

ИЗДАНИЕ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ



Журнал входит в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (индекс в общероссийском каталоге 29099)

Издатель

ООО «Медицинское информационное агентство»



Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Адрес издательства:

108811, г. Москва, п. Мосрентген,
Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1

Телефон/факс: (499)245-45-55

Сайт: www.medagency.ru

E-mail: miapubl@mail.ru

Приобрести журнал вы можете:

в издательстве по адресу
г. Москва, п. Мосрентген,
Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1
либо сделав заявку
по e-mail: miapubl@mail.ru
или по телефону: (499)245-45-55

Воспроизведение материалов, содержащихся
в настоящем издании, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Ответственность за содержание рекламы
несут рекламодатели.

Формат 60×90/8
Бумага мелованная
Общий тираж 10 тыс. экз.

инфекции в хирургии

Том 17

№2–3, 2019

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор:

проф. М.Д. Дибиров

Заместители главного редактора:

Е.Г. Григорьев, С.А. Шляпников, Н.Н. Хачатрян, Д.Н. Проценко

Ответственный за выпуск:

президент РАСХИ М.Д. Дибиров

С.Ф. Багненко, Санкт-Петербург
И.И. Затевахин, Москва
А.И. Кириенко, Москва
Р.С. Козлов, Смоленск
В.В. Кулабухов, Москва
М.И. Прудков, Екатеринбург
В.А. Руднов, Екатеринбург
А.В. Сажин, Москва
А.Е. Шестопалов, Москва
А.М. Шулутко, Москва
А.А. Щеголев, Москва
А.В. Федоров, Москва
М.Б. Ярустовский, Москва
А.М. Магомедалиев, Москва
(ответственный секретарь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Г. Бебуришвили, Волгоград
В.Б. Белобородов, Москва
Ю.С. Винник, Красноярск
А.П. Власов, Саранск
В.Ф. Зубрицкий, Москва
Н.А. Зубарева, Пермь
Р.Т. Меджидов, Махачкала
В.З. Тотиков, Владикавказ
М.Ф. Черкасов, Ростов-на-Дону
С.В. Яковлев, Москва
Э.Х. Байчоров, Ставрополь
А.Б. Ларичев, Ярославль

Содержание

Эффективность и безопасность октреотида в комплексном лечении острого панкреатита
Дибиров М.Д., Магомедалиев А.М., Косаченко М.В.

3

The effectiveness and safety of Octreotide in the complex treatment of acute pancreatitis
Dibirov M.D., Magomedaliyev A.M., Kosachenko M.V.

3

Диагностические критерии синдрома кишечной недостаточности как лимитирующего фактора энтерального питания
Мачулина И.А., Шестопалов А.Е., Петрова М.В.

11

Diagnostic criteria of intestinal insufficiency syndrome as a limiting factor of enteral nutrition
Machulina I.A., Shestopalov A.E., Petrova M.V.

11

Лабораторные особенности течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделированной микрогравитации
Панченков Д.Н., Баранов М.В., Зайратьянц О.В., Астахов Д.А., Лискевич С.Е., Лискевич Р.В.

17

Laboratory peculiarities of surgical infection of soft tissues in a simulated microgravity
Panchenkov D.N., Baranov M.V., Zayrat'yants O.V., Astahov D.A., Liskevich S.E., Liskevich R.V.

17

Современный взгляд на роль гепатопротекторов в лечении неалкогольной жировой болезни печени
Попова Т.С., Тропская Н.С., Шестопалов А.Е., Кислякова Е.А., Кислицына О.С., Ботин А.С., Петрова М.В.

22

The modern point of view on the role of hepatoprotectors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease
Popova T.S., Tropetskaya N.S., Shestopalov A.E., Kislyakova E.A., Kislitsyna O.S., Botin A.S., Petrova M.V.

22

Особенности течения дивертикулярной болезни толстой кишки
Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Красильникова З.В., Дубровина Д.Е., Гужков О.Н.

30

Features of the course of diverticular disease of the colon
Rybachkov V.V., Dryazhenkov I.G., Krasyl'nikova Z.V., Dubrovina D.E., Guzkov O.N.

30

Раневые осложнения хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж
Тарасова Н.К., Дыньков С.М., Кремлев В.В., Пушкин А.А., Седова Е.В.

33

Wound Complications of Surgical Treatment of Postoperative Ventral Hernias
Tarasova N.K., Dyn'kov S.M., Kremlev V.V., Pushkin A.A., Sedova E.V.

33

Споробиота и споробиом при онкологических заболеваниях желудочно-кишечного тракта
Тец В.В., Тец Г.В., Вечерковская М.Ф., Кардава К.М., Лазарева Т.Е., Захаренко А.А., Тен О.А.

38

Sporobiota and sporobiome in oncological diseases of gastro-intestinal tract
Tetz V.V., Tetz G.V., Vecherkovskaya M.F., Kardava K.M., Lazareva T.E., Zakharanko A.A., Ten O.A.

38

Показатели иммунного статуса как критерии готовности пациентов с гранулирующими ранами к свободной аутодермопластике с целью предотвращения развития патологической рубцовой ткани при обширных глубоких ожогах
Юрова Ю.В., Пивоварова Л.П., Крылов К.М.

42

Indicators of the immune status as criteria of readiness of patients with the granulating wounds for free auto-transplantation for prevention of development scar with extensive deep burns
Yurova Y.V., Pivovarova L.P., Krylov K.M.

42

Эффективность и безопасность октреотида в комплексном лечении острого панкреатита

Дибиров М.Д., Магомедалиев А.М., Косаченко М.В.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель работы. Определить эффективность и безопасность персонализированной противомедиаторной терапии при остром панкреатите (ОП).

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения пациентов с ОП легкой, среднетяжелой и тяжелой форм.

Результаты. При сравнительном анализе 25 больных с легким ОП, которым в комплексном лечении вводился октреотид по 100 мкг 3 раза в сутки подкожно, со среднетяжелым ОП — по 300 мкг 2 раза в сутки внутривенно (в/в) капельно и с тяжелым ОП — по 600 мкг 2 раза в сутки в/в капельно, выявлено, что у больных этих групп на 4–5-е сутки после начала лечения быстрее наступали улучшение и стабилизация состояния по сравнению с больными контрольной группы, которым независимо от тяжести состояния вводился октреотид по 100 мкг 3 раза в сутки. Осложнений от введения высоких доз октреотида не отмечено. При тяжелом панкреатите в основной группе умерло 4 больных из 25 (16%), в контрольной группе смертность составляла 25%.

Заключение. Персонализированная, в зависимости от тяжести, терапия ОП октреотидом является эффективным и безопасным методом.

Ключевые слова: острый панкреатит, тяжесть состояния, персонализированная терапия, октреотид.

The effectiveness and safety of Octreotide in the complex treatment of acute pancreatitis

Dibirov M.D., Magomedaliev A.M., Kosachenko M.V.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Objective. Determine the efficacy and safety of personalized anti-mediator therapy in acute pancreatitis (OP)

Materials and methods. The results of treatment of 75 patients with acute pancreatitis of mild, moderate and severe forms were analyzed.

Results. In a comparative analysis of 25 patients with mild acute pancreatitis, who received octreotide 100 µg 3 times a day subcutaneously in moderate treatment, 300 µg 2 times a day intravenously, and 600 µg 2 times a day iv it was found that in patients faster and 4–5 days improvement and stabilization of the state occurred compared with the control group, which, regardless of the severity of the condition, was administered octreotide 100 µg 3 times a day. No complications from the administration of high doses of octreotide were noted. In severe pancreatitis, 4 (16%) patients out of 25 died, in the control — 25%.

Conclusion. Personalized, depending on the severity, therapy with OP octreotide is an effective and safe method.

Key words: acute pancreatitis, severity of the condition, personalized therapy, octreotide.

Введение

Острый панкреатит (ОП) — острое хирургическое заболевание с первоначальным асептическим воспалением или некрозом поджелудочной железы, при котором возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов, а также систем.

Выделяют следующие этиологические формы острого панкреатита.

1. Острый алкогольно-алиментарный панкреатит — 55%.

2. Острый билиарный панкреатит (возникает из-за желчного рефлюкса в панкреатические протоки при билиарной гипертензии, которая возникает, как правило, вследствие холелитиаза, иногда от других причин: дивертикула, папиллит, описторхоз и т.д.) — 35%.

3. Острый травматический панкреатит (вследствие травмы под-

желудочной железы, в том числе операционной, или после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ)) — 2–4%.

4. Другие причины: аутоиммунные процессы, сосудистая недостаточность, васкулиты, лекарственные препараты (гипотиазид, стероидные и нестероидные гормоны, меркаптопурин), инфекционные заболевания (вирусный паротит, гепатит, цитомегаловирус), аллергические факторы (лаки, краски, запахи строительных материалов, анафилактический шок), дисгормональные процессы при беременности и менопаузе, заболевания близлежащих органов (гастродуоденит, пенетрирующая язва, опухоли гепатопанкреатодуоденальной области) — 6–8%.

Ведущая роль в патогенезе токсемии при остром панкреатите

принадлежит ферментам поджелудочной железы: трипсин, липаза, фосфолипаза А2, — лизосомным ферментам, которые вызывают окислительный стресс, липидный дистресс-синдром, тромбоз капилляров, гипоксию, ацидоз, гиперметаболизм, повреждение мембран клеток и эндотелия.

Первичные факторы агрессии:

а) ферменты поджелудочной железы: трипсин, химотрипсин, — вызывают протеолиз белков тканей;

б) фосфолипаза А2 разрушает мембраны клеток;

в) липаза гидролизует внутриклеточные триглицериды до жирных кислот и, соединяясь с кальцием, приводит к липолитическому некрозу в поджелудочной железе, брюшинной клетчатке и брыжейке тонкой и толстой кишки;

г) эластаза разрушает стенку сосудов и межтканевые соединительнотканые структуры, что приводит к некрозу.

Вторичные факторы агрессии. Ферменты поджелудочной железы активируют калликреин-кининовую систему с образованием биологически активных веществ: брадикинин, гистамин, серотонин, которые приводят к увеличению сосудистой проницаемости, нарушениям микроциркуляции, отеку, повышенной экссудации и микротромбозу, ишемии, гипоксии и ацидозу тканей.

Третичные факторы. Макрофаги, мононуклеарные клетки, нейтрофилы на фоне нарушений микроциркуляции, синдрома воспалительной реакции, гипоксии продуцируют цитокины (интерлейкин-1, -6 и -8, фактор некроза опухоли, фактор активации тромбоцитов, простагландинов, тромбосана, лейкотриенов, оксида азота), приводят к угнетению иммунного статуса.

Факторы агрессии четвертого порядка. Цитокины, ферменты, метаболиты различной природы, образующиеся в поджелудочной железе, жировой клетчатке, стенке кишечника, брюшной полости, увеличивают проницаемость стенки кишки. Происходит транслокация кишечной флоры. Это способствует поступлению токсинов в порталный и системный кровотоки и лимфатическое русло с поражением органов-мишеней: печени, легких, почек, сердца, мозга, кишечника, слизистых желудка и кишечника [2, 3, 5–8]. Факторы агрессии и органые дисфункции создают синдром «взаимного отягощения».

Эпидемиология

В статистике частоты заболеваний крупных мегаполисов, проходящих по скорой помощи под маркой «острого живота», произошли значительные изменения: за период с 2000 по 2009 г. острый панкреатит уверенно занимал первое место, однако в последние годы число больных острым панкреатитом снизилось, хотя, несмотря на снижение общего количества больных, доля ОП в структуре заболеваний «острого живота» остается на довольно высоком уровне (25–35%), занимает второе место и уступает только острому аппендициту. За этот период наметилась тенденция к снижению общей летальности при остром панкреатите с 4,0–4,5% до 2,5–3,5%, однако послеоперационная летальность сохраняется на довольно высоком уровне (20–25%) [1, 6, 9, 10, 12, 13].

Кодирование по МКБ-10

Острый панкреатит (K85):

- абсцесс поджелудочной железы;
- острый и инфекционный некроз поджелудочной железы;
- панкреатит:
 - острый;
 - рецидивирующий;
 - геморрагический;
 - подострый;
 - гнойный;
 - БДУ.

K85.0 — Идиопатический острый панкреатит.

K85.1 — Билиарный острый панкреатит:

- желчнокаменный панкреатит.
- K85.2 — Алкогольный острый панкреатит.

K85.3 — Медикаментозный острый панкреатит.

K85.8 — Другие виды острого панкреатита.

K85.9 — Острый панкреатит неуточненный.

Классификация

По морфологии: отечный и деструктивный (панкреонекроз).

По объему и распространенности некроза

1 Мелкоочаговый (по данным УЗИ и КТ) (< 30%).

2. Среднеочаговый (30–50%).

3. Крупноочаговый (> 50%).

Формы панкреонекроза: стерильный и инфицированный.

Типы панкреонекроза по локализации: головка (правый), тело (центральный), хвост (левый), их сочетания (смешанный).

Комментарии

1. **Отечный** (интерстициальный) панкреатит по частоте занимает 80–85% в структуре заболевания. Характеризуется легкой степенью тяжести заболевания и редким развитием локальных осложнений или системных расстройств, фазового течения не имеет.

2. **Панкреонекроз** с перипанкреатическим некрозом или без него. Панкреонекроз встречается у 15–20% больных, клинически всегда проявляется средней или тяжелой степенью заболевания, имеет фазовое течение заболевания с двумя пиками летальности — ранней и поздней. После ранней фазы, которая обычно продолжается в течение первых 2 недель, следует вторая, или поздняя, фаза, которая может затягиваться на период от недель до месяцев. Целесообразно рассматривать эти две фазы раздельно, так как каждой фазе соответствует определенная клиническая форма и, следовательно, определенный лечебно-диагностический алгоритм.

I фаза — стерильный панкреонекроз

– IA, период токсемии — как правило, первая неделя заболевания. В этот период происходит формирование очагов некроза в паренхиме поджелудочной железы или окружающей клетчатке различного объема и развитие эндотоксикоза. Эндотоксикоз проявляется легкими или глубокими системными нарушениями в виде органной (полиорганной) недостаточности. Максимальный срок формирования некроза в поджелудочной железе обычно составляет трое суток, после этого срока он в дальнейшем не прогрессирует. Однако при тяжелом панкреатите период его формирования гораздо меньше (как правило, 24–36 ч). В брюшной полости происходит накопление ферментативного выпота (ферментативные перитонит и парапанкреатит), который является одним из источников эндотоксикоза. Средняя степень тяжести течения заболевания проявляется преходящей дисфункцией отдельных органов или систем. При тяжелых формах заболевания в клинической картине могут преобладать явления органной (полиорганной) недостаточности: сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной и др.

– IB период — как правило, вторая неделя заболевания. Характеризуется реакцией организма на сформировавшиеся очаги некроза (как в поджелудочной железе, так и в парапанкреальной клетчатке). Клинически преобладают явления резорбтивной лихорадки, SIRS, формируется перипанкреатический инфильтрат.

II фаза — поздняя, фаза асептической или инфицированной секвестрации (начинается, как правило, с 3-й недели заболевания, может длиться несколько месяцев). Секвестры в поджелудочной железе и в забрюшинной клетчатке обычно начинают формироваться с 14-х суток от начала заболевания. При отторжении крупных фрагментов некротизированной ткани поджелудочной железы может происходить разгерметизация ее протоковой системы и образование внутреннего панкреатического свища. От конфигурации панкреонекроза (локализации, глубины, отношения к главному панкреатическому протоку и др.) и объема оставшейся жизнеспособной паренхимы поджелудочной железы зависят: количество, масштабы и скорость распространения жидкостного образования в забрюшинном пространстве, риск инфицирования и развития других осложнений. Возможно два варианта течения:

• Стерильный панкреонекроз характеризуется образованием изолированного скопления жидкости в области поджелудочной железы и постнекротических псевдокист поджелудочной железы.

• При инфицировании некроза паренхимы поджелудочной железы и парапанкреальной клетчатки развиваются гнойные осложнения. Клинической формой данной фазы заболевания является инфицированный панкреонекроз, который может быть отграниченным (абсцесс) или неотграниченным (гнойно-некротический парапанкреатит — флегмона забрюшинного пространства). При прогрессировании гнойных осложнений инфицированный панкреонекроз может иметь собственные осложнения (гнойно-некротические затеки, абсцессы брюшной полости, гнойный перитонит, абсцессы и желудочно-кишечные кровотечения, дигестивные свищи, сепсис и т.д.) с развитием эндотоксикоза инфекционного генеза, органной (полиорганной) недостаточности [2, 4, 8, 9].

Классификация тяжести острого панкреатита Российского общества хирургов (2014 г.) разработана с учетом классификации Атланта-92 и ее модификаций, предложенных в г. Кочин в 2011 г. Международной ассоциацией панкреатологов (International Association of Pancreatologists) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 г.

Классификация по тяжести

1. *Острый панкреатит легкой степени.* Эта форма характерна для интерстициального отека панкреатита, при котором отмечаются микроциркуляторные изменения в поджелудочной железе. При этом исключительное редко развиваются локальные или редкие нарушения и нет фазового течения.

2. *Острый панкреатит средней степени.* Характеризуется наличием умеренного эндотоксикоза (5–9 баллов по APACHE-II), парапанкреатического инфильтрата, псевдокисты, отграниченного мелкоочагового панкреонекроза или/и развитием общих проявлений в виде транзиторной органной недостаточности (не более 48 ч).

3. *Острый панкреатит тяжелой степени.* Характеризуется наличием средне- и крупноочагового стерильного панкреонекроза или инфицированного панкреонекроза с развитием органной или поли-

органной недостаточности (более 48 ч).

Осложнения:

- острое жидкостное скопление;
- псевдокиста поджелудочной железы;
- перипанкреатический инфильтрат;
- абсцесс сальниковой сумки;
- абсцесс забрюшинного пространства;
- распространенный гнойно-некротический парапанкреатит;
- тромбоз селезеночной или воротной вен;
- некроз ободочной кишки, нарушение эвакуации из желудка;
- полиорганная недостаточность;
- дигестивные свищи;
- механическая желтуха;
- панкреатический свищ;
- гнойный перитонит;
- сепсис;
- аррозивное кровотечение.

Цель исследования

1. Изучить эффективность октреотида:

а) при легкой степени — по 100 мкг 3 раза в сутки подкожно в течение 5 суток от начала заболевания;

б) при средней тяжести — по 300 мкг в/в капельно 2 раза в сутки в течение 5 суток от начала заболевания;

в) при тяжелой степени — по 600 мкг в/в капельно 2 раза в сутки в течение 5 суток от начала заболевания.

2. Изучить безопасность, побочные эффекты и переносимость октреотида при введении вышеуказанных доз при лечении острого панкреатита.

Характеристика препарата

Октреотид — длительно действующий синтетический аналог соматостатина, широко применяется в абдоминальной хирургии, гастроэнтерологии и онкологии. Спектр действия октреотида чрезвычайно широк, что обусловлено его блокирующим действием на разные виды эндокринных и экзокринных клеток. Препарат одобрен фармакологическим комитетом МЗ РФ 11 июля 2002 г. для лечения острого панкреатита.

Физиология и фармакология соматостатина и октреотида

Соматостатин (CCT) — это пептидный гормон, подавляющий секрецию соматотропного гормона гипофиза, кишечных и панкреатических гормонов и экзокринную функцию многих клеток желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Впервые

CCT был выделен из гипоталамуса овец в 1972 г. Впоследствии установили, что CCT вырабатывается не только гипоталамусом, но и другими отделами ЦНС, а также δ-клетками островков поджелудочной железы и G-клетками антрального отдела желудка. Известно несколько форм CCT, но преобладает форма, состоящая из 14 аминокислот. За биологическую активность CCT отвечает тетрапептид, находящийся в центре молекулы и включающий в себя фенилаланин, триптофан, лизин и треонин. Действие CCT опосредуется рецепторами на плазматической мембране клеток-мишеней. Рецепторы CCT обнаружены в ЦНС (в гипоталамусе, гипофизе, лимбической системе, спинном мозге), коре надпочечников и на многих видах специализированных клеток желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Механизм действия CCT на клетки-мишени связан с ингибированием аденилатциклазы, снижением концентрации цАМФ, открытием K^+ -каналов и активацией фосфотирозинфосфатазы.

В желудочно-кишечном тракте CCT играет роль медиатора, влияющего на различные функции по эндокринному и паракринному принципу. Согласно новейшим данным, CCT является физиологическим блокатором желудочной секреции и секреции панкреатического сока. Предполагают также, что CCT стимулирует секрецию кальцитонина, который подавляет выход ионов Ca^{2+} из костной ткани. Известно, что эти ионы играют важную роль в активации секреции панкреатического сока.

