

СИНДРОМ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

И. Н. Климович, С. С. Маскин, С. А. Левченко, Л. А. Иголкина

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра госпитальной хирургии*

Синдром кишечной недостаточности (СКН) сопровождает течение острого панкреатита в 18—80 % случаев и за счет повышения проницаемости барьеров кишечной стенки приводит к потенцированию системного эндотоксикоза.

Ключевые слова: острый панкреатит, синдром кишечной недостаточности, эндотоксикоз.

INTESTINAL INSUFFICIENCY SYNDROME IN THE PATHOGENESIS OF ENDOTOXEMIA IN ACUTE PANCREATITIS

I. N. Klimovich, S. S. Maskin, A. S. Levchenko, L. A. Igoalkina

Intestinal insufficiency syndrome (IIS) is associated with acute pancreatitis in 18—80 % of cases and an increase in the permeability of the intestinal wall barriers induces systemic endotoxemia.

Key words: acute pancreatitis, intestinal insufficiency syndrome, endotoxemia.

На протяжении последних двух десятилетий пристальное внимание уделяется изучению синдрома кишечной недостаточности (СКН) в патогенезе системного эндотоксикоза и полиорганных осложнений при остром панкреатите, который сопровождает заболевание в 18—80 % случаев, обуславливая летальность, связанную с ним, до 90 % [1, 3, 4, 5, 7, 9, 10]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что СКН является патологическим симптомокомплексом, сопровождающимся сочетанным нарушением функций кишечника, со специфическими интестинальными и экстраинтестинальными проявлениями, которые не зависят от клинико-морфологической формы панкреатита и объема повреждений ткани поджелудочной железы [1, 3, 5]. Однако не ясными остаются вопросы биомеханизма его возникновения и прогрессирования, потенцирования системного эндотоксикоза и не совсем понятно, каков морфологический субстрат остро развивающейся недостаточности функций тонкой кишки [1, 3, 9, 10]. В свою очередь, сложность патогенеза СКН при остром панкреатите и по настоящее время делает вопросы его лечения, а особенно профилактики, чрезвычайно трудными и далекими от разрешения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Уточнить роль СКН в патогенезе системного эндотоксикоза у больных с острым панкреатитом и разработать способы его профилактики и лечения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть работы была выполнена на 40 крысах. Острый панкреатит был моделирован по методике Mallet-Guy P. (1961). Животные выводились из эксперимента через 6, 24, 48 и 72 часа. Проводили морфометрические исследования тонкой кишки, сравнительное изучение показателей эндотоксикоза в

пробах крови, взятых из воротной и нижней полой вен и, кишечной лимфы.

Клинические исследования с 2000 по 2009 г. проведены у 174 больных с острым панкреатитом простым открытым контролируемым способом, на которых были установлены клинико-лабораторно-инструментальные критерии развития СКН и его место в патогенезе системного эндотоксикоза. Из них с острым панкреатитом отечная форма (ОПОФ) — 95 (54,6 %), со стерильным панкреонекрозом (СП) — 48 (27,6 %) и с инфицированным панкреонекрозом (ИП) — 31 (17,8 %) пациент (Атланта, 1992). Больные со СП и ИП были оперированы. СКН диагностировали на основании клинической картины, сонографии тонкой кишки, электрогастроэнтерографии и бактериологического исследования кала. Степень эндотоксикоза в крови определяли по уровню продуктов дисметаболизма и перекисного окисления липидов, проницаемости клеточных мембран, баланса регуляторной системы оксиданты-антиоксиданты. Суммарный индекс эндотоксикоза (СИЭ) рассчитывали по модульной формуле, принятой в доказательных медико-биологических исследованиях [6].

Основную группу представляли 72 больных с острым панкреатитом, у которых были проведены лечебно-профилактические мероприятия СКН с 2010 по 2014 г. Группа состояла из 28 (38,8 %) пациентов с ОПОФ, 24 (33,3 %) со СП и 20 (27,7 %) с ИП. Больные подразделялись на две подгруппы: пациенты с высоким риском развития СКН — 39 (54,1 %) и 33 (45,9 %) с уже имеющимся СКН при поступлении. Исследования проводились рандомизированным способом. С целью достоверной интерпретации результатов профилактики и лечения СКН, в группу сравнения включили 83 (47,7 %) больных из 174 исследуемых пациентов в 2000—2009 г. Из них 24 (28,9 %) с ОПОФ, 32 (38,5 %) со СП и 27 (35,2 %) с ИП. Группа сравнения также состояла из двух под-

