the experimental hemorrhagic shock./ M.I. Remizova, K.A. Gerbout, G.V. Grishina, K.N. Nagornaya// Patol Fiziol Eksp Ter. – 2014. – N4. – P.91-5.

180. Rosero O. Bacterial translocation: gap in the shield./ O. Rosero, T. Kovács, P. Onody, H. Harsányi, A. Szijártó// Orv Hetil. – 2014. – Vol.155, N8. – P.304-12.

181. Rosero O. Impaired intestinal mucosal barrier upon ischemia-reperfusion: "patching holes in the shield with a simple surgical method"./ O. Rosero, P. Ónody, T. Kovács, D. Molnár, G. Lotz, S. Tóth, Z. Turóczi, A. Fülöp, D. Garbaisz, L. Harsányi, A. Szijártó// Biomed Res Int. – 2014. – May 14.

182. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding./ G. Rotondano// Gastroenterol Clin North Am. – 2014. – Vol.43, N4. – P.643-63.

183. San Norberto García E.M. Beneficial effects of intra-arterial and intravenous prostaglandin E1 in intestinal ischaemia-reperfusion injury./ E.M. San Norberto García, J.H. Taylor, N. Cenizo, C. Vaquero// Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2014. – Vol.18, N4. – P.466-74.

184. Sapalidis K. The role of allopurinol's timing in the ischemia reperfusion injury of small intestine./ K. Sapalidis, T.S. Papavramidis, E. Gialamas, N. Deligiannidis, V. Tzioufa, S. Papavramidis// J Emerg Trauma Shock. – 2013. – Vol.6, N3. – P.203-8.

185. Sarsu S.B. Effects of Leptin on Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury. / S.B. Sarsu, B.H. Ozokutan, M. Tarakcioglu et al. //Indian J Surg. 2015. - Vol.77, №2. – P.351-5.

186. Sayan-Ozacmak H. Pretreatment with remifentanyl protects against the reduced-intestinal contractility related to the ischemia and reperfusion injury in rat.

/ H. Sayan-Ozacmak, V.H. Ozacmak, I. Turan et al. // Braz J Anesthesiol. 2015. - Vol.65, №6. – P.483-90.

187. Schoenberg M.H. Posthypotensive generation of superoxide free radicals: Possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage / M.H. Schoenberg // Acta Chir Scand. – 2004. – Vol. 150. – P. 301-309.

188. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. /Ш. Шерлок, Дж. Дули. - М.: ГЭОТАР, 1999. - 859 с.

189. Shimizu K. Probiotic/synbiotic therapy for treating critically ill patients from a gut microbiota perspective./ K. Shimizu, H. Ogura, T. Asahara, K. Nomoto, M. Morotomi, O. Tasaki, A. Matsushima, Y. Kuwagata, T. Shimazu, H. Sugimoto// Dig Dis Sci. – 2013. – Vol.58, N1. – P.23-32.

190. Shoots I.G. Local intravascular coagulation and fibrin deposition on intestinal ischemia-reperfusion in rats. / I.G. Shoots, M. Levi, E.N. Roossink // Surgery. - 2018. - Vol. 133, №4.-P. 411-419.

191. Sonnier, D.I. Hemorrhagic shock induces a proinflammatory milieu in the gut lumen./ D.I. Sonnier, A.T. Makley, L.A. Friend, S.R. Bailey, A.B. Lentsch, T.A. Pritts// J Surg Res. – 2011. – Vol.170, N2. – P.272-9.

192. Sonnier D.I. Proinflammatory chemokines in the intestinal lumen contribute to intestinal dysfunction during endotoxemia./ D.I. Sonnier, S.R. Bailey, R.M. Schuster, M.M. Gangidine, A.B. Lentsch, T.A. Pritts// Shock. – 2012. – Vol.37, N1. – P.63-9.

193. Sözen S. Prevention of bacterial translocation using glutamine and melatonin in small bowel ischemia and reperfusion in rats. / S. Sözen, O. Topuz, A.S. Uzun et al. //Ann Ital Chir. 2012. - Vol.83, №2. – P.143-8.

194. Slone E.A. Membrane lipid interactions in intestinal ischemia/reperfusion-induced Injury. / E.A. Slone, S.D. Fleming //Clin Immunol. 2014. - Vol.153, №1. – P.228-40.

195. Stollenwerk M.M. Active site-inactivated factor VIIa inhibits nuclear factor kappa B activation in intestinal ischemia and reperfusion. / M.M. Stollenwerk, A. Lasson, R. Andersson //J Surg Res. – 2012. - Vol.178, №2. P.692-9.

196. Strand-Amundsen R.J. In vivo characterization of ischemic small intestine using bioimpedance measurements. / R.J. Strand-Amundsen, C. Tronstad, H. Kalvøy et al. //Physiol Meas. 2016. - Vol.37, №2. – P.257-275.