Октреотид — это синтетический аналог CCT, состоящий из 8 аминокислот. Спектр действия октреотида практически идентичен спектру действия CCT. Эффекты октреотида также реализуются через специфические рецепторы CCT. В то же время октреотид имеет большую метаболическую стабильность и длительный $T_{1/2}$ — 90–100 минут, обеспечивающие продолжительность действия препарата в течение 10–20 ч и возможность его подкожного применения.

Октреотид подавляет главным образом различные функции желудочно-кишечного тракта. Лишь в отношении секреции слюны и желудочной слизи описано его стимулирующее действие. Доказано, что октреотид подавляет секрецию энтеролюкагона, гастрина, секретина, холецистокинина, вазоактивного интестинального полипептида, мотилина, нейротензина, бомбезина и за счет этого снижает

секрецию кислоты и пепсина в желудке, панкреатических ферментов и бикарбоната в поджелудочной железе; замедляет моторику кишечника и пассаж по тонкой кишке. В частности, октреотид снижает секрецию жидкости клетками поджелудочной железы на 86%, бикарбоната — на 45%, амилазы — на 80% и липазы — на 16%. Умеренное сосудосуживающее действие октреотида на артерии брюшной полости способствует снижению поступления крови в портальную венозную систему, уменьшая тем самым портальное давление.

Материалы и методы

Исследуемая группа больных с острым панкреатитом ($n = 75$) находилась на лечении в скоромощной городской клинической больнице им. С.И. Спасокукоцкого (ранее — ГКБ №50) Департамента здравоохранения города Москвы на клинической базе кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ «Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения России. Больные поступали в клинику по каналу «Скорая помощь». Больные с легким панкреатитом ($n = 25$) госпитализировались и лечились в хирургических отделениях. Больные со средней тяжестью и тяжелой степенью (по 25 в каждой) госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии до улучшения и стабилизации состояния, после чего переводились для долечивания в хирургические отделения. Возраст больных обоего пола составлял от 20 до 80 лет.

Исследование — проспективное. Рандомизация не проводилась. Для исследования специально больные не отбирались. Всего под наблюдением находились 75 больных легкой, средней и тяжелой степенью ОП (по 25 в каждой группе). Тяжесть состояния оценивалась по шкалам APACHE-II и Института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (г. Санкт-Петербург). Тяжесть органных дисфункций определялась по шкале SOFA. Объем некроза поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки определялся по Бальтазару.

Пациентам первой группы (тяжелый ОП) назначалась лекарственная форма — октреотид (600 мкг) в дозе 1200 мкг в сутки в/в капельно в течение пяти суток.

Пациентам второй группы (ОП средней тяжести) назначалась лекарственная форма — октреотид (300 мкг) в дозе 600 мкг в сутки в/в капельно в течение пяти суток.

Пациентам третьей группы (ОП легкой степени) назначалась лекарственная форма — октреотид (100 мкг) в дозе 100 мкг п/к три раза в сутки в течение пяти суток.

Каждый пациент получал лечение и наблюдение по схеме исследования до возникновения нежелательных реакций, требующих прекращения исследования, либо исключения из исследования в соответствии с «критериями исключения», либо из-за отказа пациента. При поступлении для ускоренной оценки тяжести острого панкреатита использовалась шкала прикроватной оценки тяжести по Bisap.

Критерии включения

1. Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.
2. Пациенты в возрасте от 18 до 80 лет с интервалом времени от появления симптомов до госпитализации меньше 72 ч.
3. Значение амилазы и/или липазы в сыворотке увеличено как минимум втрое.
4. Подтвержденный острый панкреатит по данным УЗИ и КТ с контрастированием.
5. Установленный диагноз ОП со степенью тяжести от 5 до 21 балла по шкале экстренной оценки физиологических функций APACHE-II.

Критерии не включения

1. Беременность.
2. Симптомы острого панкреатита более 72 ч до госпитализации.
3. Перитонит, сепсис, шок или другое острое воспалительное заболевание.
4. Системные хронические аутоиммунные заболевания.
5. Психические заболевания и/или эпилепсия в анамнезе.
6. Цирроз печени.
7. Сахарный диабет 1-го типа.
8. Острая или хроническая болезнь почек с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м², рассчитанным по формуле MDRD.
9. Признаки активного желудочно-кишечного кровотечения или его высокий риск (тромбоциты $< 30 \times 10^9$ или МНО $> 3,0$).
10. Тромболитическая терапия в течение предшествующей недели.
11. Полиорганная недостаточность (ПОН) и/или острый респираторный дистресс-синдром при поступлении.

12. Наличие злокачественных новообразований в течение 5 лет и менее до включения в исследование (за исключением адекватно излеченной карциномы *in situ*).

13. Прием наркотических анальгетиков, глюкокортикостероидов, апротинина, глюкагона, атропина

в течение 4 недель до начала исследования.

14. Наличие любого из следующих заболеваний или состояний:

- предшествующая сердечная недостаточность ($> \text{III}$ ФК по классификации NYHA);
- гипертиреоз;
- синдром мальабсорбции 2-й и 3-й степени;
- бронхиальная астма.

15. Наличие гиперчувствительности к исследуемым препаратам.

16. Неконтролируемое интеркуррентное заболевание (например, активная инфекция).

17. Пациенты с хронической алкогольной, наркотической и лекарственной зависимостью, выявленные в соответствии с диагностическими критериями Руководства по психическим расстройствам.

18. Необходимость срочной хирургической операции.

19. Участие в клиническом исследовании какого-либо иного лекарственного средства одновременно или в течение 6 месяцев до включения в данное исследование.

Критерии досрочного исключения пациента из исследования

1. Развитие в процессе исследования тяжелого ОП (более 21 балла по шкале APACHE-II), требующего срочного изменения схемы лечения.
2. Развитие сепсиса.
3. Необходимость срочного хирургического вмешательства, нарушающего схему лечения по протоколу.
4. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
5. Появление причин или возникновения в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности пациента (например, реакции гиперчувствительности), серьезные жизнеугрожающие нежелательные явления, связанные с препаратом.
6. Развитие у пациента заболеваний, описанных в критериях не включения.
7. Возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу.
8. Пациент был включен с нарушением требований протокола.
9. Несоблюдение пациентом правил участия в исследовании.

Критерии оценки эффективности

Основной критерий оценки эффективности:

- изменение балла по шкале APACHE-II к концу лечения (5-е сутки) относительно исходных значений в первой группе по сравнению со второй группой.

Дополнительные критерии оценки эффективности:

- количество локальных и системных осложнений ОП, проявившихся к концу исследования (30-е сутки) и длительность их разрешения;
- смертность;
- изменение диагностически и прогностически значимых для ОП показателей крови от начала и до окончания лечения (5-е сутки) и к концу периода наблюдения (30-е суток):
 - амилаза и/или липаза в сыворотке;
 - РСТ (прокальцитонинный тест).

Критерии оценки безопасности:

- частота ухудшения значений клинически значимых лабораторных показателей (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи);
- частота развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ);
- частота развития НЯ и СНЯ, приведших к прекращению лечения или досрочному выходу пациента из исследования;
- частота купирования НЯ и СНЯ без и с использованием дополнительного лечения.

Статистический анализ

На основании целей исследования для тестирования были сформулированы следующие гипотезы:

- Нулевая гипотеза (H0): отсутствие уменьшения баллов по шкале APACHE-II в исследуемых группах больных ОП.
- Альтернативная гипотеза (HА): достижение достоверного уменьшения баллов по шкале APACHE-II в исследуемых группах больных ОП.

Статистическая обработка была произведена согласно полученным показателям статистического анализа — с использованием критериев Манна—Уитни, Мак—Немара и Хи-квадрат.

Статистический анализ результатов исследования изменений непрерывных параметров (лабораторные и биохимические показатели) в группах был выполнен с использованием критериев Стьюдента и/или Манна—Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Диагностика

1. Общеклинические анализы крови и мочи, включая лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ).
2. Рентгенография грудной клетки и брюшной полости.

3. Биохимические показатели: белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, печеночные ферменты (АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза), билирубин с фракциями, глюкоза крови, амилаза и липаза крови, жидкости брюшной полости.

4. УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, плевральных полостей по показаниям.

5. Компьютерная томография с болюсным усилением в 1–3-и сутки.

Далее по показаниям:

- МРТ-холангиография, ретроградная панкреатохолангиография при билиарном панкреатите;
- эзофагогастродуоденоскопия;
- ЭКГ;
- постоянное мониторирование дыхательной и сердечной деятельности;
- измерение внутрибрюшной гипертензии при абдоминальном компартмент-синдроме.

Согласно рекомендациям специалистов интенсивной терапии, показаниями к немедленной госпитализации больного в отделения реанимации являются: органная дисфункция, ЧСС меньше 50 или более 150 в минуту, систолическое АД ниже 80 мм рт. ст., ср. АД ниже 60 мм рт. ст., диастолическое АД выше 120 мм рт. ст., ЧДД больше 35 в минуту, натрий в крови меньше 110 ммоль/л или больше 170 ммоль/л, калий меньше 2,0 или больше 7,0 ммоль/л, кальций больше 3,75 ммоль/л, PaO_2 в артериальной крови ниже 50 мм рт. ст., рН ниже 7,1 или больше 7,3; глюкоза крови больше 44,4 ммоль/л, анурия, кома.

Лечение ОП в контрольной группе проводилось по фазам согласно национальным клиническим рекомендациям, утвержденным на съезде хирургов России в Ростове-на-Дону (2014 г.) и Министерством здравоохранения России (2015 г.).

В основной группе при средней тяжести вводился дополнительно в/в октреотид по 300 мкг 2 раза в сутки, при тяжелом остром панкреатите — в/в 600 мкг 2 раза в сутки. Оценка эффективности, безопасности и переносимости проводилась по четким клиническим критериям в процессе круглосуточного мониторинга органов и полиорганов функций.

Результаты исследования

В основной группе уровни повышенной амилазы и липазы нормализовались через 48 ч, в контрольной группе показатели оставались выше нормы еще через 3 суток и нормализовались только к 5-м суткам (табл. 1).

Динамика биохимических, клиничко-лабораторных данных и прокальцитонина приведена в табл. 2–4.

Через 7 суток в основной группе нормализовались все общеклинические и биохимические показатели. В контрольной — через 10–12 суток.

Отмечается быстрое снижение воспалительного процесса, появление первых перистальтических шумов, отхождения газов и первого самостоятельного стула при тяжелом панкреатите (табл. 5).

Легкая степень тяжести ОП ($n = 25$), 5–8 баллов по APACHE-II. Мужчин было 15, женщин — 10. Билиарный панкреатит выявлен у 5 пациентов, алиментарный — у 20 пациентов. Все больные получали по 100 мкг октреотида 3 раза в сутки подкожно. Нормализация амилазы и липазы отмечена через 1–2 суток. Средний койко-день — 6. Все пациенты выписаны с выздоровлением.

Средняя степень тяжести ОП ($n = 25$), 9–15 баллов по APACHE-II. Мужчин было 12, женщин — 13. Билиарный панкреатит выявлен у 8 пациентов, алиментар-

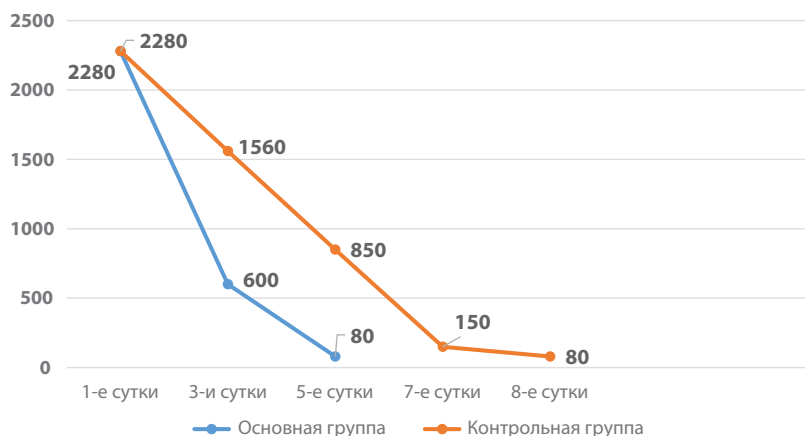


Рис. 1. Динамика уровня амилазы при тяжелом панкреатите

Таблица 1. Динамика амилазы и липазы в крови в основной и контрольной группах

Содержание амилазы, ЕД / липазы, ЕД		При поступлении	Через 24 ч	Через 48 ч	Через 78 ч
Основная группа	Амилаза, ЕД/л	1206 ± 73	396 ± 57	96 ± 45	88 ± 23
	Липаза, ЕД/л	856 ± 58	296 ± 48	59 ± 16	50 ± 14
	ЛИИ	8,5	5,9	4,4	2,0
Контрольная группа	Амилаза, ЕД/л	1006 ± 71	994 ± 81	423 ± 57	178 ± 24
	Липаза, ЕД/л	848 ± 60	686 ± 76	545 ± 50	252 ± 17
	ЛИИ	8,4; $p > 0,05^*$	8,4; $p < 0,01$	8,4; $p < 0,01$	8,4; $p < 0,01$

Примечание: p — уровень значимости между средними значениями основной и контрольной групп по каждому из параметров, * — различия не выявлены.

Таблица 2. Изменения биохимических показателей и эндотоксикоз у больных с тяжелым ОП на седьмые сутки после начала лечения

Параметры	Исходные показатели	После лечения через 7 суток
Общий белок, г/л	55,4 ± 4,6	58,1 ± 3,52
Альбумин, г/л	19,6 ± 5,6	22,1 ± 2,49
Билирубин, мкмоль/л	49,5 ± 28,7	28,5 ± 7,9
Прямая фракция, мкмоль/л	30,1 ± 19,2	19,2 ± 10,7
Непрямая фракция, мкмоль/л	19,9 ± 10,6	11,0 ± 2,2
АСТ, ммоль/л	60,0 ± 11,2	61,0 ± 3,3
АЛТ, ммоль/л	63,7 ± 13,9	52,4 ± 5,25
Калий, ммоль/л	2,4 ± 0,5	3,5 ± 0,4
Натрий, ммоль/л	142,2 ± 3,6	138,0 ± 2,1
Глюкоза, моль/л	12,5 ± 8,0	9,3 ± 7,9
Креатинин, мкмоль/л	390,0 ± 332,8	145,7 ± 30,2
Мочевина, моль/л	18,1 ± 5,4	8,3 ± 2,4
Лейкоциты, $\times 10^9$	12,2 ± 3,7	30,2 ± 2,5
Коагулограмма		
АЧТВ	30,0 ± 3,6	34,2 ± 2,6
Тромбиновое время, с	11,5 ± 2,4	11,8 ± 2,1
Протромбиновое время, с	13,0 ± 2,5	13,8 ± 1,4
МНО	2,32 ± 0,8	2,1 ± 0,07

Таблица 3. Клинико-лабораторные характеристики нарушения функций почек и печени у 4 умерших больных при тяжелом панкреатите

Стадии Параметры	Кратковременные нарушения (легкие) функции печени и почек ($n = 1$)	Условно обратимые нарушения. Субкомпенсация ($n = 2$)	Необратимые нарушения. Декомпенсация ($n = 1$)
Клинические			
	Незначительное снижение минутного объема мочи (700–1000 мл/с) на фоне инфузионной терапии	Олигурия 200–700 мл/с, слабость, заторможенность	Анурия < 200 мл/с, слабость, адинамичность, явления сопора, гипертермия > 38 °C
Биохимические			
Общий белок, г/л	70,2 ± 7,5	67,4 ± 6,3	56,8 ± 12,2
Альбумин, г/л	32,6 ± 4,2	28,3 ± 3,5	24,5 ± 4,6
АЛТ, мкмоль/ч \times мл	3,0 ± 0,5	4,6 ± 0,7	5,7 ± 1,3
АСТ, мкмоль/ч \times мл	3,1 ± 0,4	4,8 ± 0,6	6,2 ± 0,5
Фибриноген, г/л	4,2 ± 0,3	4,8 ± 0,1	2,3 ± 1,0
Мочевина, моль/л	10 ± 3	16 ± 4,1	36 ± 8
Креатинин, мкмоль/л	78 ± 6	154 ± 13	> 200 ± 26
МСМ, ЕД	270 ± 20	460 ± 32	635 ± 48
K^+ , ммоль/л	4,6 ± 2,0	4,8 ± 2,1	6,2 ± 3,4
Анализ мочи	Незначительная цилиндрурия, протеинурия	Цилиндрурия, протеинурия, нарушение концентрационной функции, увеличение Na^+	Анурия, гиалиновые и зернистые цилиндры, $Na^+ > 20$ ммоль/л

Таблица 4. Динамика и концентрация прокальцитонина при тяжелом панкреатите

Концентрация	Время	Исходный $n = 75$	5-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	p
< 0,5 нг/мл		42 (56%)	50 (67%)	56 (75%)	65 (87%)	< 0,01
> 0,5 нг/мл		18 (24%)	20 (27%)	14 (18%)	5 (7%)	> 0,05*
> 2 нг/мл		11 (14,7%)	3 (4%)	2 (3%)	1 (1,5%)	< 0,02
> 10 нг/мл		4 (5,3%)	2 (3%)	3 (4%)	4 (5,5%)	> 0,05*

Примечание: * — различия не выявлены.

Таблица 5. Динамика восстановления моторики кишечника при тяжелом панкреатите

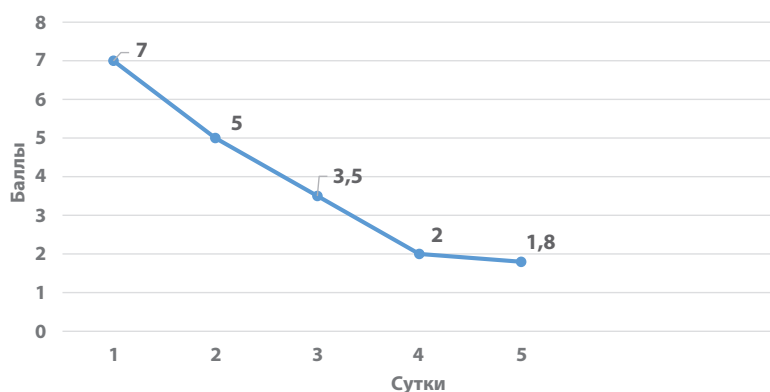
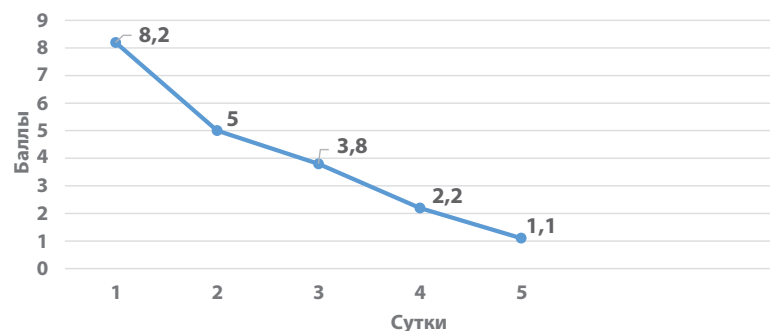
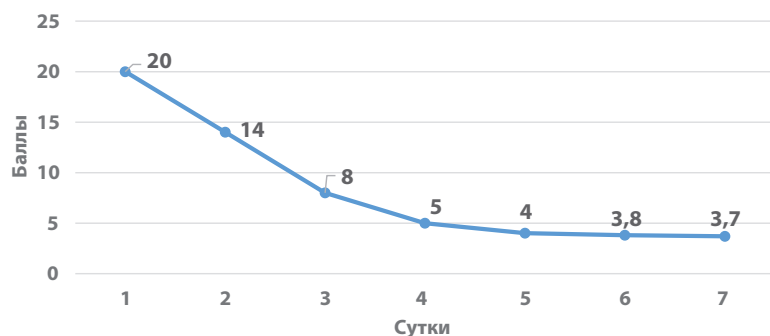
Группы	Перистальтические шумы, <i>сут</i>					Отхождение газов, <i>сут</i>					Первый самостоятельный стул, <i>сут</i>				
	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е
Основная	34	10	8	–	–	29	15	8	–	–	–	28	16	8	–
Контрольная	–	18	24	6	2	–	–	19	24	7	–	–	10	23	17

Таблица 6. Влияние баллов тяжести по APACHE-II на септические осложнения и летальность

№	Баллы	Септические осложнения, %	Летальность, %
1	Менее 10	18,2	0
2	10–19	24,6	15,8
3	20–29	27,7	21,3
4	30 и более	37,5	75

ный — у 17 пациентов. Все больные получали по 300 мкг октреотида внутривенно капельно 2 раза в сутки. Инфицирование выявлено

у 2 (8%) пациентов. Другие осложнения не отмечены. Нормализация амилазы и липазы отмечены через 24–48 ч. Средний койко-день — 6.