групп: 36(43,4 %) пациентов с высоким риском развития СКН и 47 (56,6 %) с уже имеющимся СКН при поступлении. Статистическая обработка проведена общепринятыми для медико-биологических исследований методами ($p = 0,05$) с помощью программного пакета EXCEL 7.0 (Microsoft, USA), и по ее результатам показано, что основная группа и группа сравнения статистически однородны по формам острого панкреатита, полу, возрасту и по тяжести функциональных нарушений (упрощенная шкала SAPS).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исследований показал (рис.), что у животных с моделью острого панкреатита с первых часов эксперимента наблюдался достоверно более высокий уровень эндотоксикоза в кишечной крови ($p > 0,05$), а особенно в кишечной лимфе ($p > 0,05$), по сравнению с кровью из нижней полой вены ($p > 0,05$). Лишь к 72 ч от начала эксперимента параметры эндотоксикоза в изучаемых локусах уравнивались.

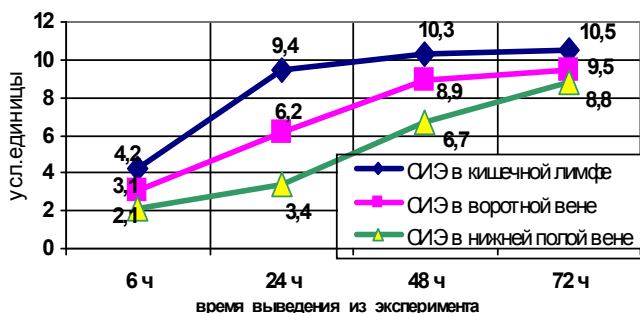


Рис. Динамика суммарного индекса эндотоксикоза в различных регионах кровотока у экспериментальных животных

Морфологические исследования показали, что через 6 ч от начала эксперимента в слизистой тонкой кишки лишь на незначительном количестве ворсинок в апикальной части наблюдалась гибель энтероцитов с их десквамацией в просвет кишки. Однако через 24 ч очаги десквамации энтероцитов расширились, образовались обширные поверхностные эрозии с обнажением базальной мембраны, что свидетельствовало о раз-

рушении барьерной функции стенки кишки для внутрикишечных токсинов ($p < 0,05$). В дальнейшем по ходу эксперимента морфоструктурные изменения всех слоев кишечной стенки углублялись. Корреляционный анализ (по Пирсону) между СИЭ и морфометрией стенки тонкой кишки выявил тесную прямую взаимосвязь степени ее повреждения с токсичностью, оттекающей от кишки крови и лимфы ($r > 0,671$).

При клинических исследованиях СКН был обнаружен у 77 (44,2 %) больных с острым панкреатитом (табл.). Общая летальность составила 23 (13,2 %) случая, а летальность, связанная с СКН, 22 (95,6 %) случая.

Анализируя результаты клинических исследований, установлено, что у больных с ОПОФ синдромом кишечной недостаточности развивался на 1—2 сут. от начала заболевания, наиболее ярко проявлялся на 3—4 сут., а положительная тенденция начинала отмечаться лишь через 2—3 сут. после медикаментозного обрыва приступа острого панкреатита (то есть на 6—7 сут.). У пациентов со СП и ИП синдромом кишечной недостаточности также развивался на 1—2 сут. от начала заболевания, манифестировал до операции и в 1—4 сут. после операции, а положительная тенденция начинала отмечаться лишь с 7—9 сут. после операции.

Оперативное лечение вне зависимости от метода (лапароскопия или лапаротомия) у 48—52 % больных приводило к снижению суммарной мощности электрического сигнала ЖКТ $\leq 1,74$ мкВ ($p < 0,05$), последующему парезу кишечника и развитию СКН (табл.).

Следует отметить, что бактериологическое исследование кала (колониеобразующие единицы) у всех пациентов с острым панкреатитом обнаружило изменения видового и количественного состава его микрофлоры, но достоверно ($p < 0,05$) более выраженные 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 , появление редко встречающихся микроорганизмов — синегнойной палочки $\geq 10^2$ — 10^3 ($p < 0,05$) и др. При этом известно, что продукты жизнедеятельности изменившейся кишечной микрофлоры чрезвычайно токсичны [4, 5, 10].