197. Sukhotnik I. Parenteral omega-3 fatty acids (Omegaven) modulate intestinal recovery after intestinal ischemia-reperfusion in a rat model./ I. Sukhotnik, N. Slijper, Y. Pollak, E. Chemodanov, R. Shaoul, A.G. Coran, J. G. Mogilner// J Pediatr Surg. – 2017. – Vol.46, N7. – P.1353-60.

198. Sukhotnik I. Effect of taurine on intestinal recovery following intestinal ischemia-reperfusion injury in a rat. / I. Sukhotnik, I. Aranovich, Y. Ben Shahr et al. //Pediatr Surg Int. 2016. - Vol.32, №2. – P.161-8.

199. Takano T. A somatostatin analogue, octreotide, ameliorates intestinal ischemia-reperfusion injury through the early induction of heme oxygenase-1./ T. Takano, Y. Yonemitsu, S. Saito, H. Itoh, T. Onohara, A. Fukuda, M. Takai, Y. Maehara// J Surg Res. – 2012. – Vol.175, N2. – P.350-8.

200. Takizawa Y. Effects of nitric oxide on mucosal barrier dysfunction during early phase of intestinal ischemia/reperfusion. / Y. Takizawa, H. Kishimoto, T. Kitazato et al. //Eur J Pharm Sci. 2011. - Vol.42, №3. – P.246-52.

201. Tas U. Protective effects of thymoquinone and melatonin on intestinal ischemia-reperfusion injury. / U. Tas, M. Ayan, E. Sogut et al. //Saudi J Gastroenterol. 2015. - Vol.21, №5. – P.284-9.

202. Tassopoulos A. The effect of antioxidant supplementation on bacterial translocation after intestinal ischemia and reperfusion. / A. Tassopoulos, A. Chalkias, A. Papalois, N. Iacovidou, T. Xanthos // Redox Rep. – 2017. - Vol. 22, № 1. – P. 1-9.

203. Thuijls G. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. / G. Thuijls, K. van Wijck, J. Grootjans, J.P. Derikx, et al. //Ann Surg. – 2011. - Vol.253, №2. – P.303-8.

204. Tsoulfas G. Ischemia reperfusion injury and the immune system./ G. Tsoulfas, P. Agorastou// J Surg Res. – 2014. – Vol.186, N1. – P.114-5.

205. Thomson A.B. Small bowel review: Part II /A.B.Thomson, G.E.Wild // Can-J-Gastroenterol. - 1997. - Vol 11, N7. - P.607-18.

206. Tuboly E. C5a inhibitor protects against ischemia/reperfusion injury in rat small intestine. / E. Tuboly, M. Futakuchi, G. Bapra et al. //Microbiol Immunol. 2016. - Vol.60, №1. – P.35-46.

207. Tun-Abraham M.E. L-lactate as a serum marker of intestinal ischemia in patients with complicated intestinal obstruction. / M.E. Tun-Abraham, J.L. Martínez-Ordaz, A. Vargas-Rivas et al. //Cir Cir. 2015. - Vol.83, №1. – P.65-9.

208. Van der Heijden K.M. Intestinal translocation of clinical isolates of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and ESBL-producing *Escherichia coli* in a rat model of bacterial colonization and liver ischemia/reperfusion injury. / K.M. van der Heijden, I.M. van der Heijden, F.H. Galvao, C.G. Lopes, et al. //PLoS One. – 2014. - Vol.25, №9. - e108453.

209. Wang F. Temporal variations of the ileal microbiota in intestinal ischemia and reperfusion. / F. Wang, Q. Li, Q. He, Y. Geng, C. Tang et al. //Shock. 2013. - Vol.39, №1. – P.96-103.

210. Wang H. Bifidobacteria may be beneficial to intestinal microbiota and reduction of bacterial translocation in mice following ischaemia and reperfusion injury. / H. Wang, W. Zhang, L Zuo, W. Zhu, B. Wang, et al. //Br J Nutr. – 2013. - Vol.109, №11. – P.1990-8.

211. Wang T.G. Lipid hydroperoxide-induced apoptosis in human colonic Caco-2 cells is associated with an early loss of cellular redox balance / T.G. Wang // FASEB. – 2010. – Vol. 14. – P. 1567-1576.

212. Wells C.L. Bacterial translocation. In Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure / C.L. Wells, M.A. Maddans, R.L. Simmons // Edward Arnold, London. – 2015. – P. 195-204.

213. Wrba L. Evaluation of gut-blood barrier dysfunction in various models of trauma, hemorrhagic shock, and burn injury. / L. Wrba, A. Palmer, C.K. Braun, M. Huber-Lang // J Trauma Acute Care Surg. – 2017. - Vol. 83, № 5. - P. 944-953.

214. Wu S. The protective role of montelukast against intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. / S. Wu, X. Zhu, Z. Jin et al. // Sci Rep. 2015. - Vol.26, №5. – P.15787.