**Рис. 2.** Динамика тяжести состояния по шкале APACHE-II при легкой форме (5–8 баллов)**Рис. 3.** Динамика тяжести состояния по шкале APACHE-II при средней степени тяжести (9–15 баллов)**Рис. 4.** Динамика тяжести состояния по шкале APACHE-II при тяжелой степени тяжести (16–21 балл)

Примечание: на рис. 2–4 в каждой временной точке приведены средние значения для каждой из групп.

Все пациенты выписаны с выздоровлением.

Тяжелая степень тяжести ОП ($n = 25$), 16–21 балл по APACHE-II. Мужчин было 12, женщин — 13. Билиарный панкреатит выявлен у 13 (52%) пациентов, алиментарный — у 12 (48%) пациентов. Инфицирование панкреатита — у 8 (32%) пациентов. Умерло 4 (16%) пациента. Средний койко-день составил 22,4.

Оценка степени тяжести ОП у всех пациентов определялась по шкале APACHE-II (рис. 2–4).

В табл. 6 приведены обобщенные данные литературы соотношения баллов по шкале APACHE-II частоты септических осложнений и летальности у больных разной степени тяжести ОП.

Анализ летальности

В группах больных с легкой и средней степенью тяжести ОП смертности не было. С тяжелой формой ОП из 25 пациентов умерло 4 (16%). По литературным данным, средний показатель общей летальности в РФ составляет 22% [14].

Соответственно, из 4 умерших у 2 (8%) из 25 пациентов на фоне тяжелого алкогольного панкреатита развилась fulminantная (скоротечная, молниеносная, мгновенная) форма острого панкреатита, при которой летальность достигает 80%. Оба больных умерли на 5-е сутки, несмотря на интенсивную терапию. При аутопсии у обоих больных обнаружен субтотальный некроз поджелудочной железы.

Из 2 (8%) других умерших больных с тяжелым панкреонекрозом (один находился на лечении в течение 33 суток, а другой больной провел в больнице 30 суток) наступило инфицирование панкреонекроза с забрюшинной флегмоной и гнойным перитонитом, осложнившееся панкреатогенным сепсисом и полиорганной недостаточностью. Интенсивное современное лечение: карбопенымы, экстракорпоральная детоксикация, оперативные вмешательства, иммунная

терапия и др., — не дало эффекта. На аутопсии — субтотальный инфицированный панкреонекроз с гнойным перитонитом и парапанкреатитом. Сепсис.

По литературным данным, летальность составляет в таких ситуациях 80–100% [7, 13].

Выводы

1. Больные с острым панкреатитом средней и тяжелой степени тяжести по шкале APACHE-II должны быть госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии для постоянного мониторинга жизненно важных функций органов и систем.

2. Основой лечения при всех формах острого панкреатита является протокол, приведенный в национальных клинических рекомендациях от 2014 г.

3. Необходима персонализированная дозировка октреотида в зависимости от тяжести течения по шкале APACHE-II:

- 1) при легкой форме (отечный панкреатит, мелкоочаговый некроз) эффективно введение октреотида по 100 мкг подкожно 3 раза в сутки в течение 5 суток;
- 2) при среднетяжелом панкреатите — по 300 мкг октреотида внутривенно капельно 2 раза в сутки;
- 3) при тяжелом панкреатите — по 600 мкг октреотида внутривенно капельно 2 раза в сутки.
4. Лечение по национальным клиническим рекомендациям с персонализированной (в зависи-

мости от тяжести) антимедиаторной терапией октреотидом в настоящее время является оптимальным и эффективным.

Литература

1. Баженко С.Ф., Толстой А.Д., Красногоров В.Б. и др. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения) // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2006. — Т. 11. — № 1. — С. 60–66.
2. Дибиров М.Д. Панкреонекроз. Протокол диагностики и лечения. Учебно-методическое пособие. — Москва, 2012. — 366 с.
3. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А. и др. Диагностика и лечение острого панкреатита. — М.: ВИДР, 2013. — 382 с.
4. Затевахин И.И. и др. Панкреонекроз. — М., 2007. — 223 с.
5. Протоколы обследования и лечения больных острым панкреатитом. Методические рекомендации / Под ред. Ю.Л. Шевченко. — М., 2010. — 21 с.
6. Савельев В.С. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения. Методические рекомендации. — М., 2008. — 11 с.
7. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. — М.: МИА, 2008. — 264 с.
8. Шабунин А.В., Лукин А.Ю., Шиков Д.В. Оптимальное лечение острого панкреатита в зависимости от «модели» панкреонекроза // *Анналы хирургической*

гепатологии. — 2013. — Т. 18. — № 3. — С. 70–78.

9. Dellinger E.P., Forsmark C.E., Layer P., Levy P., Maravi-Poma E., Petrov M.S., Shimosegawa T., Sirlwardena A.K., Uomo G., Whitchcomb D.C., Windsor J.A. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation // *Ann. Surg.* — 2012. — 256 (6). — P. 875–880.
10. Banks P.A., Bollen T.L., Devlen C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus // *Gut*. — 2013. — 62 (1). — P. 102–111.
11. Banks P.A., Freeman M.L. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — 101. — P. 2379–2400.
12. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA (International Association of Pancreatology / American Pancreatic Association) Acute Pancreatitis Guidelines // *Pancreatol.* — 2013. — № 13. — P. 1–15.
13. Uhl W., Warshaw A., Imrie C. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis // *Pancreatol.* — 2002. — V. 2. — P. 565–573.
14. Ачкасов Е.Е., Набиева Ж.Г., Посудневский В.И., Абдуллаев А.Г. Антисекреторная терапия при остром панкреатите // *Хирургия*. — 2017. — 4.

Сведения об авторах:

Дибиров Магомед Дибирович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, руководитель университетской клиники ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого, заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент Российской ассоциации специалистов хирургической инфекции (РАСХИ)

Магомедалиев Абдула Магомедалиевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Косаченко Михаил Владимирович — соискатель кандидатской диссертации кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

— * —

Диагностические критерии синдрома кишечной недостаточности как лимитирующего фактора энтерального питания

Мачулина И.А.¹, Шестопалов А.Е.^{2,3}, Петрова М.В.⁴

¹ ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко МО РФ, Москва, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Резюме. Синдром кишечной недостаточности развивается более чем у половины всех пациентов отделения реанимации, независимо от основной патологии. Определение стадии кишечной недостаточности необходимо для выбора адекватной тактики интенсивной терапии, приводящей к максимально быстрому восстановлению функции желудочно-кишечного тракта. Описанная диагностическая концепция, а также тактика интенсивной терапии позволяют определить сроки, длительность, подходы к энтеральной терапии при синдроме кишечной недостаточности различной степени выраженности.

Ключевые слова: синдром кишечной недостаточности, энтеральная терапия, УЗ-диагностика кишечной недостаточности, энтеральное питание.

Diagnostic criteria of intestinal insufficiency syndrome as a limiting factor of enteral nutrition

Machulina I.A.¹, Shestopalov A.E.^{2,3}, Petrova M.V.⁴

¹ City Clinical Hospital № 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow, Russia

³ The Main Military Clinical Hospital named by acad. N.N. Burdenko Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia

⁴ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Abstract. Acute gastrointestinal injury (AGI) develops in more than half of all patients in the intensive care unit, regardless of the underlying pathology. Determining the stage of acute gastrointestinal injury is necessary to choose the appropriate strategy of intensive therapy, leading to the fast gastrointestinal function recovery. The described diagnostic concept, as well as the strategy of intensive therapy, allows determining the terms, duration, approaches to enteral therapy in the syndrome of intestinal insufficiency of varying severity.

Key words: acute gastrointestinal injury (AGI), enteral therapy, ultrasound diagnosis of AGI, enteral nutrition.

В последние годы у больных в отделениях интенсивной терапии все больше внимания уделяется синдрому кишечной недостаточности (СКН). Однако различные подходы к диагностике и определению стадии развития патологического процесса приводят к отсутствию единой концепции нутритивной терапии у данной категории пациентов.

СКН представляет собой сочетанные нарушения двигательной, секреторной, переваривающей, всасывательной и барьерной функций кишечника, приводящие к размножению и восходящему пере-

мещению условно-патогенной микрофлоры из дистальных отделов толстой кишки в проксимальные и тонкую кишку, развитию неконтролируемой транслокации микробов и их метаболитов в кровь, что приводит к выключению тонкой кишки из межлужочного обмена, создает предпосылки для необратимых расстройств основных показателей гомеостаза [1].

Причиной синдрома кишечной недостаточности в отделениях реанимации может стать любая острая патология, приводящая к развитию органной недостаточности и требующая проведения интенсивной

терапии. К синдрому кишечной недостаточности различной степени выраженности может приводить, помимо острой патологии органов брюшной полости, тяжелая пневмония, острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, шок любой этиологии и многие другие заболевания. По данным некоторых авторов, частота развития синдрома кишечной недостаточности в течение 1–2 суток у больных реанимационного профиля достигает 62% [2].

Наличие синдрома кишечной недостаточности и стадии его развития выявляются по совокупности

клинических проявлений, а также характерным признакам при инструментальном обследовании.

Характерными клиническими признаками СКН являются ослабление перистальтических шумов при аускультации, вздутие, боли в животе, отсутствие отхождения газов и стула. Кроме того, в большинстве случаев отмечается повышение уровня внутрибрюшного давления (ВБД), высокий тимпанит при перкуссии, появление симптомов «падающей капли» при аускультации и «шума плеска» при пальпации брюшной стенки. В тяжелых случаях могут присоединяться симптомы органной дисфункции и недостаточности различной степени выраженности.

Основными методами обследования при синдроме кишечной недостаточности являются обзорная рентгенография органов брюшной полости, зондовая энтерография с использованием контрастного вещества, определение пассажа содержимого по ЖКТ, УЗИ и КТ органов брюшной полости.

Среди этих методов хотелось бы выделить УЗИ как наиболее простой, наименее инвазивный, так называемый «прикроватный», метод исследования, не требующий специальной подготовки и транспортировки больного. В то же время с помощью УЗИ удается получить максимально полную информацию о моторике кишки, кровоснабжении кишечной стенки, наличии свободной жидкости в брюшной полости [3, 9]. Кроме того, есть возможность оценить состояние паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

В качестве дополнительных методов исследования при синдроме кишечной недостаточности используются метод открытого катетера для регистрации внутрипросветного давления в желудке и кишечнике, внутрипросветной импедансометрии, трифазической электрогастроэнтерографии и др. Однако все эти методы чаще всего используются в научных исследованиях и до настоящего времени не нашли широкого применения в повседневной врачебной практике.

Синдром кишечной недостаточности имеет стадийность развития. По данным отечественных авторов, различают три стадии [4]. Зарубежные авторы, обратившиеся к этой проблеме относительно недавно, выделяют еще одну — четвертую стадию [5].

Каждая стадия характеризуется своей специфической клинико-инструментальной картиной.

Определение стадии кишечной недостаточности по клиническим и инструментальным данным крайне важно для выбора правильной тактики ведения больного.

Первая стадия — риск развития дисфункции ЖКТ

Эта стадия характеризуется частичным обратимым нарушением моторики кишки. При этом сохраняется в полном объеме переваривающая и всасывательная функции. Кровоток в кишечной стенке не нарушен. Не происходит накопления жидкости и газов в просвете. Все изменения носят временный и обратимый характер.

Клиническими примерами этой стадии может служить тошнота и рвота в раннем послеоперационном периоде, нарушение кишечной моторики в ранней стадии шока любой этиологии.

Инструментальные исследования

- *Рентгенологическое исследование органов брюшной полости.* При рентгенологическом исследовании на первой стадии синдрома кишечной недостаточности отмечается локальное вздутие отдельных петель тонкой кишки при наличии небольшого количества газа в толстой кишке. Чаще всего эти локальные скопления газа образуются вблизи воспалительного очага. В петлях тонкой кишки может определяться небольшое количество жидкости с образованием нечетких горизонтальных уровней.

- *Зондовая энтерография* (рис. 1). При зондовой энтерографии на первой стадии СКН отмечается умеренное расширение петель кишечника — максимум до 4 см. Количество содержимого в просвете кишки либо не изменяется, либо незначительно повышено. Скопления газа практически не наблюдаются. Пассаж контрастного вещества по кишечнику на данной стадии занимает в среднем 2–4 ч.

- *УЗИ органов брюшной полости.* При УЗ-исследовании органов брюшной полости на первой стадии СКН отмечается замедление перистальтических движений тонкой кишки. Этот признак в совокупности с клиническими проявлениями — практически единственный УЗ-признак первой стадии синдрома кишечной недостаточности. Диаметр кишки, толщина и кровоток в кишечной стенке в пределах нормы. Свободная жидкость в брюшной полости отсутствует. Депонирования жидкости в просвете кишки также не выявляется.

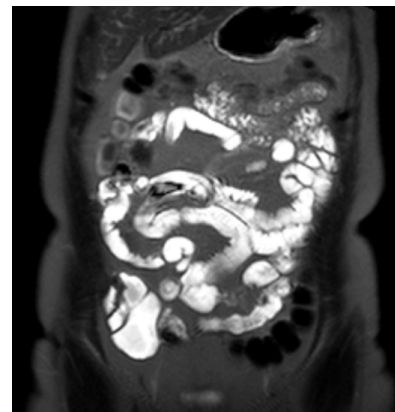


Рис. 1. Зондовая энтерография: I стадия СКН

Вторая стадия кишечной недостаточности — увеличение дисфункции ЖКТ

На данной стадии происходит увеличение секреции в просвет кишечника. Одновременно с этим нарушаются моторно-эвакуаторная, всасывательная и переваривающая функции. Жидкость и газы скапливаются в просвете кишки и приводят к расширению петель кишечника. Повышение давления внутри кишки влечет за собой нарушение кровообращения в кишечной стенке и прогрессирование нарушений моторно-эвакуаторной, всасывательной, переваривающей и барьерной функций. Растет внутрибрюшное давление. Однако повышение это незначительное и не превышает 12–15 мм рт. ст.

Нарушения моторной и барьерной функций тонкой кишки, а также возникающий внутрипросветный дефицит питательных веществ и микроэлементов приводят к перемещению патогенной микрофлоры с контаминацией из дистальных в проксимальные отделы кишки, усиленному размножению и транслокации бактерий.

Умеренное повышение внутрибрюшного давления, нарушение двигательной активности, частичное сохранение функции желудочно-кишечного тракта не приводят к развитию органной дисфункции, связанной с СКН. Для более полного понимания тактики ведения больных на второй стадии СКН важно помнить, что полной потери всасывательной и переваривающей функций не происходит. Однако ЖКТ не в состоянии обеспечивать полноценное пищеварение, необходимое для обеспечения полной нутритивной потребности организма.

Инструментальные исследования

- *Рентгенологическое исследование органов брюшной полости и зондовая энтерография* (рис. 2).

Проявление второй стадии синдрома кишечной недостаточности при рентгенологическом исследовании заключается прежде всего в увеличении диаметра кишки до 3–5 см, увеличении вздутия петель кишечника со скоплением умеренного количества жидкости в просвете. На этой стадии появляется большое количество горизонтальных уровней в тонкой кишке. Для толстой кишки характерно скопление газа. Пассаж контрастного вещества по кишечнику замедляется. Время эвакуации составляет от 4 до 6 ч.

- *УЗИ органов брюшной полости* (рис. 3). Характерная картина ультразвукового исследования для второй стадии синдрома кишечной недостаточности включает в себя расширение петель кишечника свыше 3–4 см, скопление жидкости в просвете кишки. Нарушается кровоснабжение в кишечной стенке, сама стенка кишки утолщена до 4 мм. При дисфункции ЖКТ может выявляться свободная жидкость в брюшной полости в небольшом количестве. Характерен также гастростаз. Объем желудка в большинстве случаев не превышает 500 мл.



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма: II стадия СКН



Рис. 3. УЗИ брюшной полости: II стадия СКН

Третья стадия синдрома кишечной недостаточности — повреждение ЖКТ

На этой стадии СКН происходит полное нарушение моторно-эваку-

аторной, всасывательной, переваривающей и барьерной функций кишечника. Тонкая кишка как самостоятельный орган выключается из межлуточного обмена. В связи с усилением трансудации и секреции в просвет тонкой кишки поступают большие объемы жидкости, содержащие часть плазмы крови, которая в норме постоянно фильтруется и реабсорбируется в кишечнике. В результате нарушения переваривания и всасывания эти продукты не гидролизуются, а секвестрируются в просвете кишечных петель. Всё это приводит к дальнейшему перерастяжению петель кишечника, значительному повышению уровня внутрибрюшного давления до 20 мм рт. ст., выключению нижних отделов легких из вентиляции за счет высокого стояния купола диафрагмы. Кроме того, снижение кровотока в кишке и повышение ВБД влечет за собой снижение перфузионного давления и нарушение кровоснабжения всех органов брюшной полости. Дыхательная недостаточность, нарушение кровотока кишки и паренхиматозных органов представляют собой замкнутый порочный круг, приводящий к формированию и прогрессированию полиорганной недостаточности.

Третья стадия СКН также характеризуется нарастанием транслокации микроорганизмов. Термин «транслокация» означает проникновение бактерий, эндотоксинов и антигенных субстанций через интестинальный барьер. Еще на второй стадии кишечной недостаточности происходит перемещение патогенной микрофлоры из дистальных отделов толстой кишки в тонкую кишку, а также рост патогенной микрофлоры с подавлением размножения сапрофитов. С разрушением интестинального барьера, патогенная микрофлора, а также продукты ее жизнедеятельности транслоцируются через кишечную стенку в кровь, лимфу, свободную брюшную полость, вызывая развитие системной воспалительной реакции, отдаленных очагов инфекции и в конечном итоге приводя к развитию сепсиса и прогрессированию полиорганной недостаточности.

Инструментальные исследования

- *Рентгенологическое исследование органов брюшной полости и зондовая энтерография* (рис. 4). При третьей стадии СКН рентгенологическая картина представлена значительно расширенными петлями кишечника с появлением множественных уровней. Выявляется отек складок слизистой оболочки

и кишечной стенки. Расстояние между смежными петлями тонкой кишки увеличено. Петли тонкого кишечника расширены свыше 6 см. Перистальтика отсутствует полностью. Пассаж контрастного вещества по ЖКТ может достигать суток.

- *УЗИ органов брюшной полости* (рис. 5). Характерным для третьей стадии СКН является значительное расширение петель тонкого кишечника свыше 4 см, утолщение стенок кишки свыше 4 мм. Кровоток в кишечной стенке практически не регистрируется [10]. Перистальтика отсутствует полностью. Кроме того, при повреждении ЖКТ, за счет транслокации и трансудации жидкости через нарушенный кишечный барьер, появляется свободная жидкость в брюшной полости в значительном количестве во всех отделах. Гастростаз на этой стадии присутствует практически всегда. Характерным является объем свыше 500 мл.

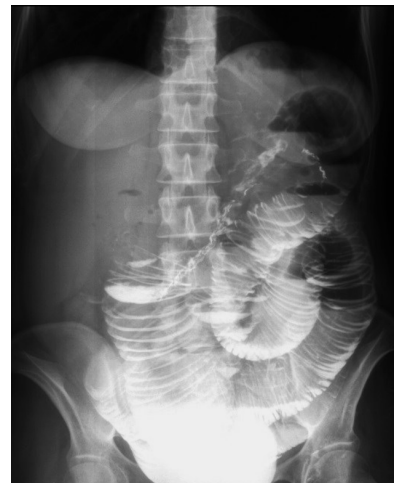


Рис. 4. Зондовая энтерография: III стадия СКН



Рис. 5. УЗИ брюшной полости: III стадия СКН

В план обследования больных с нарушением ЖКТ необходимо также включать компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства для исключения дополнительной острой патологии, такой как: абсцессы, перфорации полого органа и др., которые привели бы

Неразрешенная кишечная недостаточность способна приводить к фатальным последствиям. Нарастающая внутрибрюшная гипертензия свыше 20 мм рт. ст. прогрессирование полиорганной недостаточности, вплоть до развития шока, требуют принятия незамедлительного решения о проведении экстренного оперативного вмешательства для спасения жизни пациента. В данном случае проведение диагностических исследований неоправданно и даже опасно. Исходя из клинических проявлений: тяжелой кишечной недостаточности, развития синдрома внутрибрюшной гипертензии, прогрессирования полиорганной недостаточности, в совокупности с подозрением на острую патологию органов брюшной полости (мезентериальный тромбоз, тяжелое внутрибрюшное кровотечение, перфорация, некроз кишки и т.д.), — выставляются показания к оперативному вмешательству по жизненным показаниям. Основ-

Лечение

Правильное определение стадии синдрома кишечной недостаточности необходимо для выбора адекватной тактики интенсивной терапии в каждом конкретном случае. Тактика ведения больных зависит от степени повреждения функции кишечника (рис. 6).