Частота развития синдрома кишечной недостаточности у больных с острым панкреатитом ($n = 174$), (%)

Формы острого панкреатита	Кол-во больных	Без СКН	С СКН	Время развития СКН	
				при поступлении	в процессе лечения
ОПОФ	95 (54,6)	73 (76,8)	22 (23,2)	8 (36,4)	14 (63,6)
				до операции	после операции
СП	48 (7,5)	18 (37,5)	30 (62,5)	19 (61,2)	11 (38,8)
ИП	31 (17,9)	6 (19,4)	25 (80,6)	20 (80)	5 (20)
Всего:	174 (100)	97 (55,8)	77 (44,2)	47 (61)	30 (39)

После медикаментозного купирования острого приступа у больных с ОПОФ без СКН практически одновременно происходила нормализация всех параметров эндотоксикоза, СИЭ составлял ($1,5 \pm 0,1$) балла ($p < 0,05$), а у пациентов с СКН уровень эндотоксикоза сохранялся на высоком уровне еще 2—3 сут., СИЭ в течение этого времени был равен ($2,3 \pm 0,2$) баллам ($p < 0,05$). У больных с тяжелыми деструктивными формами острого панкреатита без СКН, до — и 1—2 сут. после операции не наблюдалось достоверного изменения уровня эндотоксикоза ($p < 0,5$), СИЭ сохранялся в пределах ($7,3 \pm 0,3$) баллов, а начиная с 3—4 сут отмечалось постепенное уменьшение его показателя ($\leq 4,8 \pm 0,3$) баллов ($P < 0,05$). Однако у больных с развившимся СКН после операции отмечалось достоверное повышение уровня эндотоксикоза, по сравнению с пациентами без СКН, СИЭ повышался до ($9,7 \pm 0,6$) баллов ($p < 0,05$) и сохранялся в течение 1—5 сут, несмотря на санацию брюшной полости, сальниковой сумки и забрюшинного пространства. Монотонное снижение уровня эндотоксикоза начиналось с 6 сут после операции, СИЭ $\leq 5,1$ баллов ($p < 0,05$). Клинико-инструментальная картина СКН имела прямую корреляционную связь (r в пределах $0,702—0,898$) с СИЭ.

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что вовлечение тонкой кишки в патологический процесс значительно повышает системный эндотоксикоз. В тонкой кишке вследствие нарушения ее моторно-эвакуаторной функции (пареза) происходит восходящая колонизация с заменой спектра резидентной микрофлоры на аллотонную, причем патогенную. Липополисахариды, содержащиеся в эндотоксиновом комплексе патологически измененной внутрипросветной микрофлоры, являются пусковым моментом активации процессов свободнорадикального окисления липидов [1, 4, 5]. Образованный супероксид участвует в разрушении мембран энтероцитов слизистого слоя, тем самым вызывает нарушение ее целостности, т.е. формируется СКН. В результате гибели покровного эпителия слизистого слоя стенки тонкой кишки наступает массивная резорбция внутрикишечных токсинов в порталный кровоток и кишечный лимфатический коллектор.

Основной целью программы профилактики и лечения СКН являлось воздействие на ведущие пусковые звенья патогенеза СКН, это стимуляция моторно-эвакуаторных функций кишечного тракта и нормализация микрофлоры кишечника. Мероприятия выполнялись на фоне стабилизации витальных функций организма.

Всем больным из основной группы в комплекс стандартной терапии включили пресакральную многокомпонентную новокаиновую блокаду (ПМНБ) /200 мл — 0,25%-го раствора новокаина + 1,0 г антибиотика (цефобид и т.п.) + 40 мг клексана/. Пациентам с ОПОФ блокады осуществлялись сразу в день поступления, однократно, далее ежедневно, вплоть до восстановления моторно-эвакуаторных функций кишечника (обыч-

но 1—3 блокады), у больных со СП и ИП, как до операции, так и после операции. Новокаин, достигнув брыжейки тонкой кишки, устраняет болевой синдром, что способствует повышению электрической активности мышц стенки кишки. Клексан в крови, оттекающей от кишечника, нивелирует изменения гемостаза, соответствующие Ia-б стадии ДВС-синдрома, этим предупреждает его генерализацию в периферическом кровотоке. Антибиотик служит профилактикой энтерогенных гнойно-септических осложнений.

Не ранее, чем на 2-е сут от начала лечения, после промывания желудка, вводили по зонду стимулятор моторики ЖКТ — цизаприд (координакс) по 30 мг x 4 раза в день. Препарат хорошо всасывается и стимулирует ацетилхолин и серотонин в нейронах мышечных (ауэрбаховских) сплетений пищеварительного тракта на всем его протяжении [8]. Его эффективность значительно выше гастродуоденокинетики метоклопрамида и его аналогов (действующих на допаминовые рецепторы). Обязательным условием приема этого препарата является применение блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов (квamatел) для угнетения выработки соляной кислоты, а не ингибиторов протонной помпы (лосек и т. п.).

Одновременно с началом кормления больные получали Эубикор по 6 г 3 раза в день (1 пакетик — порошок 3 г). За счет содержания в нем большого количества натуральных пищевых волокон, происходит стимуляция пропульсивной способности кишечника, параллельно препарат нормализует микрофлору кишечника, так как содержит в себе инактивированные клетки специально селектированного штамма лечебных дрожжей — *Saccharomyces cerevisiae* (vini) и продукты их метаболизма [2]. Одновременно больные получали пробиотики: линекс и хилак-форте в стандартных дозировках.