215. Xiao W. GDNF is involved in the barrier-inducing effect of enteric glial cells on intestinal epithelial cells under acute ischemia reperfusion stimulation. / W. Xiao, W. Wang, W. Chen, L. Sun, et al. // Mol Neurobiol. – 2014. - Vol.50, №2. – P.274-89.

216. Xu J. The timing of infusion of hypertonic saline to exert protective effect on intestinal barrier function in the rabbit with intestinal ischemia/reperfusion injury./ J. Xu, L.L. Zheng, L. Liang, Y.C. Liu, et al. // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. – 2013. – Vol.25, N6. – P.365-8.

217. Yang H. Disturbances of mesenteric lymph flow and in vivo intestinal lymphocyte trafficking during early gut injury induced by ischemia-reperfusion in rats./ H. Yang, Y. Jin, M. Li, C.H. Wang, C.W. Tang// Lymphology. – 2012. – Vol.45, N3. – P.130-9.

218. Yang H. Role of mesenteric lymph pathway in the effects of exogenous somatostatin against early intestinal injury after ischemia-reperfusion in rats./ H. Yang, Y. Jin, C. Wang, C. Tang// Neuropeptides. – 2013. – Vol.47, N4. – P.237-43.

219. Yildirim N. Octreotide protects ovary against ischemia-reperfusion injury in rats: Evaluation of histological and biochemical parameters. / N. Yildirim, G.Yigitturk, A.G. Sahingoz Yildirim et al. //J Obstet Gynaecol Res. – 2015. - Vol.41, №10. – P.1591-7.

220. Yoshida T. Histaminergic effect on apoptosis of rat small intestinal mucosa after ischemia-reperfusion / T. Yoshida, R. Iwakiri, T. Noda et al. // Dig Dis Sci. - 2015. – Vol. 45. – P. 1138-1144.

221. Yucel A.F. The role of curcumin on intestinal oxidative stress, cell proliferation and apoptosis after ischemia/reperfusion injury in rats. / A.F. Yucel, M. Kanter, A. Pergel et al. // J Mol Histol. 2011. - Vol.42, №6. – P.579-87.

222. Zabol G.P. Glutamine prevents oxidative stress in a model of mesenteric ischemia and reperfusion./ G.P. Zabol, G.F. Carvalhal, N.P. Marroni, R.M. Hartmann, V.D. da Silva, H.S. Fillmann// *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol.20, N32. – P.11406-14.

223. Zakaria R. Hypertonic saline resuscitation improves intestinal microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock. / R. Zakaria, N.L. Tsakadze, R.N. Garrison. // *Surgery.* 2016. - Vol.140, №4. – P.579-87.

224. Zhang H.Y. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) preserves gut barrier function by blocking neutrophil-endothelial cell adhesion after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. / H.Y. Zhang, I. James, C.L. Chen et al. // *Surgery.* 2012. - Vol.151, №4. – P.594-605.

225. Zhang J.J. Protection against intestinal injury from hemorrhagic shock by direct peritoneal resuscitation with pyruvate in rats./ J.J. Zhang, Z.Z. Zhang, J.J. Ke, X.H. He, J. Zhan, D.L. Chen, Y.P. Wang, Y.L. Wang// *Shock.* – 2014. – Vol.42, N5. – P.464-71.

226. Zhang X.K. The preventive effects of dexmedetomidine against intestinal ischemia-reperfusion injury in Wistar rats. / X.K. Zhang, X.P. Zhou, Q. Zhang et al. // *Iran J Basic Med Sci.* 2015. - Vol.18, №6. - P.604-9.

227. Zhang Z. Protective effects of osthole on intestinal ischemia-reperfusion injury in mice. / Z. Zhang, C. Pan, H.Z. Wang, Y.X. Li // *Exp Clin Transplant.* – 2014. - Vol.12, №3. P.246-52.

228. Zhao L. Utilization of extracorporeal membrane oxygenation alleviates intestinal ischemia-reperfusion injury in prolonged hemorrhagic shock animal model./ L. Zhao, L. Luo, J. Chen, J. Xiao, W. Jia, Y. Xiao// *Cell Biochem Biophys.* – 2014. – Vol.70, N3. – P.1733-40.

229. Zhenhua Z., Zhongqing C., Siqi X., Rui S., Hong Y. Polydatin alleviates small intestine injury during hemorrhagic shock as a SIRT1 activator. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* - 2015 - Vol.18, №4. – P.311-24.

230. Zhou J., Zimmermann K., Krieg T., Soltow M., Pavlovic D., Cerny V., Lehmann C. Adenosine receptor activation improves microcirculation in experi-

mental intestinal ischemia/reperfusion. / J. Zhou, K. Zimmermann, T. Krieg, M. Soltow, D. Pavlovic, et al. //Clin Hemorheol Microcirc. - 2015. - Vol.59, №3. – P.257-65.

231. Zutphen L.F., Baumans V., Beynen A.C. Principles of laboratory animal science. - Amsterdam: Elsevier, 1993. - 389 p.