Первая стадия — риск развития дисфункции или нарушения ЖКТ. На этой стадии не происходит значительного нарушения моторно-эвакуаторной, всасывательной и переваривающей функций кишки, имеет место лишь приходящее нарушение моторики (парез кишечника). Следовательно, для данной категории больных показано раннее энтеральное питание. Энтеральное поступление питательных веществ стимулирует энтероциты, активизирует моторику кишки, стабилизирует работу кишечного барьера, предотвращает атрофию слизистой кишечника и способствует восстановлению структур кишечника, а также нормального микробиоценоза. Применение стратегии раннего энтераль-

Необходимо также поддержание нормальных показателей гомеостаза. Коррекция гиповолемии, дефицита электролитов — важная задача в терапии этой категории больных. Препараты, тормозящие моторику кишечника (опиоидные анальгетики, катехоламины и др.), следует, по возможности, исключить.

Вторая стадия кишечной недостаточности — дисфункция желудочно-кишечного тракта. На данной стадии необходимо обеспечить полностью все потребности организма в питательных веществах с помощью энтерального питания, так как обычное кормление невозможно вследствие частичного нарушения переваривающей и всасывательной функций. При этом необходим тщательный мониторинг усвояемости питания, наличия или отсутствия гастростаза, его объем. В случае выраженного гастростаза может быть эффективной установка двухпросветного зонда для декомпрессии желудка и одновременного введения питательных смесей в кишку. Парентеральное питание, согласно последним рекомендациям ESPEN

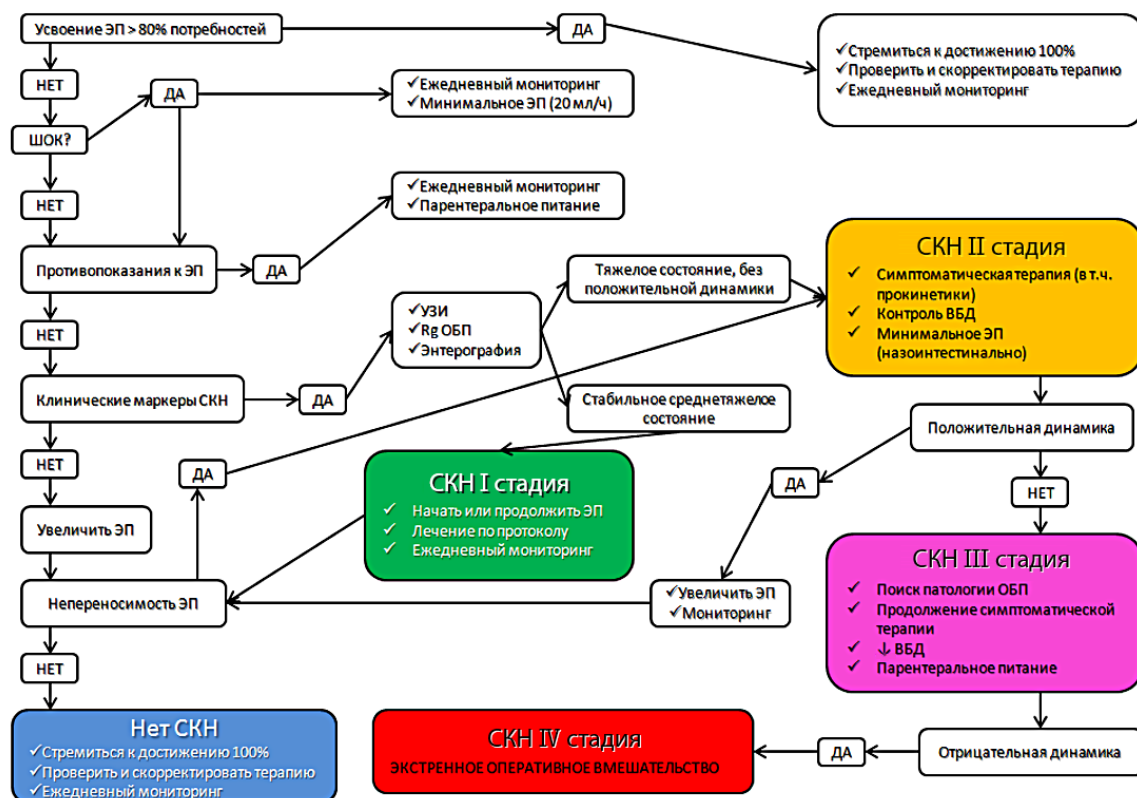


Рис. 6. Тактика ведения больных

(2019 г.), целесообразно начинать у больных с 3–4-х суток в случае, если к этому моменту не удастся обеспечить как минимум 50% от расчетной потребности для данного пациента [7]. Безопасность применения парентерального питания в качестве единственного источника нутритивной поддержки до сих пор является дискуссионной. Однозначно доказано, что длительное парентеральное питание приводит к атрофии слизистой оболочки ЖКТ, отмечается падение нейтрофильных и лимфоцитарных функций. Кроме того, в недавних работах по изучению влияния системной воспалительной реакции на состояние микробиоты кишечника показано, что внутривенное введение парентерального питания приводит к нарушению кишечного барьера, гибели нормальной микрофлоры кишки [8].

Совместно с энтеральной терапией на данной стадии необходимо применение прокинетики, а также продленной эпидуральной аналгезии. В настоящее время специалисты располагают широким спектром препаратов для лечения моторно-эвакуаторных расстройств, возникающих при различных патологических состояниях желудочно-кишечного тракта.

Существуют различные классы прокинетики, механизмы действия которых реализуются на уровне рецепторов гладких мышц ЖКТ и энтеральной нервной системы (ЭНС). В клинической практике в основном используются метоклопрамид, домперидон, эритромицин.

Метоклопрамид (реглан, церукал) — прокинетик первого поколения, обладает ярко выраженным свойством усиливать моторику желудка и кишечника за счет двойного механизма прокинетического действия.

Первый механизм связан со стимуляцией серотониновых 5-HT_4 -рецепторов. 5-HT_4 -рецепторы, как известно, локализованы на холинергических интернейронах миентерального сплетения. Активация 5-HT_4 -рецепторов приводит к стимуляции высвобождения ацетилхолина из энтеральных холинергических нейронов и усилению моторики.

Второй механизм связан с блокадой допаминовых периферических D_2 -рецепторов, расположенных в стенке желудка и кишечника. Метоклопрамид усиливает сокращения мышц желудка и тонкого кишечника, повышает антродуоденальную координацию, ускоряет эвакуацию из желудка и транзит содержимого по тонкой кишке.

Домперидон (мотилиум) — прокинетик второго поколения, появился в клинической практике гораздо позже метоклопрамида.

Домперидон является высоко-селективным блокаторм периферических D_2 -рецепторов, блокируя ингибиторный эффект дофамина на моторику, приводит к стимуляции сокращений гладких мышц желудка и кишечника.

Эритромицин — первый антибиотик из группы макролидов, введен в клиническую практику в 1952 г. Несколько позднее был определен прокинетический эффект этого препарата. Было установлено, что антибиотик эритромицин имитирует эффекты мотилина (энтерохромаффинного гормона, инициирующего голодную моторику). По степени изученности эритромицин относится к прокинетикам с доказанным эффектом.

Третья стадия синдрома кишечной недостаточности — повреждение желудочно-кишечного тракта. Начало либо возобновление энтерального питания на данной стадии СКН может лишь усугубить повреждение кишечной стенки, внутрибрюшную гипертензию вследствие полной потери всасывательной и переваривающей функций. Именно поэтому при третьей стадии синдрома кишечной недостаточности необходимо проведение комплекса лечебных мероприятий, предшествующих началу питания — энтеральной терапии. Данный комплекс способствует восстановлению функции энтероцитов, кишечного барьера и восстанавливает переваривающую и всасывательную функции кишки.

Первым этапом производится декомпрессия желудка либо тонкой кишки. Следующим обязательным этапом является проведение кишечного лаважа. Кишечный лаваж проводится глюкозо-электролитными растворами, идентичными химусу [1], в объеме 2,5–3,0 л за сутки. После введения каждые 500 мл оценивается объем кишечного отделяемого. Если сброс из кишки составляет менее половины введенного (менее 250 мл) — делается вывод о частичном восстановлении всасывательной функции и возможности перехода на следующий этап энтеральной терапии.

В последние годы наметился новый подход, рассматривающий некоторые нутриенты не только как питательные субстраты, но и как фармакологические агенты, активно действующие на структуры и функции желудочно-кишечного тракта с целью устранения нарушений моторной активности тон-

кой кишки, предупреждения бактериальной транслокации, а также снижения воспалительной реакции в кишечной стенке.

К наиболее известным фармако-нутриентам относят глутамин, аргинин, полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты и короткоцепочечные жирные кислоты.

В настоящее время для устранения проявлений СКН широко применяется фармаконутриентная смесь для энтерального питания «Интестамин», содержащая глутамин, трибутирин и антиоксиданты. Показано, что у больных, перенесших оперативные вмешательства на органах брюшной полости, раннее введение этой смеси способствует восстановлению органной дисфункции желудка и кишечника. В дополнение к проводимой терапии в комплекс лечебных мероприятий необходимо включать прокинетику и продленную эпидуральную аналгезию.

На каждом этапе энтеральной терапии в качестве скрининга целесообразно УЗ-мониторинг состояния ЖКТ. Эффективность энтеральной терапии оценивается по клиническим данным (появление перистальтики, отхождение газов, снижение уровня ВБД, уменьшение субъективных ощущений вздутия живота и т.д.), а также по улучшению ультразвуковой картины (уменьшение диаметра кишки, появление перистальтических движений, уменьшение количества свободной жидкости в брюшной полости, улучшение кровотока в кишечной стенке).

После восстановления моторики, всасывательной и переваривающей функции кишки, после успешного применения фармако-нутриентного препарата «Интестамин», можно начинать энтеральное питание небольшими объемами полисубстратных сбалансированных питательных смесей с оценкой усвояемости. На данном этапе применяется тактика ведения больных со второй стадией СКН, так как благодаря успешно проведенной энтеральной терапии, большинство больных переходит в эту группу.

Четвертая стадия синдрома кишечной недостаточности — повреждение желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся тяжелой полиорганной недостаточностью. Наличие четвертой стадии кишечной недостаточности требует выполнения экстренного оперативного вмешательства по жизненным показаниям. Все лечебные мероприятия на данной стадии направлены на коррекцию полиорганной недостаточности и являются посиндромной мультимодаль-

ной терапией. Энтеральная терапия на этом этапе не проводится. После выполнения оперативного вмешательства, в случае его благоприятного исхода, пациенты переходят в группу третьей стадии. Терапия кишечной недостаточности проводится согласно плану энтеральной терапии, описанной ранее.

Заключение

Развитие синдрома кишечной недостаточности наблюдается более чем у половины всех пациентов отделения интенсивной терапии и является одной из самых распространенных проблем в отделении реанимации. Правильная диагностическая концепция с применением простых, но информативных методов инструментальной диагностики, понимание патофизиологических процессов, происходящих на каждой стадии синдрома кишечной недостаточности, обеспечивает выбор правильной стратегии интенсивной терапии, максимально быстрое восстановление функции ЖКТ. Адекватная диагностика и правильно выбранная тактика энтеральной терапии больных с синдромом кишечной недостаточности — один из зна-

чимых элементов успеха ведения больных в критическом состоянии в отделении реанимации.

Литература

1. Попова Т.С. Синдром кишечной недостаточности в хирургии / Попова Т.С., Тамазашвили Т.Ш., Шестопалов А.Е. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.
2. Ермолов А.С. и др. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике). М.: МедЭкспертПресс, 2005. — Т. 460. — С. 112.
3. Reintam A. et al. Gastrointestinal failure in intensive care: a retrospective clinical study in three different intensive care units in Germany and Estonia // BMC gastroenterology. — 2006. — Т. 6. — № 1. — Р. 19.
4. Ларичев С.Е., Бабкова И.В., Мишукова Л.Б. Комплексная ультразвуковая диагностика формы острой тонкокишечной непроходимости: Метод. рекомендации. — М.: Весь мир, 2002. — 19 с.
5. Парентеральное и энтеральное питание: Национальное руководство / Под ред. М.Ш. Хубу-
6. Reintam A. et al. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study // Critical Care. — 2008. — Т. 12. — № 4. — Р. R90.
7. Singer P. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // Clinical nutrition. — 2019. — Т. 38. — № 1. — Р. 48–79.
8. The 2016 ESPEN Arvid Wretling lecture: The gut in stress / Stephen A. McClave, Cynthia C. Lowen, Robert G. Martindale // Clinical Nutrition. — 2018. — V. 37. — Р. 19–36.
9. Andrzejewska M., Grzymiński M. The role of intestinal ultrasound in diagnostics of bowel diseases // Prz. Gastroenterol. — 2018. — 13 (1). — Р. 1–5.
10. Ashraf F. Hefny, Peter Corr, Fikri M. Abu-Zidan. The role of ultrasound in the management of intestinal obstruction // J. Emerg. Trauma Shock. — 2012, Jan-Mar. — 5 (1). — Р. 84–86.

Сведения об авторах:

Мачулина Ирина Александровна — заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии, врач-анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»

Шестопалов Александр Ефимович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, начальник отделения реанимации и интенсивной терапии, начальник Центра анестезиологии и реанимации, главный анестезиолог Главного военного клинического госпиталя им Н.Н. Бурденко; профессор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры анестезиологии и неотложной медицины РМАНПО

Петрова Марина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»

———— * —————

Лабораторные особенности течения хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделированной микрогравитации

Панченков Д.Н.¹, Баранов М.В.², Зайратьянц О.В.¹, Астахов Д.А.¹, Лискевич С.Е.¹,
Лискевич Р.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение Научно-исследовательский институт космической медицины «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

Резюме. Для разработки актуальных схем оказания медицинской помощи членам экипажей длительных космических полетов назрела необходимость изучить течение патологических процессов в условиях невесомости. Целью экспериментальной работы, выполненной на самцах беспородных крыс, было определение возможных отличий в течении хирургической инфекции мягких тканей в условиях воспроизведения эффектов микрогравитации от течения указанной патологии в обычных наземных условиях. Сравнивались результаты анализа лабораторных показателей основных и контрольных групп животных. Отмечено более быстрое развитие, более тяжелое и затяжное течение хирургической инфекции мягких тканей в условиях моделирования эффектов микрогравитации.

Ключевые слова: хирургическая инфекция мягких тканей, невесомость, микрогравитация, экспериментальное исследование.

Laboratory peculiarities of surgical infection of soft tissues in a simulated microgravity

Panchenkov D.N.¹, Baranov M.V.², Zayrat'yants O.V.¹, Astahov D.A.¹, Liskevich S.E.¹,
Liskevich R.V.¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal State Institution Research Institute of Space Medicine «Federal Research and Clinical Center of specialized medical care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency», Moscow, Russia

Abstract. In order to develop schemes for providing medical assistance to crew members of long space flights, the need has arisen to study the course of pathological sagging in zero gravity. The aim of the experimental work performed on male outbred rats was to determine possible differences during a surgical infection of soft tissues under conditions of reproducing the effects of microgravity from the course of this pathology under ordinary conditions. The results of the analysis of laboratory parameters of the main and control groups of animals were compared. A more rapid development, a more severe and protracted course of a surgical infection of soft tissues was noted under conditions of modeling the effects of microgravity.

Key words: surgical infection of soft tissues, microgravity, null-gravity, experimental investigation.

Введение

Больше полувека прошло с первого полета человека в космос и начала космической эры. Пилотируемые миссии за пределы Земли всегда были сопряжены с рисками развития внештатных ситуаций, не исключая случаи перехода адаптивных реакций организма за пределы земной нормы, которые в совокупности с воздействиями различных неблагоприятных факторов могли привести к развитию определен-

ных патологических состояний у космонавтов. В истории полетов на орбиту Земли уже были зарегистрированы случаи, когда членам экипажей космических кораблей требовалась медицинская помощь в связи с развитием хирургических заболеваний [1].

В ближайшее десятилетие ведущие космические агентства планируют воплотить в жизнь проекты полетов к Луне и Марсу [2–4]. Под влиянием микрогравитации в орга-

низме запускаются процессы функциональной и структурной перестройки, затрагивающие большую часть органов и систем. Многие из этих процессов угнетают активность системы иммунитета, что, в свою очередь, приводит к снижению сопротивляемости организма патологическим воздействиям. Условия неорбитальных полетов характеризуются беспрецедентной автономностью и увеличенной продолжительностью. Несмотря

на неизменную совокупность воздействия неблагоприятных факторов космического пространства, во время перспективных экспедиций к спутникам и планетам пролонгированное влияние этих факторов будет приводить к усилению отрицательных эффектов на организм космонавтов, изменению реактивности и характера течения патологий [5, 6]. Принимая во внимание тот факт, что травматические повреждения нередко приводят к инфицированию мягких тканей, требующему оказания хирургического пособия, для разработки актуальных схем оказания медицинской помощи членам экипажей длительных космических полетов необходимо изучить особенности течения хирургической инфекции мягких тканей (ХИМТ) в условиях невесомости.

Цель и задачи исследования

Воспроизвести хирургическую инфекцию мягких тканей и изучить лабораторные особенности течения данного заболевания под влиянием эффектов моделированной микрогравитации.

Материалы и методы

Изучение патологии в условиях космического полета сопряжено с рядом известных трудностей. Накопленные знания в области космической патофизиологии включают арсенал лабораторных моделей, позволяющих воспроизвести основные эффекты воздействия невесомости на Земле. Проведение экспериментальных работ по изучению патологий с участием человека невозможно. Одним из наиболее часто применяемых методов наземного моделирования эффектов микрогравитации на животных является антиортостатическое вывешивание задних конечностей (модель антиортостатической гипокинезии — АНОГ) [7, 8]. Этот метод позволяет включать в эксперимент различные виды животных, воспроизводит изменение нагрузки на опорно-двигательный аппарат, гипокинезию, перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении, что, в свою очередь, запускает цепочку приспособительных реакций, подобных аналогичным изменениям, протекающим во время космического полета.

Для моделирования антиортостатической гипокинезии использовался специальный стенд, позволяющий увеличить кровенаполнение переднего отдела туловища и головы, свести к минимуму ограничения подвижности животного, добиться снятия весо-

вой нагрузки на задние конечности и уменьшения весовой нагрузки передних конечностей. Стенд представлял собой специальную клетку в форме куба размерами 40 × 40 см, стенки которой были выполнены из прозрачного полимера. Пол стенда был выполнен из ячеистого материала для удобного ухода за животным и удаления продуктов жизнедеятельности. Сверху была размещена специальная штанга с муфтой, к которой крепилась система подъема задних конечностей. Вся конструкция была спроектирована таким образом, чтобы система крепления могла беспрепятственно перемещаться в горизонтальной плоскости, не ограничивая движения животного. Животное фиксировалось за хвост к системе вывешивания с использованием специального ортопедического пластира на губчатой основе. Использование этого материала позволяло добиться эффективной фиксации при минимальном давлении на ткани хвоста, не приводящем к ишемическим изменениям дистальных отделов. Указанный способ подвешивания животного создавал условия для перемещения жидких сред в направлении головного конца туловища и частичной разгрузки передних конечностей. Сохраняющийся контакт передних конечностей с опорой позволял животным беспрепятственно передвигаться по клетке, сохранять неограниченный доступ к еде и воде и благоприятно влиял на эмоциональное состояние, позволяя снизить агрессивность

и беспокойство, характерное для начальных этапов экспериментов с гипокинезией (рис. 1).

Эксперимент выполняли на 100 самцах белых беспородных крыс массой 220–330 г. Животные были разделены на 4 группы: 0 группа — группа из 10 животных виварийного контроля; экспериментальные группы по 30 животных: I — группа антиортостатической гипокинезии (АНОГ), II — группа хирургической инфекции мягких тканей, III — сочетание АНОГ и хирургической инфекции мягких тканей. Эффекты АНОГ моделировали в течение 14 суток. Изучение различных этапов развития воспаления и ХИМТ продиктовало дополнительное деление экспериментальных групп на подгруппы: через 2 ч от начала нанесения раны (процессы альтерации и начала экссудации), через 3 и 7 суток от начала воспроизведения ХИМТ (процессы экссудации и пролиферации) (табл. 1).