В основной группе больных корреляционные анализы показателей электрогастроэнтерографии, видового и количественного состава микрофлоры кала и уровня системного эндотоксикоза обнаружили тесную прямую связь (r в пределах $0,814—0,921$) с проведенной профилактикой и лечением СКН.

В итоге, результаты профилактики и лечения СКН показали, что у больных из основной группы с высоким риском развития СКН, удалось предотвратить его формирование в 44,5 % случаев, что на 27,8 % больше, чем в группе сравнения. При этом у пациентов с ОПОФ на 37,5 %, со СП на 24,6 % и у больных с ИП на 11,4 %. В основной группе больных купировать СКН на 2—3 сут раньше удалось в 37,2 % случаях, что на 29,3 % больше, чем в группе сравнения. При этом у больных с ОПОФ на 50 %, со СП на 25,2 % и у больных с ИП на 28,7 %. В итоге удалось снизить общую летальность на 2,6 %, а летальность связанную с СКН на 7,4 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о значительной роли СКН в потенцировании системного эндотоксикоза при остром панкреатите. Предложенные способы

профилактики и лечения СКН позволяют достоверно уменьшить процент вовлечения в патологический процесс кишечника, а у пациентов с уже имеющимся СКН, в более ранние сроки восстановить пропульсивную способность кишечника и нормализовать кишечную микрофлору.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрющенко Л. В., Куновский В. В., Андрющенко В. П. Клинические и патоморфологические проявления синдрома недостаточности кишечника в течение острого некротического панкреатита. — Харківська хірургічна школа, 2010. — № 3 (41). — С. 5—7.
2. Бутова Е. Н. Оптимизация диагностики и лечения нутритивной недостаточности у больных с хроническим панкреатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов н/Д., 2010. — С. 27.
3. Власов А. П., Шибитов В. А., Гераськини В. С. и др. // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 2. — С. 271—275.
4. Ермолов А. С., Попова Т. С., Пахомова Г. В. и др. Синдром кишечной недостаточности в неотложной

абдоминальной хирургии (от теории к практике) — М., 2005. — 460 с.

5. Колесник И. П. // Український Журнал Хірургії, 2012. — № 1. — С. 121—125.
6. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. — М: ГЭОТАР-МЕД. — 2003. — 144 с.
7. Савельев В. С., Петухов В. А., Каралкин А. В. и др. // Трудный пациент. — 2006. — Т. 3, № 4. — С. 30—37.
8. Тропская Н. С. Механизмы послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки и их фармакологическая коррекция: автореф. дис. ... докт. биол. наук. — М., 2009. — С. 48.
9. Besselink M. G., van Santvoort H. C., Renooij W., et al. // Ann Surg. — 2009. — Vol. 250, № 5. — P. 712—719.
10. Sharma M., Sachdev V., Singh N., et al. // Trop Gastroenterol. — 2012. — Vol. 33, № 1. — P. 45—50.

Контактная информация

Климович Игорь Николаевич — д. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: klimovichigor1122@yandex.ru

УДК 615.45-001.8:616.12-008.331

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО ДАННЫМ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Н. В. Рогова, Е. В. Коровина, Е. И. Первий, М. В. Леонова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами аллергологии ФУВ,
клинической фармакологии ФУВ;
Российское общество клинических исследователей;
Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова*

В результате проведенного эпидемиологического исследования установлены факторы, позволяющие повысить эффективность антигипертензивной терапии и комплаентность больных с артериальной гипертензией, жителей Волгограда.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комплаентность, анкетирование пациентов, эпидемиологическое исследование.

EVALUATION OF THE EFFICACY OF PHARMACOTHERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION ON THE BASIS OF A PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY

N. V. Rogova, E. V. Korovina, E. I. Perviy, M. V. Leonova

The epidemiological study revealed the factors which may increase the efficacy of antihypertensive therapy and compliance of patients with arterial hypertension living in Volgograd.

Key words: arterial hypertension, compliance, survey of patients, epidemiological study.

При отсутствии комплаенса со стороны пациентов даже строгое следование врачами стандартам при назначении антигипертензивной терапии не приводит к улучшению результатов лечения артериальной гипертензии (АГ). Именно соблюдение рекомендаций врача, осознанное отношение к своему состоянию и

самоконтроль приводят к хорошему результату. Школы по артериальной гипертензии во многом позволяют решить проблемы с комплаентностью пациентов. Однако результаты лечения АГ в нашей стране еще не достаточно успешны. Несмотря на широкое внедрение в практику врачей национальных рекомендаций по