Моделирование ран проводилось под эфирным наркозом. Гнойная рана воспроизводилась в межлопаточной области на границе передней и средней трети туловища. В асептических условиях иссекался округлый участок кожи и жировой клетчатки размером 1,5 × 1,5 см. Жажимом Кохера проводилось дополнительное механическое повреждение тканей. В сформированную рану вносился стерильный марлевый тупфер с 1 млрд тел суточной культуры *Staphylococcus aureus*, накладывались адаптационные обвивные швы (рис. 2). Через 48 ч отмечались признаки сформированной гнойной раны, удаляли швы



Рис. 1. Экспериментальный стенд для моделирования антиортостатической гипокинезии

Таблица 1. Распределение животных по экспериментальным группам

Номер группы	Название группы, число животных	Название подгруппы, число животных
0		Группа виварийного контроля, $n = 10$
I	Группа антиортостатической гипокинезии, $n = 30$	I.1 — 14 суток и 2 ч антиортостатического вывешивания, $n = 10$
		I.2 — 17 суток моделирования эффектов микрогравитации, $n = 10$
		I.3 — 21 сутки АНОГ, $n = 10$
II	Группа хирургической инфекции мягких тканей, $n = 30$	II.1 — 2 ч от момента нанесения раны, $n = 10$
		II.2 — 3 суток от начала формирования раны, $n = 10$
		II.3 — 7 суток моделирования раны мягких тканей, $n = 10$
III	Группа сочетания АНОГ и ХИМТ, $n = 30$	III.1 — 14 суток АНОГ, нанесение раны и еще 2 ч в исходных условиях эксперимента, $n = 10$
		III.2 — 14 суток АНОГ, нанесение раны и еще 3 суток в исходных условиях эксперимента, $n = 10$
		III.3 — 14 суток АНОГ, нанесение раны и еще 7 суток в исходных условиях эксперимента, $n = 10$

и тупфер, накладывали асептическую повязку. Всех животных выводили из эксперимента путем быстрого внутрисердечного введения 2 ммоль/кг раствора хлорида калия (в условиях общей анестезии).

Взятие образцов крови осуществлялось из хвостовой вены одноразовыми шприцами с гепарином. Полученные образцы анализировались на гематологическом анализаторе CELL-DYN Ruby производства фирмы Abbott (США). Дополнительно проводилась окраска мазков периферической крови по Романовскому—Гимзе с последующей микроскопией стекол в световом микроскопе фирмы Olympus (Япония) и ручным подсчетом лейкоцитарной формулы. Полученные показатели лейкоцитарной формулы периферической крови использовали для вычисления интегральных показателей лейкоцитограммы (индекса сдвига лейкоцитов крови и лимфоцитарного индекса) [9, 10].

В связи с асимметричным распределением и малым объемом выборок, для определения статистически значимых различий числовых значений параметров использовали критерий Крускала—Уоллиса. Далее проводили стягивающие межгрупповые сравнения методом Данна—Бонферрони для большого числа групп разного объема.

Содержание животных и манипуляции проводились в соответствии с требованиями этического обращения с позвоночными лабораторными животными [11].

Результаты

Из всего спектра возможных лабораторных показателей в качестве исследуемых были выбраны параметры, изменение уровня которых позволяет оценить реакцию организма на развитие гнойного воспаления: уровень лейкоцитов периферической крови и интегральные показатели лейкоцитограммы

(индекс сдвига лейкоцитов крови и лимфоцитарный индекс).

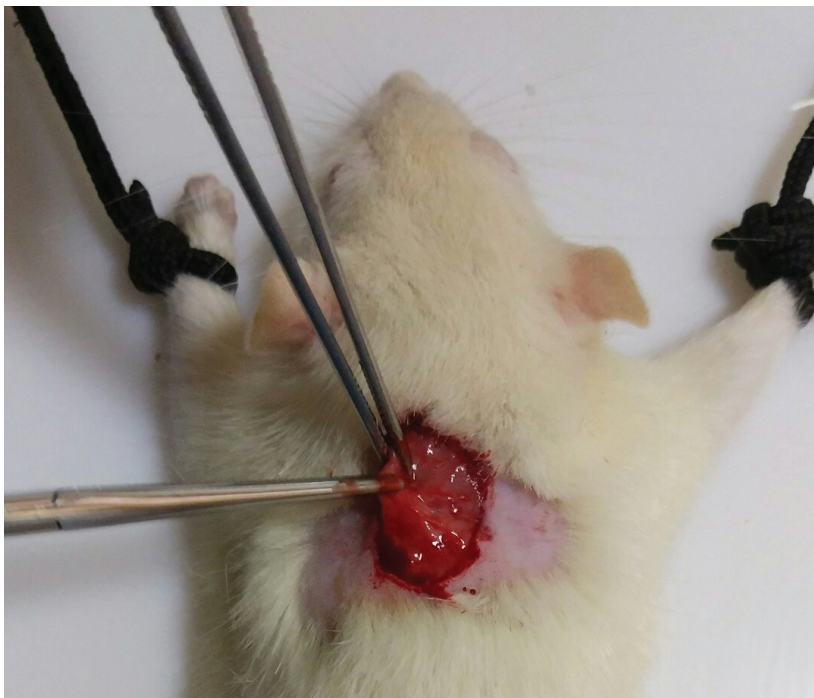
Полученные числовые значения ложились в основу вычислений критерия Крускала—Уоллиса, который в последующем сравнивали с критическим значением хи-квадрата Пирсона. Вычисленное значение критерия оказалось больше критического по всем параметрам, что позволило сделать вывод о статистически значимом различии исследуемых групп с уровнем $\alpha = 0,001$. Для уточнения характера различий проводилось множественное сравнение выборок по методу Данна.

Увеличение уровня лейкоцитов периферической крови наблюдалось в группах моделирования хирургической инфекции мягких тканей, начиная с 3-го дня воспроизведения заболевания (рис. 3). Статистической значимости прирост этого показателя достиг в группе изолированного недельного моделирования ХИМТ ($16,94 (14,38; 19,04) \times 10^9/\text{л}$), моделирования ХИМТ в условиях АНОГ на 3-и сутки ($21 (18,8; 23,8) \times 10^9/\text{л}$) и через 7 суток ($24,65 (20,05; 28,45) \times 10^9/\text{л}$) воспроизведения заболевания.

Статистически значимое увеличение индекса сдвига лейкоцитов крови прослеживалось в группах с воспроизведением модельного заболевания, начиная с 3-х суток, в сравнении с группой контроля:

- изолированное воспроизведение ХИМТ:
 - через 3 сут — $12,31 (9,87; 13,76)$;
 - через 7 сут — $10,27 (9,65; 12,51)$;
- сочетание ХИМТ с АНОГ:
 - через 3 сут — $7,54 (5,40; 10,6)$;
 - через 7 сут — $11,72 (9,35; 13,16)$.

Статистически значимое уменьшение показателя лимфоцитарного индекса выявлено в первые 3 суток воспроизведения ХИМТ в условиях АНОГ. Через 2 ч от момента нанесения раны уровень показателя составил $0,65 (0,59; 0,8)$, через

**Рис. 2.** Моделирование гнойной раны мягких тканей

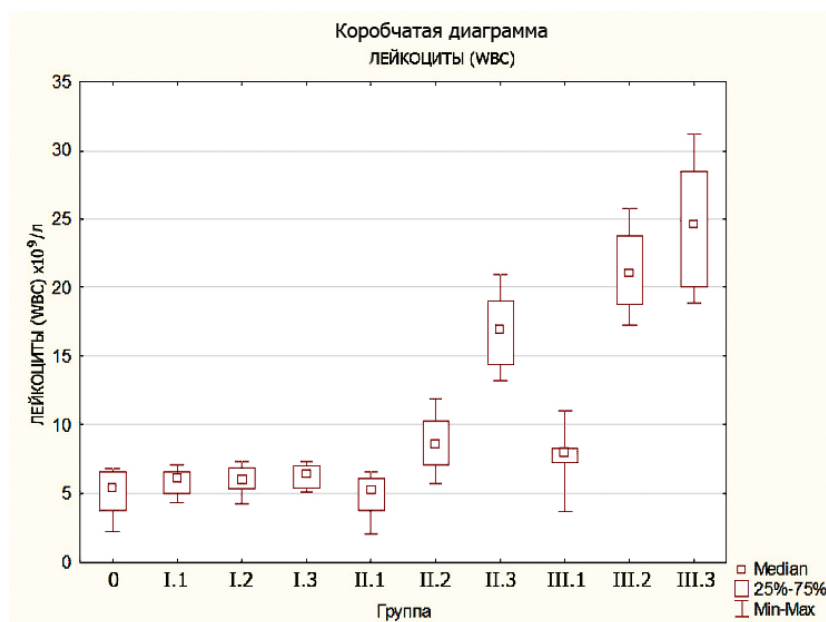


Рис. 3. Квартильная диаграмма переменной «Уровень лейкоцитов периферической крови»

3 суток — 0,9 (0,72; 1,19) в сравнении с величиной лимфоцитарного индекса с соответствующими подгруппами изолированного воспроизведения АНОГ, где величина показателя через 14 суток и дополнительные 2 ч антиортостаза составила 1,49 (1,18; 2,54), через 17 суток — 1,97 (1,82; 2,8), и группой виварийного контроля, уровень показателя в которой был 1,83 (1,53; 2,39).

Выводы

Изучение количества лейкоцитов периферической крови позволяет оценить ответную реакцию организма на развитие хирургической инфекции мягких тканей. Выраженность изменения этого показателя имеет прямую связь с тяжестью течения заболевания. Динамика колебаний уровня этого показателя в исследуемых группах позволяет констатировать более быстрое развитие и более тяжелое течение исследуемого заболевания в условиях моделирования эффектов невесомости.

При помощи оценки изменения показателей интегральных индексов лейкограммы можно охарактеризовать функциональное состояние специфического и неспецифического звена системы иммунитета. Так, динамика роста уровня индекса сдвига лейкоцитов крови свидетельствует о пролонги-

рованном переходе лейкоцитарной фазы воспаления в макрофагическую в группе сочетания ХИМТ с АНОГ, что позволяет сделать вывод о более длительном и прогностически неблагоприятном течении патологии в условиях моделирования эффектов микрогравитации. Изучение уровня лимфоцитарного индекса определило интенсификацию гуморальных реакций иммунного ответа на начальном этапе развития хирургической инфекции мягких тканей в условиях антиортостатического вывешивания животных в сравнении с развитием патологии в стандартных условиях вивария.

Информация о конфликте интересов. У авторов отсутствует конфликт интересов, связанный с рукописью.

Соответствие нормам этики. Протокол исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных и был одобрен Межвузовским комитетом по этике (г. Москва, пер. Гагаринский, д. 37, протокол № 05-16 от 26.05.2016 г.).

Литература

1. Гончаров И.Б., Ковачевич И.В., Жерनावков А.Ф. Анализ заболеваемости в космическом полете // Космическая биология

и медицина. — 2001. — № 4. — С. 145–164.

2. Ларина И.М., Вериге В.В. Обмен кальция и марсианская экспедиция: новые проблемы // Физиология человека. — 2003. — 29 (4). — С. 91–97.
3. Thirsk R., Kuipers A., Mukai C. et al. The space-flight environment: the International Space Station and beyond // Canadian Med. Association J. — 2009. — 180. — P. 1216–1220.
4. Grimm D. Guest Edited Collection: Gravitational biology and space medicine // Sci. Rep. — 2019 Oct. 8. — 9 (1). — 14399.
5. Панченков Д.Н., Астахов Д.А., Алиханов Р.Б. и др. Моделирование как подход к изучению хирургической патологии в условиях невесомости // Клиническая практика. — 2011 (3). — С. 78–84.
6. Астахов Д.А., Панченков Д.Н., Лискевич Р.В. и др. Особенности течения хирургических заболеваний в условиях моделированной микрогравитации // Медицина экстремальных ситуаций. — 2016. — 1 (55). — С. 90–98.
7. Михайлов В.М., Алексеева В.П., Кузьмин М.П. и др. Антиортостатическая гипокинезия как приближенная модель невесомости // Космическая биология и авиакосмическая медицина. — 1979 (1). — С. 23–28.
8. Ильин Е.А., Новиков В.Е. Стенд для моделирования физиологических эффектов невесомости в лабораторных экспериментах с крысами // Космическая биология и авиакосмическая медицина. — 1980. — 14 (3). — С. 79–80.
9. Яблучанский Н.И., Пилипенко В.А., Кондратенко П.Г. Индекс сдвига лейкоцитов крови как маркер реактивности организма при остром воспалении // Лабораторное дело. — 1983. — 1. — С. 60–61.
10. Капитаненко А.М., Дочкин И.И. Клинический анализ лабораторных исследований. — М.: Воениздат, 1988.
11. Council of Europe. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). — Council of Europe: Strassbourg, 1986.

Сведения об авторах:

Панченков Дмитрий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Баранов Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицине НИИ космической медицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Астахов Дмитрий Анатольевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Лискевич Светлана Евгеньевна — клинический ординатор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Лискевич Роман Витальевич — младший научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

———— * ————

Современный взгляд на роль гепатопротекторов в лечении неалкогольной жировой болезни печени

Попова Т.С.¹, Тропская Н.С.¹, Шестопалов А.Е.^{2,3}, Кислякова Е.А.¹,
Кислицына О.С.¹, Ботин А.С.¹, Петрова М.В.³

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Резюме. В обзоре изложены подходы к метаболическому лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с использованием современных гепатопротекторов. Рассмотрены основные группы гепатопротекторов, предполагаемые механизмы их действия, а также спектр показаний и возможность использования на отечественном рынке лекарственных препаратов с целью эффективного лечения НАЖБП.

По мнению большинства зарубежных и отечественных авторов, гепатопротекторы повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, увеличивают ее детоксикационную функцию, усиливают процессы регенерации и нормализации функциональной активности, а также устраняют клеточные повреждения и воспалительную реакцию, способствуя замедлению прогрессирования заболевания.

Приведенные данные соответствуют рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (2016), Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2016).

Ключевые слова: гепатопротекторы, неалкогольная жировая болезнь печени, эссенциальные фосфолипиды, флавоноиды, урсодезоксихолевая кислота, антиоксиданты.

The modern point of view on the role of hepatoprotectors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Popova T.S.¹, Tropkaya N.S.¹, Shestopalov A.E.^{2,3}, Kislyakova E.A.¹,
Kislitsyna O.S.¹, Botin A.S.¹, Petrova M.V.³

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow, Russia

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Summary. The review describes approaches to metabolic treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), including the use of modern hepatoprotectors.

The main groups of hepatoprotectors, the proposed mechanisms of their action, as well as the range of indications and the possibility of using drugs in the domestic market for the effective treatment of NAFLD are considered.

According to most foreign and domestic authors, hepatoprotectors increase the resistance of the liver to pathological agents, increase its detoxification function, enhance the processes of regeneration and normalization of functional activity, as well as eliminate cell damage and inflammatory reaction, contributing to slowing the progression of the disease.

These data correspond to the recommendations of the European Association for the study of liver disease (2016), the Russian Society for the study of the liver and the Russian Gastroenterological Association (2016).

Key words: hepatoprotectors, nonalcoholic fatty liver disease, essential phospholipids, flavonoids, ursodeoxycholic acid, antioxidants.

Введение

В течение последних 20 лет в мире прослеживается четкая тенденция к росту числа хронических заболеваний печени различной этиологии, обусловленная вирусами, алкоголем, метаболическими

нарушениями и гепатотоксичными препаратами.

Несмотря на стремительный прогресс в диагностике и лечении заболеваний печени, применение современных высокоэффективных препаратов, способных достоверно

уменьшить летальность у данного контингента больных, добиться хороших результатов не всегда удается. В связи с этим снижение распространенности заболевания и улучшение исходов комплексных терапевтических мероприятий

остаётся глобальной медико-социальной и экономической проблемой [1–3].

Среди хронических заболеваний печени (ХЗП), по результатам многих эпидемиологических наблюдений, метаболические заболевания печени имеют возрастающую распространённость и часто становятся причиной развития фиброза и цирроза печени.

Ведущие специалисты-гастроэнтерологи считают, что в последнее время заболевание НАЖБП приобретает характер эпидемии, в связи с чем становится чрезвычайно важным решение вопроса о поиске средств патогенетически обоснованного эффективного лечения [4, 5].

В современной клинической практике принято выделять три основные клинико-морфологические формы неалкогольной жировой болезни печени.

1. Стеатоз печени.

2. Неалкогольный стеатогепатит (без фиброза или с фиброзом печени).

3. Цирроз печени.

До 80–90% пациентов с НАЖБП имеют изолированный стеатоз печени, отличающийся преимущественно доброкачественным течением, не влияющим на показатели смертности в популяции. Тем не менее примерно у 10–30% пациентов развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), прогрессирующая форма НАЖБП, ассоциированная с гепатоцеллюлярным повреждением и воспалением. У 25–40% пациентов с НАСГ впоследствии развивается фиброз печени, постепенно ведущий к циррозу органа в 20–30% случаев [6, 7]. Фиброз печени является независимым информативным фактором выживаемости пациентов с НАЖБП. Так, у лиц с многолетним фиброзом печени показатель летальности значительно выше, чем у лиц с менее выраженным фиброзом. Важно отметить, что развитие цирроза печени в исходе НАСГ связано с негативным долгосрочным прогнозом для пациента. Так, 10-летняя смертность у пациентов с циррозом печени стадии А по Чайлду—Пью достигает 20%. Более того, у пациентов с циррозом печени, ассоциированным с НАСГ, отмечается высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы с частотой 2,6% в год [8–11].

В 1988 г. Day и соавт. предложили для описания патогенеза НАЖБП теорию «двух ударов», которая не потеряла своей актуальности вплоть до сегодняшнего дня. Эта модель описывает последовательность этапов формирования

стеатоза печени с последующей трансформацией в стеатогепатит и фиброз. Гипотеза «двух ударов» заключается в том, что нарушение обмена свободных жирных кислот (СЖК) приводит к формированию стеатоза печени, который ассоциирован с целым рядом механизмов клеточной адаптации, а также нарушением процессов сигнальной трансдукции, делая гепатоцит уязвимым для второго удара. В качестве второго удара рассматривается инициация воспаления, приводящая к некрозу гепатоцитов, что в ряде случаев активизирует процессы фиброгенеза, приводящие к развитию цирроза печени [12].

На сегодняшний день в России отсутствуют общепринятые стандарты терапии НАЖБП, в связи с чем при выборе препаратов необходимо учитывать этиологию заболевания и ведущие патогенетические механизмы повреждения гепатоцитов.

Влияние на патогенетические механизмы НАЖБП осуществляется путем применения препаратов, обладающих гепатотропным действием, способствующим восстановлению функции печени при различных повреждениях и замедляющих при этом прогрессирование заболевания [13–15].

В настоящее время в отношении их наиболее часто употребляется термин «гепатопротекторы».

Общепринятой классификации гепатопротекторов не существует. В практической деятельности чаще всего используют классификацию по химической структуре, происхождению и выделяют несколько групп препаратов с различными механизмами действия на метаболические процессы.

Наиболее изученными представителями гепатопротекторов являются:

- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ);
- препараты, содержащие флавоноиды (силлимарин);
- урсодезоксихолевая кислоты (УДХК);
- органопрпараты животного происхождения (прогепар);
- антиоксиданты (альфа-липоевая кислота);
- аминокислоты и их производные (адemetионин).

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)

Субстанция ЭФЛ впервые была получена профессором Айкерманом в 1939 г. при разделении фосфатидов, содержащихся в бобах сои. На основе ЭФЛ был создан препарат эссенциале, известный в Германии с 1951 года. В 1976 г. эс-

сенциале был впервые зарегистрирован в СССР [16].

Эссенциальные фосфолипиды являются основными элементами структуры оболочки клеток и клеточных органелл. При болезнях печени любой этиологии всегда присутствует повреждение оболочек печеночных клеток и их органелл, которое приводит к нарушениям активности связанных с ними ферментов и систем рецепторов, ухудшению функциональной активности печеночных клеток и снижению способности к регенерации [17].

Фосфолипиды, входящие в состав препаратов, соответствуют по своей химической структуре эндогенным фосфолипидам, но превосходят эндогенные фосфолипиды по активности за счет более высокого содержания в них полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК эссенциальных). Встраивание этих высокоэнергетических молекул в поврежденные участки клеточных мембран гепатоцитов восстанавливает целостность печеночных клеток, способствует их регенерации.

Фосфолипиды регулируют метаболизм липопротеинов, перенося нейтральные жиры и холестерин к местам окисления, главным образом это происходит за счет повышения способности липопротеинов высокой плотности связываться с холестерином. Таким образом, оказывается нормализующее действие на метаболизм липидов и белков; на дезинтоксикационную функцию печени; на восстановление и сохранение клеточной структуры печени и фосфолипидозависимых ферментных систем, что в конечном итоге препятствует формированию соединительной ткани в печени [18, 19, 20].

На основании накопленных клинических и экспериментальных данных выделяют следующие функции и свойства ЭФЛ:

- ЭФЛ формируют липидный бислой клеточных мембран, определяя такие свойства мембран, как текучесть и гибкость, обеспечивая тем самым проницаемость и барьерные функции клеточных мембран;
- ЭФЛ способны напрямую встраиваться в структуру клеточных мембран, замещая дефекты клеточных мембран;
- ЭФЛ обладают антиоксидантным действием (способны блокировать свободные радикалы путем разрыва двойных связей);
- ЭФЛ участвуют в нормализации липидного профиля: снижении уровня холестерина, триглицеридов, повышении липопротеидов

высокой плотности, уменьшении жировой инфильтрации гепатоцитов.

Для понимания механизма защитного действия эссенциальных фосфолипидов следует напомнить, что все клеточные мембраны имеют достаточно типичное строение и примерно на 75% (мембрана митохондрий — на 92%) состоят из фосфолипидов. Помимо структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, в делении и дифференцировке клеток, стимулируют активность различных ферментных систем.

Основные функции фосфолипидов заключаются в поддержании нормальной текучести и репарации клеточных мембран, антиоксидантном действии, защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения, замедлении синтеза коллагена и повышении активности коллагеназы. Эти механизмы лежат в основе их физиологического антифибротического эффекта. С учетом основных механизмов этиопатогенеза различных заболеваний печени данная группа лекарственных средств может применяться при разнообразных поражениях печени, актуальна при алкогольном стеатозе печени и неалкогольной гепатопатии в рамках метаболического синдрома [20–22].

Как показывают некоторые исследования, данная группа препаратов улучшает биохимические показатели, общее самочувствие больных.

Эссливер форте («Нижфарм») представляет собой комбинированный препарат, содержащий эссенциальные фосфолипиды (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол) в сочетании с витаминами B₁, B₂, B₆, B₁₂, PP и E [24, 25].

Витамины дополняют многочисленные эффекты фосфолипидов:

- витамин B₁ защищает мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления, т.е. выступает в качестве антиоксиданта и иммуномодулятора;
- витамин B₂ — участник процессов регуляции высшей нервной деятельности;
- витамин B₆ служит коферментом для аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, регулирующих белковый обмен;
- витамин B₁₂ обеспечивает образование фермента, необходимого для продукции липопротеида в миелиновой ткани;
- витамин PP (никотинамид) участвует в процессах тканевого

дыхания, жирового и углеводного обмена;

- витамин E — мощный природный антиоксидант, защищает полиненасыщенные жирные кислоты и липиды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами. Может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран.

Подобные свойства позволяют рекомендовать Эссливер форте в комплексном лечении болезней желчевыводящих путей.

Комбинация разнообразных фосфолипидов с коферментами (витаминами) составляет уже готовые ФЛ и запускает разнонаправленные синтезы ФЛ, что делает Эссливер форте строительным материалом под текущие потребности клеток печени.

Эффективность этого препарата доказана и у пациентов с алкогольной болезнью печени в стадии ее жировой дистрофии и гепатита. У этих больных отмечалось уменьшение общего билирубина и непрямой фракции билирубина, амилазы, восстановление белково-синтетической функции печени и синтеза факторов свертывания крови.

Эссливер форте эффективен у больных с хроническим некалькулезным холециститом и постхолецистэктомическим синдромом: отмечалось значимое снижение уровней холестерина и липопротеидов низкой и очень низкой плотности в сыворотке крови, восстановленного глутатиона и активности глутатионредуктазы в плазме крови и увеличение их содержания в эритроцитах.

Гепагард Актив, содержащий ЭФЛ, витамин E и L-карнитин

Особое значение в лечении НАЖБП приобретают препараты, которые восполняют дефицит основных (эссенциальных) питательных веществ, способствуют восстановлению целостности мембран гепатоцитов и обладают антигипоксическим потенциалом.

В этой связи большой интерес представляет комбинированный препарат Гепагард Актив, в состав которого входят эссенциальные фосфолипиды, витамин E и L-карнитин [26].

Главным действующим ингредиентом Гепагард Актив являются ЭФЛ. Эти биологически активные соединения оказывают нормализующее действие на метаболизм клеточных липидов и белков, а также дезинтоксикационную функцию печени, восстанавливают клеточные ферментные системы, сохра-

няют клеточную структуру печеночной паренхимы и тормозят развитие фиброза. Одним из механизмов действия ЭФЛ является восстановление дефицита фосфолипидов клеточной стенки, стабилизация мембран гепатоцитов, уменьшение цитолиза и нормализация функции печени. Кроме того, ЭФЛ оказывают антиоксидантный эффект за счет участия фосфолипидов в реакциях перекисного окисления. Гепатотропный эффект ЭФЛ хорошо известен. Клинические исследования разного уровня доказательности, проведенные учеными многих стран, свидетельствуют о том, что лечение препаратами ЭФЛ способствует регрессу процесса жирового перерождения печеночной паренхимы и предотвращает окисление жира в печени. Поскольку жировое перерождение печеночной паренхимы при НАЖБП инициирует мезенхимально-воспалительную реакцию и дальнейшее развитие фиброза, то использование препаратов, которые эти процессы ингибируют, патогенетически является обоснованным и оправданным.

Второй компонент препарата Гепагард Актив — витамин E. Витамин E является антигипоксикантом, что объясняет его способность стабилизировать митохондриальную мембрану и экономить потребление кислорода клетками. Также он обладает иммуномодулирующим эффектом, способствующим укреплению иммунзащитных сил организма. Токоферол проявляет выраженные нейротропные, антиканцерогенные и гиполлипидемические свойства.

Третьим составляющим препарата Гепагард Актив выступает L-карнитин, который является важным компонентом для большинства клеток организма человека. Его основная функция заключается в доставке жирных кислот в гепатокит. L-карнитин активирует распад жиров и тем самым защищает печень от жировой инфильтрации, обеспечивая липотропный эффект. Также он участвует в дезинтоксикационных процессах в печени, способствует выведению токсинов из клетки.

В результате включения в состав лечебных мероприятий препарата Гепагард Актив было показано его положительное воздействие на клинические проявления заболевания печени. Один из наиболее важных результатов — благоприятное действие изучаемого препарата на субъективные клинические симптомы. Основные жалобы, которые предъявляли пациенты до лечения, были на дискомфорт и тяжесть

в правом подреберье, тошноту, нарушение стула с преобладанием запоров. После курса терапии отмечалась отчетливая положительная динамика по частоте выявления вышеперечисленных жалоб.

Данные клинического анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, СОЭ) и биохимического анализа крови (общий белок, амилаза, общий билирубин, глюкоза, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ) были в пределах нормальных значений. На фоне проводимой терапии отмечалась отчетливая тенденция к снижению показателей липидограммы. Так, отмечалось статистически значимое снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также наблюдалась тенденция к снижению липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности.

В заключение следует сказать, что использование препарата Гепатард Актив в лечении способствует положительной динамике симптомов заболевания, улучшению состояния печени, нормализации липидного спектра, снижению избыточной массы тела, повышению качества жизни пациентов, тем самым обеспечивая профилактику прогрессирования заболевания.

Силимарин (экстракт плодов расторопши пятнистой)

Наиболее изученным, с точки зрения доказательной медицины, является Силимарин, состоящий из 4 связанных изомеров флаволигнана из плодов расторопши. Механизм его действия определяется подавлением перекисного окисления липидов, стимуляцией синтеза белков и фосфолипидов (ФЛ), в результате чего уменьшается проницаемость клеточных мембран, происходит их стабилизация и предотвращается дальнейшее повреждение. Таким образом, в первую очередь следует говорить о наличии антиоксидантного, мембраностабилизирующего, противовоспалительного и антифибротического действия. Клинически действие Силимарина проявляется уменьшением цитолитического синдрома. Кроме того, Силимарин замедляет проникновение в клетки некоторых гепатотоксических веществ, связывает ацетальдегид. На экспериментальных моделях продемонстрированы способности Силимарина замедлять активацию звездчатых клеток, уменьшать синтез коллагена и тем самым замедлять процессы фиброгенеза в печени [27, 28].

Основные показания для применения Силимарина в клинической практике: токсические поражения

печени, хронические гепатиты и циррозы различной этиологии [29–31].

В качестве лекарственного сырья используются зрелые плоды расторопши. В плодах содержится группа флавоноидных соединений, обозначенных как Силимарин (*Silymarin*). Из Силимарина выделено три отдельных изомерных соединения — силибинин, силидианин и силикристин, — имеющих фенилхромановую структуру и обладающих в той или иной степени гепатопротективным действием.

Силимарин нейтрализует свободные радикалы в печени, препятствует разрушению клеточных структур. Специфически стимулирует РНК-полимеразу и активирует синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов в поврежденных гепатоцитах. Стабилизирует клеточные мембраны, предотвращает выход внутриклеточных компонентов (трансаминаз) и ускоряет регенерацию клеток печени. Тормозит проникновение в клетку некоторых гепатотоксических веществ.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)

Среди гепатопротекторов наибольшее значение имеет урсодезоксихолевая кислота — гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. Ее содержание в естественном пуле желчных кислот человека лишь 4%. Прием УДХК приводит к уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, обладающих гепатотоксическим действием, предупреждая тем самым их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и на эпителий желчных протоков, подавляет выработку иммуноглобулинов, нормализует антигены HLA-DR на поверхности клеточных мембран, что снижает их аутоиммунность, снижает холестаза-опосредованную иммунносупрессию [32–34]. Определенное влияние придается и положительному холеретическому влиянию УДХК, которое вследствие увеличения пассажа желчи обуславливает и усиленное выведение токсических веществ из печени. УДХК обладает антиоксидантным действием, снижая окислительную активацию купферовских клеток гидрофобными желчными кислотами. В настоящее время назначение УДХК считается оправданным при заболеваниях печени, сопровождающихся или вызванных холестазом вне зависимости от этиологии.

Механизмы действия УДХК многообразны и пока окончательно не изучены. Накопленные на сегод-

няшний день данные позволяют сгруппировать их следующим образом.

- Цитопротективный эффект: встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны ведет к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам [35].

- Антиапоптотический эффект: снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, ведущее к предотвращению выхода цитохрома С из митохондрий, блокирующее, в свою очередь, активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов [36].

- Иммуномодулирующий эффект: уменьшение экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -2, -6, TNF- α , ИФН- γ) [37].

- Гипохолестеринемический эффект: снижение всасывания холестерина в кишечнике, снижение синтеза холестерина в печени, снижение экскреции холестерина в желчь [38].

При первичном билиарном циррозе УДХК является препаратом выбора, не только улучшающим клинические, биохимические и гистологические показатели, но и увеличивающим продолжительность жизни, что продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях. Назначение препарата патогенетически обосновано при заболеваниях, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом, таких как первичный склерозирующий холангит, хронический гепатит с холестатическим компонентом, муковисцидоз, атрезия внутрипеченочных желчных путей, посттрансплантационный холестаз. Кроме того, УДХК применяется с целью растворения холестериновых желчных камней и при билиарном рефлюкс-гастрите [39].

Прогепар

Прогепар является гепатопротектором животного происхождения и представляет собой гидролизаты экстрактов печени крупного рогатого скота.

Прогепар — комбинированный препарат на основе гидролизата печени, полученной от молодых бычков в возрасте до 6 месяцев, находящихся на однотипном рационе питания, тестируемых на наличие прионных заболеваний и проходящих медицинский контроль [40].

В 1957 г. препарат вышел на фармацевтический рынок Японии и с тех пор применяется (что само по себе является определенной положительной характеристикой

с учетом сложностей проникновения иностранных препаратов на японский рынок) для лечения пациентов с циррозом, печеночной недостаточностью, при лекарственной, химической, радиационной и других интоксикациях, с воспалением желчных протоков, дискинезиями желчевыводящих путей и т.д.

Состав Прогепапар представлен следующими действующими компонентами: в 1 таблетке находится 70 мг гидролизата печени молодых бычков, 21,5 мг L-цистеина гидрохлорида, что соответствует 16,57 мг L-цистеина; 100 мг холина гидротартрата, 25 мг миоинозитола и 1,5 мкг цианокобаламина. Наиболее важными компонентами препарата Прогепапар принято считать натуральные эссенциальные фосфолипиды и гидролизат печени. Основными действующими компонентами гидролизата печени являются незаменимые аминокислоты, олигопептиды и нуклеозиды, витамины группы В (в т.ч. все витаминеры фолатов и витамина В₁₂), макро- и микроэлементы (Са, Mg, Fe, Cu, Zn, Se и т.д.).

При применении препарата Прогепапар у пациентов с циррозом печени наблюдалось улучшение состояния паренхимы печени, что было подтверждено гистологическим исследованием [41].

Комплексная терапия хронических метаболических болезней печени требует использования эффективных многофункциональных гепатопротекторов, способствующих сохранению и восстановлению поврежденных тканей печени. Терапевтическое воздействие Прогепапара более эффективно, когда он сочетает гепатопротекторный и детоксикационный эффекты. Фармакологический дизайн препарата Прогепапар (стандартизированный экстракт печени, цианокобаламин, миоинозитол, холин, цистеин) отвечает этим требованиям. Компоненты Прогепапара оказывают комплексное воздействие на печеночный метаболизм, способствуя восстановлению гепатоцитов, уменьшению фиброза, следовательно, улучшению белково-синтетической и детоксикационной функции печени [42].

Таким образом, использование метаболического препарата Прогепапар в терапии больных с повышением активности АСТ/АЛТ на фоне доказанных метаболических хронических заболеваний печени оказывает положительный клинический эффект — приводит к улучшению самочувствия пациентов, нормализации биохимических показателей сыворотки крови,

способствует уменьшению гепатомегалии, не вызывает значимых нежелательных явлений и в целом предупреждает прогрессирование болезни, что позволяет рекомендовать его как средство патогенетического действия в составе комплексной терапии.

Альфа-липоевая кислота

Альфа-липоевая кислота была впервые выделена в кристаллическом виде из экстракта говяжьей печени американским биохимиком Л. Ридом с группой ученых, а вскоре был осуществлен синтез препарата. Показано, что альфа-липоевая кислота, являясь кофактором в ферментном комплексе пируватдегидрогеназы, участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот, влияя, таким образом, на регуляцию образования энергии в клетке, связанную с углеводным, липидным обменом, метаболизмом холестерина [43].

Альфа-липоевая кислота способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также снижению инсулинорезистентности. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, оказывает дезинтоксикационное действие при отравлении солями тяжелых металлов и других интоксикациях. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Улучшает трофику нейронов.

Антиоксидантное действие альфа-липоевой кислоты показано в многочисленных исследованиях последнего десятилетия. Кроме того, сама по себе она служит эффективной ловушкой для радикалов, участвуя в их непосредственной инактивации. Свободным радикалам принадлежит ведущая роль в механизмах токсического воздействия на клетки и ткани. Выявлено воздействие альфа-липоевой кислоты на перекисное окисление липидов, ее защитное действие в отношении перекисного окисления в митохондриях и микросомах.

Благодаря свойствам липоевой кислоты восстанавливать запасы глутатиона, предотвращать повреждение митохондрий и гибель клеток, назначение α-липоевой кислоты патогенетически обосновано при лечении токсических заболеваний печени.

В первых сообщениях о терапевтическом применении альфа-липоевой кислоты как гепатопротектора у людей (1955 г.) отмечался

положительный эффект препарата в лечении заболеваний печени, печеночной комы, некоторых интоксикаций, в т.ч. алкогольной.

В открытом клиническом исследовании, проведенном под руководством профессора С.Д. Подымовой у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, после проведенного курса альфа-липоевой кислотой (300 мг 3 раза в сутки в течение 30 дней) отмечались улучшение клинической картины, уменьшение болевого, астенического, диспептических синдромов и отмечалась позитивная динамика лабораторных маркеров. Показатели трансаминаз в результате проведенного лечения уменьшились в одинаковых пределах: активность АЛАТ снизилась в среднем в 1,68 раза; АсАТ — в 1,6 раза [43].

Альфа-липоевая кислота является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот, играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвует в регулировании углеводного, белкового, липидного обмена, оказывает липотропный эффект. Она участвует как кофермент в мультиэнзимных комплексах митохондрий.

Адеметионин

Характерным представителем гепатопротекторов является адеметионин — природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Его применение восполняет дефицит адеметионина и стимулирует выработку в организме. Участвует в биологических реакциях трансметилирования (донатор метильной группы), транссульфатирования (как предшественник цистеина, таурина, глутатиона обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации) и трансаминирования.

Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме крови, снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что адеметионин обладает антиоксидантным, детоксицирующим эффектом, ускоряет регенерацию печеночной ткани и замедляет развитие фиброза [44, 45].

Адеметионин, синтезируемый из метионина и аденозина, является коферментом, принимающим участие в реакциях переноса метильных групп. Впервые был описан в Италии ученым Кантони в 1952 г.

Адеметионин относится к группе гепатопротекторов и обладает так-

же антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейтропротективными свойствами. Восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма. Наибольшая концентрация адеметионина отмечена в печени и мозге.

Адеметионин выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимает участие в важных биохимических реакциях: трансметилировании, транссульфатировании, трансаминировании.

В реакциях трансметилирования адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др. В реакциях транссульфатирования адеметионина является предшественником цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования (включается в биохимические реакции цикла трикарбоновых кислот и восполняет энергетический потенциал клетки).

Адеметионин относится к аминокислотам или их производным. Он играет центральную роль в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация желчных кислот с увеличением их гидрофильности, детоксикация желчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилирования (синтез таких полиаминов, как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. В эксперименте показана антифибротическая активность адеметионина. Препарат обладает также антинейротоксическим и антидепрессивным действием.

Адеметионин достаточно эффективен при патологии печени, сопровождающейся печеночной энцефалопатией. Следует, однако, отметить, что максимальный выраженности гепатопротекторный эффект достигается лишь в том случае, если препарат вводится парентерально. Преимущественное влияние адеметионин оказывает на проявления токсемии, в гора-

здо меньшей степени он влияет на показатели цитолиза и холестаза. Принимается препарат между приемами пищи. Его применяют при острых и хронических гепатитах, циррозе печени.

Заключение

Вопросы диагностики, лечения и профилактики НАЖБП по сей день остаются актуальной задачей отечественного здравоохранения. Отсутствие общепринятых стандартов для этого заболевания обуславливает интерес врачей различных специальностей к поиску решения этой проблемы. Очевидно, что появление современных фармацевтических препаратов-гепатопротекторов открывает новые возможности для получения положительных результатов у этого крайне тяжелого контингента больных.

В целом в обзоре данных об эффективности применения различных лекарственных препаратов с патогенетической направленностью действия (гепатопротекторов) сформулированы достаточно веские основания для широкого их использования не только в лечении, но и в прогнозе течения и исхода заболевания. В этом материале изложены общие представления об известных на сегодняшний день гепатопротекторах, дана их классификация, приведены механизмы действия препаратов, их преимущества и недостатки, основные схемы и длительность использования.

Приведенная характеристика гепатопротективных средств демонстрирует широкий спектр биологических эффектов, которые могут использоваться для патогенетической терапии различных заболеваний печени. Важное положительное свойство гепатопротекторов — их безопасность, проявляющаяся во время применения в отсутствии серьезного побочного действия и опасности передозировки.

Вместе с тем широкий спектр терапевтических эффектов у этой группы препаратов не имеет четкой доказательной базы с позиции медицины, основанной на доказательных данных, в виде проспективных рандомизированных контролируемых исследований. Данный факт требует от производителей проводить клинические исследования для подтверждения эффективности уже имеющихся на рынке лекарственных препаратов. С другой стороны, теоретический базис и клинический опыт по применению различных гепатопротекторов позволяют говорить не только о показаниях для этих препаратов,

но и о возможности использования имеющейся доказательной базы.

Следует отметить, что предназначенные для сохранения и восстановления поврежденных тканей печени гепатопротекторы на сегодняшний день составляют значительный сегмент фармацевтического рынка и весьма популярны у населения.

Литература

1. Андреев Д.Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины // *Лечащий врач*. — 2017. — № 2. — С. 12.
2. Буевверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2009. — № 1. — С. 3–9.
3. AlShaalán R., Aljiffry M., Al-Busafi S., Metrakos P., Hassanain M. Nonalcoholic fatty liver disease: Noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2015, Mar-Apr. — 21 (2). — P. 64–70.
4. Маев И.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: Пособие для врачей. — М.: Прима Принт, 2017.
5. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.С., Гвинтовкина Т.О. Патогенетическая терапия хронических заболеваний печени, индуцированных метаболическими нарушениями // *Фарматека*. — 2012. — № 2. — С. 91–95.
6. Torres D.M., Harrison S.A. Non-alcoholic Fatty Liver Disease // In.: Slesengerand Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / Ed. by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Laurence J. Brandt. — 10th ed., 2015.
7. Armstrong M.J., Houlihan D.D., Benthall L. et al. Presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort // *J. Hepatol.* — 2012. — 56. — P. 234–240.
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — 2. — С. 24–42.
9. Маев И., Дичева Д., Лебедева Е., Андреев Д. Возможности терапии неалкогольного стеатогеп-

- патита // Врач. — 2012. — 5. — С. 53–56.
10. *Chalasani N., Said A. Ness R. et al.* Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in the United States: results of a national survey // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — V. 94. — P. 2224–2229.
 11. *Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen I.B. et al.* Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death // *Gut.* — 2004. — 53. — P. 750–755.
 12. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* — 2016, Jun. — 64 (6). — P. 1388–1402.
 13. *Буеверов А.О.* Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // *Болезни органов пищеварения.* — 2001. — № 1. — С. 16–18.
 14. *Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г.* Гепатопротекторы: от теории к практике. — М.: 4ТЕ Арт, 2012.
 15. *Кучерявый Ю.А., Морозов С.В.* Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения: Учебное пособие для врачей. — М., 2012. — 36 с.
 16. *Минушкин О.Н.* Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами // *Consilium medicum.* — 2001. — С. 9–11.
 17. *Агаркова Е.В.* Применение Эссливера форте в комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной зоны // *РМЖ.* — 2008. — Т. 10. — № 2. — С. 68–71.
 18. *Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В.* Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // *Тер. арх.* — 2007. — № 8. — С. 88–92.
 19. *Андреев Д.Н.* Новые подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2011. — 8. — С. 102–104.
 20. *Передерий В.Г.* Ожирение: междисциплинарный вызов медицине XXI века // *Здоров'я України.* — 2010. — № 10. — С. 22–24.
 21. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др.* Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // *Медицинский вестник МВД.* — 2012. — 6. — С. 35–40.
 22. *Морозов С.В., Кучерявый Ю.А.* Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: Пособие для врачей. — М., 2011. — 28 с.
 23. *Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Зиновьева Е.Н.* Неалкогольная жировая болезнь печени в вопросах и ответах: Учебное пособие. — СПб., 2011.
 24. *Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л. и др.* Эффективность применения Эссливера форте при болезнях желчевыводящей системы // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* — 2004. — № 5.
 25. *Сергеева С.А., Озерова И.Н.* Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов Эссенциале форте и Эссливер форте // *Фармация.* — 2001. — № 3. — С. 32–33.
 26. *Селиверстов П.В., Радченко В.Г.* Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии // *Медицинский альманах.* — 2014. — № 1. — С. 38–40.
 27. *Морозов С.Ю.* Гепатопротекторы в практике врача-клинициста // *Русский медицинский журнал.* — 2009.
 28. *Селиверстов П.В.* Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике // *Архивъ внутренней медицины.* — 2015. — № 1.
 29. *Ahmedelkacem A., Ahnou N., Barbotte L. et al.* Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA dependent RNA polymerase // *Gastroenterology.* — 2010. — 138. — P. 1112–1122.
 30. *Cacciarioti F., Scognamiglio A., Palumbo R. et al.* Silymarin in non alcoholic fatty liver disease // *World. J. Hepatol.* — 2013. — 5. — P. 109–113.
 31. *Ferenci P., Dragosics B., Dittrich H. et al.* Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // *J. Hepatol.* — 1989. — 9 (1). — P. 105–113.
 32. *Буеверов А.О.* Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // *Consilium medicum.* — 2005. — Т. 7. — № 6. — С. 460–463.
 33. *Маев И.В. и др.* Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* — 2010. — Т. 4. — С. 43–48.
 34. *Beuers U.* Mechanisms of action of ursodeoxycholic acid // In: *Falk Symposium 117.* — Hepatology, Kluwer Academic Publishers, 2001. — P. 83–89.
 35. *Copaci I., Micu L., Iliescu L., Voiculescu M.* New therapeutic indications of ursodeoxycholic acid // *Rom. J. Gastroenterol.* — 2005. — 14 (3). — P. 259–266.
 36. *Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M. et al.* Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // *J. of Lipid Research.* — 2009. — 50 (9). — P. 1721–1734.
 37. *Bellentani S.* Immunomodulating and antiapoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — V. 17. — P. 137–140.
 38. *Gong Y., Huang Z., Christensen E., Gluud C.* Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — 102(8). — P. 1799–1807.
 39. *Буеверов А.О.* Место урсодезоксихолевой кислоты в лечении алкогольной болезни печени // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* — 2004. — 1. — С. 15–20.
 40. *Егорова Е.Ю., Юргель И.С., Назаренко О.А. и др.* Рандомизированное контролируемое исследование эффективности препарата Прогепар у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом // *РМЖ.* — 2011. — Т. 19. — № 12.
 41. *Грацианская А.Н.* Гепатопротекторы в клинической практике: Прогепар // *Фарматека.* — 2010. — № 2.
 42. *Демидов В.И., Назаренко О.А., Егорова Е.Ю. и др.* Исследование эффективности Прогепара при экспериментальном повреждении печени алкоголем и парацетамолом: биохимия и гистология // *Фарматека.* — 2011. — № 2.
 43. *Подымова С.Д.* Болезни печени. — М.: Медицина, 2005. — 768 с.
 44. *Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В.* Применение S-аденозилметионина в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом // *КПГГ.* — 2010. — 1. — С. 3–10.
 45. *Iruela L.M., Minguex L., Merino J. et al.* Toxic interaction of S-adenosylmethionine and clomip-

ramine // Am. J. Psychiatry. — 1993. — 150. — 522.

Сведения об авторах:

Попова Тамара Сергеевна — заведующая научной лабораторией экспериментальной патологии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор, доктор биологических наук

Тропская Наталия Сергеевна — ведущий научный сотрудник научной лаборатории экспериментальной патологии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», доктор биологических наук

Шестопалов Александр Ефимович — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», профессор, доктор медицинских наук

Кислякова Екатерина Александровна — младший научный сотрудник научной лаборатории экспериментальной патологии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», кандидат биологических наук

Кислицына Оксана Сергеевна — научный сотрудник научной лаборатории экспериментальной патологии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

Ботин Александр Сергеевич — старший научный сотрудник научной лаборатории экспериментальной патологии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», кандидат физико-математических наук

Петрова Марина Владимировна — заместитель директора по научно-клинической работе НИИ реабилитологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, профессор, доктор медицинских наук

* —————

Особенности течения дивертикулярной болезни толстой кишки

Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Красильникова З.В., Дубровина Д.Е., Гужков О.Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме. Прослежено лечение дивертикулярной болезни толстой кишки у 194 больных. В спектре осложнений при данной патологии доминируют дивертикулиты, перфорации и кровотечения. Во всех случаях при дивертикулярной болезни имеет место дисплазия соединительной ткани в виде легкой (36,6%) и умеренной (63,4%) степени выраженности. Развитие дивертикулярной болезни сопровождается повышением внутрипросветного давления в толстой кишке более чем в 2 раза. При появлении осложнений величина данного показателя снижается. Комплексная оценка результатов многомерной статистики показала, что для прогнозирования течения дивертикулярной болезни имеет значение возраст больных, стадия и длительность заболевания, диаметр устья дивертикулов и величина лейкоцитарного индекса интоксикации.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, дисплазия соединительной ткани, внутрипросветное давление, методы прогнозирования течения заболевания.

Features of the course of diverticular disease of the colon

Rybachkov V.V., Dryazhenkov I.G., Krasyl'nikova Z.V., Dubrovina D.E., Guzkov O.N.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

The abstract. Treatment of diverticular colon disease in 194 patients was followed. The spectrum of complications in this pathology is dominated by diverticulitis, perforations and bleeding. In all cases, diverticular disease has connective tissue dysplasia in the form of mild (36.6%) and moderate (63.4%) severity. The development of diverticular disease is accompanied by an increase in intraluminal pressure in the colon by more than 2 times. When complications occur, the value of this indicator decreases. A comprehensive assessment of the results of multivariate statistics showed that to predict the course of diverticular disease, the age of patients, the stage and duration of the disease, the diameter of the mouth of the diverticula and the value of the leukocyte index of intoxication are important.

Key words: diverticular disease, connective tissue dysplasia, intraluminal pressure, methods for predicting the course of the disease.

Введение

Распространенность дивертикулеза толстой кишки неуклонно возрастает во всем мире. Около 25% пациентов переносят эпизод симптоматической дивертикулярной болезни (ДБ) и 5% имеют осложненное течение [1, 6]. Результаты лечения данной патологии до сих пор остаются неудовлетворительными. Отсутствие единого взгляда в алгоритме действий определяют различия в результатах [2, 3]. Патогенез данной патологии полностью не изучен. В частности, остаются противоречивыми данные о клинической значимости уровня внутрипросветного давления в толстой кишке. Наметившийся прогресс в различных областях хирургии мало отразился на совершенствовании хирургической тактики у данного контингента больных [4, 5, 7]. Изложенные моменты явились отправными для проведения исследования.

Материал и методы

За 12 лет в клинике госпитальной хирургии лечились 194 боль-

ных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Женщин было 142 (73,2%), мужчин — 52 (26,8%) в возрасте от 23 до 89 лет. Средний возраст больных составил $65,1 \pm 1,0$ лет. Удельный вес больных старше 60 лет достигал 69,6%. Среди этой возрастной группы преобладали женщины (57,3%). В большинстве (86%) наблюденный дивертикулез локализовался в левой половине толстой кишки, причем изолированный дивертикулез сигмовидной кишки выявлен у 68,0% пациентов, в правой половине — в 4,7% наблюдениях, тотальный дивертикулез — у 9,3% больных. Дивертикулярная болезнь слепой кишки встречалась только у мужчин в 3,6% наблюдений. Тотальный дивертикулез толстой кишки был характерен для больных старше 60 лет, причем у женщин данная локализация выявлена в 5 раз чаще, чем у мужчин. В сигмовидной кишке чаще встречались размеры устья дивертикулов до 0,5 и 0,7 см (29,4 и 21,1% наблюдений соответствен-

но). Для тотального дивертикулеза характерен размер устья дивертикула более 1,0 см (6,1%).

Результаты и обсуждение

В структуре ДБ встречались осложненный дивертикулит (20,1%), ДБ с клиническими проявлениями (22,7%), кровотечения из дивертикулов (19,1%) и неосложненный дивертикулит (18%). Группа больных с перфорацией дивертикула и развитием стеноза составила 19,1% наблюдений.

Согласно классификации О. Hansen, W. Stock (1999), стадия 0 — дивертикулез — выявлена у 44 больных (28,4%), стадия I — острый неосложненный дивертикулит — в 35 наблюдениях (22,6%), стадия II — острый осложненный дивертикулит — в 65 случаях, из них: А) перидивертикулит/флегмонозный дивертикулит — у 28 больных (18,0%); В) дивертикулярный абсцесс (прикрытая перфорация дивертикула) — в 11 случаях (7,1%); С) свободная перфорация дивертикула — у 26 пациентов (16,8%),

стадия III — хронический дивертикулит — в 11 наблюдениях (7,1%).

Максимальная встречаемость неосложненной дивертикулярной болезни приходится на возраст $68,4 \pm 1,8$ лет. Несмотря на это, возраст больных при осложненном дивертикулите, перфорации и стенозе при ДБ значительно снижался. При кровотечении средний возраст больных возрастает и составляет $73,0 \pm 1,5$ лет.

Отмечено преобладание женщин при стадиях заболевания 0, I, IIА. При стадиях IIВ, IIС и III соотношение мужчин и женщин равное. Данный факт свидетельствует о предрасположенности женщин к дивертикулярной болезни, но развитие воспаления в дивертикуле не имеет связи с половой принадлежностью.

При оценке возрастной характеристики стадий ДБ выявлена тенденция к снижению среднего возраста больных. При осложненном течении заболевания преобладали пациенты более молодого возраста. При всех стадиях ДБ преобладали женщины.

В первые сутки от начала заболевания госпитализированы 46 пациентов (23,7%), в срок от 1 до 4 суток — 115 больных (59,3%), 5 и более суток — 33 человека (17,0%). Больные с осложненным дивертикулитом госпитализировались в клинику не менее чем через сутки после начала заболевания. Группа пациентов со стенозами и свищами госпитализировалась в клинику в срок более чем через 4 суток.

При оценке клинических проявлений болевой синдром выявлен у 162 (83,5%) пациентов, температурная реакция — в 46 случаях (23,7%), дисфункция стула — в 90 наблюдениях (46,4%). При дивертикулитах с парадивертикулярным воспалением, перфорациях и стенозах во всех наблюдениях отмечен болевой синдром. Боль при кровотечениях из дивертикулов встречалась только в 30,8% наблюдениях, но у данной категории больных всегда отмечалась дисфункция стула.

Установлено, что дисплазия соединительной ткани (ДСТ) наблюдается у всех больных с ДБ (классификация Т.Ю. Смольниковой, 2003), причем легкая степень — у 36,6% пациентов, умеренная — у 63,4% больных. Выявлено, что от степени дисплазии зависят варианты течения ДБ. Установлено, что при легкой степени дисплазии в спектре клинических проявлений встречались неосложненная ДБ (24%), неосложненный дивертикулит (11,1%), перфорация диверти-

кула (1,6%). При средней степени ДСТ в структуре ДБ преобладают кровотечения (25,4%) и осложненный дивертикулит (22%). Отмечено, что перфорация дивертикула встречалась при средней степени ДСТ только у лиц моложе 60 лет. Стадия 0 выявлена только при легкой степени ДСТ. При маловыраженной дисплазии осложненных стадий заболевания не встречается. При легкой степени ДСТ пациентов в старшей возрастной группе было в 6,2 раза больше в сравнении с более молодой возрастной группой. Отмечено, что средний балл ДСТ снижался в возрастной группе старше 60 лет, как у мужчин, так и у женщин. В молодой возрастной группе средний балл ДСТ был выше на 8,6–22%, что свидетельствует о выраженных изменениях со стороны соединительной ткани.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости было выполнено 167 (86,1%) пациентам. Изменения со стороны толстой кишки, такие как спазм, наличие дивертикулов, утолщение стенки толстой кишки, наличие инфильтрата, выявлены у 82 обследованных. Чувствительность данного метода составила 49,1%, специфичность 98%. Следует отметить, что наибольшую чувствительность этот метод имел в группах больных с осложненным дивертикулитом и со стенозом и составил 87 и 75% соответственно.

Колоноскопия выполнена 133 (68,6%) пациентам с различными вариантами течения ДБ. Наличие дивертикулов в толстой кишке подтверждено в 100% наблюдений. При оценке внутрипросветного давления в сигмовидной кишке (аппарат ИиНД 500/75 «Тритон») у 46 больных при колоноскопии установлено его повышение при всех вариантах течения ДБ. Средний показатель внутрипросветного давления при ДБ составил $13,5 \pm 0,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Контрольную группу составили 12 больных без органической патологии по данным колоноскопии, сопоставимые по полу и возрасту. Данный показатель в контроле составил $5,6 \pm 0,8$ мм рт. ст. Выявлена тенденция к снижению внутрипросветного давления у женщин старше 75 лет в сравнении с более молодой возрастной группой. Максимальный уровень давления выявлен у пациентов с неосложненным течением ДБ. При развитии осложнений ДБ отмечено снижение внутрипросветного давления. Минимальный уровень внутрипросветного давления отмечен при ДБ, осложненной стенозом, который составил $9,0 \pm 1,0$ мм рт. ст.,

что лишь в 1,6 раза выше группы контроля и на 43,75% ниже, чем у пациентов с неосложненным течением этого заболевания. Снижение внутрипросветного давления до 12 мм рт. ст. и менее являлось неблагоприятным фактором. Данный показатель наиболее часто встречался у мужчин, что свидетельствует о предрасположенности данной категории больных к развитию осложненного течения ДБ. Изучение этого критерия позволяет выявить группу больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

Установлено, что степень дисплазии влияет на внутрипросветное давление. Выявлено, что максимальный уровень давления отмечен при легкой степени дисплазии и превышал показатель контроля в 2,7 раза ($p < 0,05$). При нарастании явлений дисплазии уровень внутрипросветного давления снижался на 27% ($p < 0,05$).

Консервативная терапия была эффективна у 158 пациентов (81,4%). Оперативное лечение потребовалось 36 больному (18,6%), при перфорации дивертикула — в 13,4%, при стенозах — в 5,2% случаях. Объем операции сводился к резекции дивертикула (38,9%), резекции сигмовидной кишки (44,4%) и левосторонней гемиколэктомии (16,7%). Послеоперационная летальность составила 2,8%.

С целью доказательности полученных результатов исследованы возможности многомерных методов математической статистики в прогнозировании течения ДБ: дисперсионного, факторного, множественного регрессионного и дискриминантного анализов. Установлено, что из исследованных 27 показателей положительно коррелируют с неблагоприятным исходом заболевания возраст, осложнения, количество сопутствующих заболеваний, длительность последнего ремиссии, длительность последнего обострения до госпитализации, максимальный и минимальный диаметры устья дивертикулов, сумма альтернативных признаков неблагоприятного гемоглобин крови, лейкоцитарный индекс интоксикации.

Выводы

1. При дивертикулярной болезни дисплазия соединительной ткани в виде легкой и умеренной степени выраженности наблюдается во всех случаях. У больных старше 60 лет частота легкой степени дисплазии возрастает. В спектре клинических проявлений при легкой степени дисплазии преобладает неосложнен-

ное течение заболевания (35,1%), при умеренной — кровотечения (25,4%) и осложненный дивертикулит (22%).

2. Давление в толстой кишке при дивертикулярной болезни повышается в 2,4 раза. Максимальный уровень давления наблюдается при начальной стадии заболевания. При появлении осложнений отмечается его снижение (на 60%). Умеренная степень дисплазии соединительной ткани, по сравнению с легкой, сопровождается уменьшением внутрипросветного давления на 27%.

3. Для прогнозирования течения дивертикулярной болезни необходим комплексный анализ возраста больных, стадии заболевания и его длительности, диаметра устья дивертикулов, суммы альтернативных признаков неблагополучия, лейкоцитарного индекса интоксикации. Их доказательность превышает

70%. Уровень внутрипросветного давления в толстой кишке может выступать критерием осложненного течения ДБ.

Литература

1. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. — М., 2006. — 432 с.
2. Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Благодарный Л.А. др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов дивертикулярной болезнью ободочной кишки. Экспертная комиссия Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России». — М., 2013.
3. Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Дубровина Д.Е. и др. Анализ результатов диагностики и лечения осложненных форм дивертикулярной болезни ободочной кишки. Сборник научно-практических работ. — Красноярск, 2013. — С. 244–235.
4. Тимербулатов В.М. и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. — М.: Джангар, 2007. — 192 с.
5. Chen C.Y., Wu C.C., Jao S.W. et al. Colonic diverticular bleeding with comorbid diseases may need elective colectomy // J. Gastrointest Surg. — 2009. — 13 (3). — P. 516–520.
6. Shahedi K., Fuller G., Bolus R. et al. Progression from incidental diverticulosis to acute diverticulitis // Gastroenterology. — 2012. — 142 (5). — S. 144.
7. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J. et al. Burden of gastrointestinal disease in the united states: 2012 update // Gastroenterology. — 2012. — 143 (5). — P. 1179–1187.

Сведения об авторах:

Рыбачков Владимир Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Ярославского государственного медицинского университета, заслуженный врач РФ

Дряженков Игорь Геннадьевич — профессор кафедры госпитальной хирургии ЯГМУ, доктор медицинских наук

Красильникова Зинаида Викторовна — ассистент кафедры госпитальной хирургии ЯГМУ, кандидат медицинских наук

Дубровина Дина Евгеньевна — доцент кафедры госпитальной хирургии ЯГМУ, кандидат медицинских наук

Гужков Олег Николаевич — профессор кафедры госпитальной хирургии ЯГМУ, доктор медицинских наук, заведующий II хирургическим отделением ГАУЗ ЯОКБ №9

Раневые осложнения хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж

Тарасова Н.К.^{1,2}, Дыньков С.М.^{1,2}, Кремлев В.В.², Пушкин А.А.², Седова Е.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск, Россия

Резюме. Раневые осложнения хирургического лечения больных послеоперационными вентральными грыжами (ПОВГ) являются одной из сложных проблем герниологии. Проведен ретроспективный анализ 1281 истории болезни пациентов с ПОВГ за период 2005–2018 года. Из них у 61 (4,76%) развились раневые осложнения. По результатам исследования установлено, что основными факторами раневых осложнений оказались: сопутствующие заболевания (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания), размер грыжевого дефекта (более 10 см), размер сетчатого эндопротеза (20 × 20 см и более), надапоневротическая аллопластика. По данным исследования выявлено, что у 30 (49,2%) больных антибиотики, использованные для профилактики раневой инфекции, не соответствовали препаратам, к которым была выявлена чувствительность микроорганизмов. При хирургическом лечении раневых осложнений у 29 (47,5%) больных ПОВГ не было выполнено бактериологическое исследование экссудата, что не позволило судить об их инфицированности. Кроме того, определен ряд проблем по дренированию парапротезного пространства. Несмотря на применение различных методов профилактики, частота раневых осложнений не имеет тенденции к снижению. Особенно опасны такие осложнения, как нагноение раны, миграция эндопротеза в брюшную полость, сопровождающаяся образованием кишечных свищей. В этих ситуациях хирурги вынуждены удалять сетчатые протезы, что в последующем может привести к рецидиву грыжи. В группе больных с раневыми осложнениями отдаленные результаты удалось проследить у 47 больных, при этом у 13 (27,6%) пациентов диагностирован рецидив ПОВГ. Таким образом, остается ряд проблем по профилактике и лечению больных ПОВГ с раневыми осложнениями. Возникла необходимость проведения многоцентровых проспективных исследований для разработки тактики ведения пациентов ПОВГ с раневыми осложнениями.

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа; сетчатый эндопротез; раневая инфекция.

Wound Complications of Surgical Treatment of Postoperative Ventral Hernias

Tarasova N.K.^{1,2}, Dyn'kov S.M.^{1,2}, Kremlev V.V.², Pushkin A.A.², Sedova E.V.¹

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² The First City Clinical Hospital named after Volosevich E.E., Arkhangelsk, Russia

Abstract. Wound complications of surgical treatment of postoperative ventral hernias (PVH) are one of the difficult problems of herniology. Retrospective analysis of 1281 case history of patients with PVH was performed for period 2005–2018. In 61 (4,76%) wound complications developed. According to the results of research established that the main factors of wound complications are accompanying diseases (such as obesity, cardiovascular disease), the size of hernia defect (more 10 cm), the size of net endoprosthesis (20*20 cm and more), on-lay alloplasty. According to research revealed that in 30 (49,2%) patients, antibiotics used for prevent of wound complications did not match of medicine which sensitivity of microorganisms was identified. In case of surgical treatment of wound complications in 29 (47,5%) patients with PVH bacteriological examination exudation was not carried out, which did not allow us to judge their infection. In addition, a number of problems of drainage of space of para endoprosthesis are revealed. In spite of use of different methods of prevention frequency of wound complications has no downward trend. Especially dangerous complications such as suppuration of wound, migration of endoprosthesis to abdomen cavity accompanying by the formation of intestinal fistulas. In this cases surgeons forced to remove of net endoprosthesis that can lead to recurrence of hernia. In group of patients with wound complications distant results managed to track in 47 patients, in 13 (27,6%) patients recurrence of PVH is diagnosed. Like this, a number of problems on prevention and treatment patients with PVH with wound complications remain. Necessity of carrying out of multicenter prospective examinations for development of tactics lead of patients with PVH with wound complications appeared.

Key words: postoperative ventral hernia; net endoprosthesis; wound infection

Введение

Хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ) остается актуальной проблемой герниологии [1]. Золотым стандартом оперативного лечения ПОВГ является пластика грыжевых дефектов сетчатыми протезами. Однако применение синтетических материалов привело к увеличению

раневых осложнений (РО). По данным различных авторов, раневые осложнения могут составлять от 20,9 до 49,2%. Увеличение количества раневых осложнений дает возможность говорить о «новой эре» в герниологии — «болезни имплантов» [2–5]. Инфицирование сетчатого протеза остается наиболее опасным осложнением рекон-

струкции передней брюшной стенки. При этом не только удлиняются сроки госпитализации, но и нередко требуется удаление сетчатого протеза для купирования инфекции, что, в свою очередь, приводит к развитию рецидива грыжи. Разработка современных методов профилактики и лечения раневых осложнений является одним из

стратегических направлений в герниологии [6, 7].

Цель исследования

На основании ретроспективного исследования определить основные факторы риска раневых осложнений у больных ПОВГ и проблемы их профилактики и лечения.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич». За период 2005–2018 гг. выполнено 1281 грыжесечений по поводу ПОВГ, из них пластика onlay использована у 283 (22,1%) больных, метод sublay применен у 947 (73,92%) пациентов, а аутопластика — у 51 (3,98%) больного. В качестве синтетического протеза был использован полипропиленовый сетчатый имплантат фирмы «Линтекс».

Раневые послеоперационные осложнения, документально зарегистрированные, развились у 61 (4,76%) больного, в том числе у 14 (21%) мужчин и 47 (77%) женщин. Средний возраст больных составил $60,04 \pm 1,50$ года.

Для статистической обработки результатов исследования использовали программу SPSS, версия 17. Обработка вариационных рядов включала расчет средних величин (M), стандартного отклонения средней. При сравнении полученных показателей использовались непараметрические критерии χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, критерий U Манна–Уитни. Критический уровень значимости в исследовании принимался равным 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Все пациенты с раневыми осложнениями страдали сопутствующими заболеваниями. Наиболее часто была зарегистрирована патология сердечно-сосудистой системы — у 49 (80,3%) больных, ожирение было отмечено у 36 (59%) пациентов, заболевания желудочно-кишечного тракта — у 19 (31%). Кроме того, пациенты страдали онкологическими заболеваниями — у 14 (23%) больных, а также сахарным диабетом — у 13 (23,1%).

Частота развития раневых осложнений при больших (более 10 см) и средних (4–10 см) размерах грыжевых дефектов, согласно классификации European Hernia Society (2009), достоверно выше, чем при малых грыжах (менее 4 см): 31 (50,8%) и 24 (39,3%) соответственно против 6 (9,8%) ($p < 0,001$).

В зависимости от видов пластики частота раневых осложнений

была выше при onlay-пластике (у 18 из 283 больных) по сравнению с методикой sublay (у 27 из 947) ($p < 0,001$). Размеры сетчатых эндопротезов также влияли на частоту развития РО. Раневые осложнения преимущественно развились при использовании сетчатых протезов больших (30 × 30 см) и средних размеров (20 × 20 см) — у 25 (41%) и 27 (44,3%) соответственно — по сравнению с пластикой местными тканями и пластикой малыми протезами (10 × 10 см) — у 3 (4,9%) и 6 (9,8%) больных соответственно ($p < 0,001$).

Дренирование парапротезного пространства вакуум-аспирационным дренажем Редона в группе раневых осложнений выполнено у 44 (72,1%) больных, в то время как у 17 (27,9%) больных дренирование не проведено. Дренирование проводилось дренажными трубками диаметром до 5 мм. Средний срок дренирования составил $4,76 \pm 0,63$ дня.

У 58 (95%) больных проводилась продленная антибиотикопрофилактика до 5–7 дней. Наиболее часто был использован цефазо-

лин — у 38 (62,5%) больных, у 12 (19,7%) пациентов — цефтриаксон, у 5 (8,2%) — фторхинолоны, лишь у 3 (4,9%) — синтетические пенициллины.

Раневые осложнения были многообразными. Наиболее часто были отмечены серомы и гематомы ран: у 30 (49,2%) больных. Кроме того, были зарегистрированы такие осложнения, как абсцесс послеоперационной раны — у 14 (23%) больных, у 6 (9,8%) больных сформировался некроз краев раны, а флегмона передней брюшной стенки возникла у 3 (4,9%) пациентов. В позднем послеоперационном периоде развились такие осложнения, как лигатурные и кишечные свищи: у 5 (8,2%) и 3 (4,9%) больных соответственно.

Для лечения раневых осложнений были выполнены различные оперативные вмешательства. Наиболее часто применяли вскрытие и дренирование раны — у 32 (52,4%) больных. После операции проводилось проточное промывание раны растворами антисептиков (хлоргексидин, батадин).

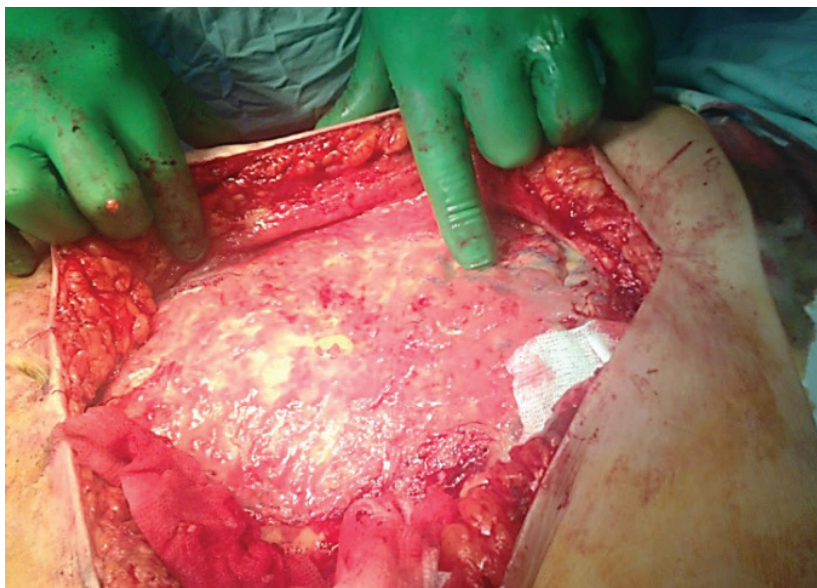


Рис. 1. Больная К., 54 года. Нагноение раны после надапоневротической пластики сетчатым протезом



Рис. 2. Инфицированный сетчатый протез

Приведем **клинический пример**. Больная К., 54 года, оперирована по поводу большой послеоперационной вентральной грыжи. Была выполнена надапоневротическая пластика полипропиленовым сетчатым эндопротезом 30 × 30 см. Послеоперационный период осложнился нагноением послеоперационной раны (рис. 1).

Рана раскрыта, сетчатый протез частично был иссечен (рис. 2).

Рана была обильно промыта 0,1% раствором хлоргексидина, и установлена система для проточного дренирования (рис. 3). Исход — выздоровление.

У 16 (26,2%) больных с наличием серомы и гематомы послеоперационных ран были успешно использованы пункции под УЗ-навигацией. У 3 (4,9%) больных была выполнена некрэктомия, а у 8 (13,1%) пациентов были иссечены лигатурные и кишечные свищи.

Клинический пример. Больной С., 69 лет, в 2010 г. был оперирован по поводу большой послеоперационной вентральной грыжи. В то время была выполнена корригирующая пластика сетчатым эндопротезом. Повторная госпитализация в январе 2018 г. по поводу рецидивной ПОВГ больших размеров и кишечным свищем (рис. 4).

В послеоперационном периоде сетчатый эндопротез мигрировал в брюшную полость, что привело к его прорастанию в петлю тонкой кишки и формированию кишечного свища (рис. 5).

Во время операции сетчатый эндопротез был иссечен, дефект в тонкой кишке ушит двухрядным швом.

Бактериологическое исследование раневого содержимого в группе больных с раневыми осложнениями выполнено лишь у 29 (47,5%) больных. При этом у 13 (21,3%) пациентов была выделена грамположительная флора: золотистый и метициллинрезистентный стафилококк. У 12 (19,7%) пациентов была определена грамотрицательная флора: клебсиелла, *E. coli* и другие. Кроме того, у 4 больных (6,6%) результаты бактериологического исследования были отрицательными. Микроорганизмы были чувствительны к таким антибиотикам, как цефалоспорины III–IV поколения, синтетические пенициллины — у 11 (18%) пациентов. У 6 больных (9,8%) определена чувствительность к карбапенемам, у 2 (3,3%) — к фторхинолонам, а у 5 пациентов отмечена чувствительность микроорганизмов только лишь к ванкомицину и тигециклину. Установлено, что у 30 (49,2%)

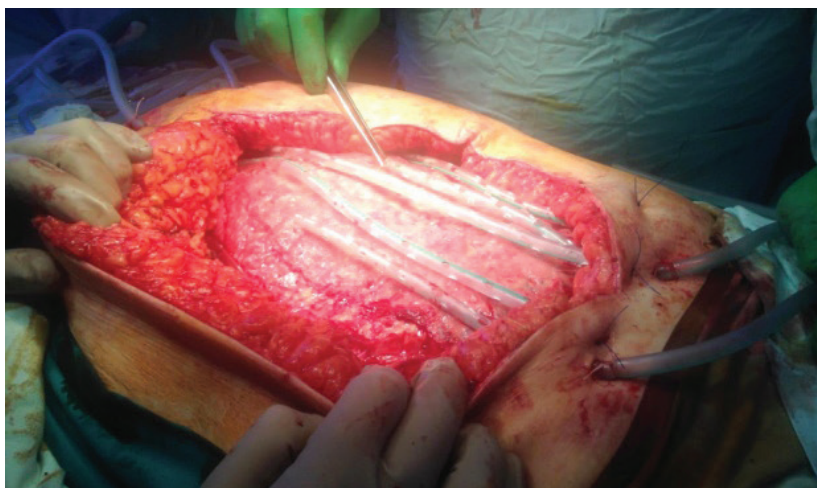


Рис. 3. Система для проточного дренирования раны



Рис. 4. Больной С., 69 лет. Кишечный свищ после корригирующей пластики сетчатым эндопротезом

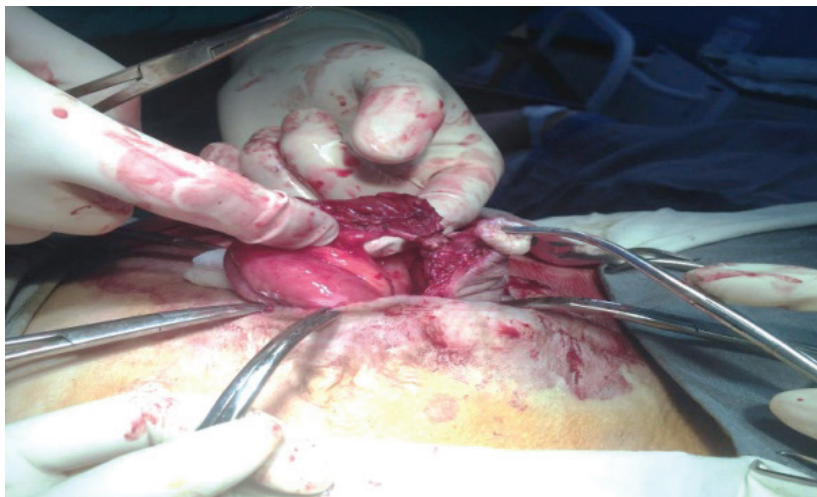


Рис. 5. Больной С., 69 лет. Прорастание сетчатого эндопротеза в петлю тонкой кишки

больных антибиотики, используемые для продленной профилактики раневой инфекции, по чувствительности не соответствовали результатам бактериологического исследования.

Средний срок госпитализации больных с раневыми осложнениями составил $30,07 \pm 2,03$ дня, что достоверно выше, чем у пациентов с неосложненным течением раневого процесса, данный показатель у которых составил $10,9 \pm 1,3$ дня ($p < 0,001$).

Отдаленные результаты хирургического лечения в группе больных с раневыми осложнениями удалось проследить у 47 больных, при этом у 13 (27,6%) выявлен рецидив ПОВГ.

Обсуждение

Проблемы прогнозирования, профилактики и лечения раневых осложнений остаются нерешенными. Такие сопутствующие заболевания, как патология сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и ожирение, оказывают неблагоприятное влияние на течение послеоперационного периода. По мнению ряда авторов, при ИМТ более 30 кг/м^2 увеличивается риск развития раневых осложнений [4, 8]. Поэтому перед операцией больным ПОВГ, имеющим избыточную массу тела, следует рекомендовать снизить вес под контролем специалистов. В нашей клинике этой проблемой занимаются эндокринологи в эндокринологическом центре.

Еще одним из важных факторов развития раневых осложнений являются размеры грыжевого дефекта. Так, группу больных с раневыми осложнениями преимущественно представляли пациенты с грыжевыми дефектами средних и больших размеров. Имеются данные, что площадь грыжевого дефекта размером более 300 см^2 является фактором риска раневых осложнений [9]. Размер сетчатого протеза и место его расположения также оказали достоверное влияние на развитие раневых осложнений. Наиболее часто раневые осложнения развились при наднапоневротической пластике и использовании протеза более $20 \times 20 \text{ см}$. В качестве протезного материала был использован полипропиленовый сетчатый имплантат. Однако, по данным исследований, полипропилен вызывает выраженную воспалительную реакцию, а при его расположении в позиции onlay синтетический протез контактирует с подкожной клетчаткой, что увеличивает тканевую экссудацию и способствует формированию серомы [10]. В настоя-

щее время идет поиск материалов, которые уменьшают риск развития раневых осложнений. Имеются сведения об использовании рассасывающих биологических имплантатов, которые не обладают выраженной воспалительной реакцией: например, применение биоцеллюлозы [11].

Продленная антибиотикопрофилактика у большинства больных (62,5%) проводилась цефалоспорином I поколения (цефазолин), но при бактериологическом исследовании раневого экссудата чувствительность на этот препарат не была выявлена. По данным В.В. Паршикова, в течение 48 ч вокруг сетчатого протеза образуется биопленка из микроорганизмов, что способствует процессу воспаления и нарушает интеграцию сетки в подлежащие ткани [12]. Поэтому необходимо создать рациональную схему антибиотикопрофилактики с учетом сопутствующих заболеваний, предшествующих раневых осложнений, размеров грыжевого дефекта, сетчатого протеза и других факторов.

Показания к дренированию парапротезного пространства также остается предметом дискуссии многих хирургов [4, 13]. В нашем исследовании у 72,1% больных было выполнено дренирование ран, что не предотвратило развитие различных раневых осложнений. Для дренирования были использованы дренажи с диаметром просвета 5 мм. В ряде случаев эти дренажи обтурировались сгустками крови и прекращали функционировать. Поэтому многие вопросы до сих пор остаются открытыми. Нет четких показаний к дренированию парапротезного пространства и не определено, какой метод дренирования использовать (вакуум-аспирационное или проточное дренирование), какой диаметр просвета трубчатого дренажа выбрать, каковы сроки дренирования раны при дилатальной раневой экссудации.

В настоящей время стал широко использоваться метод ультразвуковой визуализации послеоперационной раны. Эта методика позволяет своевременно диагностировать жидкостные скопления и проводить их пункцию. Полученный раневой экссудат в обязательном порядке следует отправлять на бактериологическое исследование, что позволит своевременно выявить инфицированные серомы и гематомы, а также определиться с дальнейшей тактикой ведения больного.

Таким образом, требуется разработка алгоритмов ведения больных ПОВГ с раневыми осложнениями. Для решения этих проблем необ-

ходимо проводить многоцентровые проспективные рандомизированные исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Щербатых А.В. Современное состояние проблемы хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — 4 (95). — С. 11–16.
2. Цверов И.А. Оценка основных способов аллопластики с целью оптимизации лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами // Современные технологии в медицине. — 2011 (2). — С. 73–76.
3. Горбунова Е.А. Гнойно-воспалительные осложнения после вентропластики (вопросы профилактики и лечения) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2011 (1). — С. 73–79.
4. Власов А.В. Проблема раневых осложнений при эндопротезировании брюшной стенки по поводу вентральных грыж // Современные технологии в медицине. — 2013. — 2 (5). — С. 116–124.
5. Михин И.В. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи: возможности хирургического лечения (обзор литературы) // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2014. — 2 (50). — С. 6–8.
6. Kao A.M., Arnold M.R., Augenstein V.A., Heniford B.T. Prevention and Treatment Strategies for Mesh Infection in Abdominal Wall Reconstruction // Plastic and Reconstructive Surgery. — 2018. — 142 (3). — P. 149–155.
7. Tubre D.J., Schroeder A.D., Estes J. et al. Surgical site infection: the «Achilles Heel» of all types of abdominal wall hernia reconstruction // Hernia. — 2018. — 22 (6). — P. 1003–1013.
8. Owei L., Swendiman R.A., Kelz R.R. et al. Impact of body mass index on open ventral hernia repair: a retrospective review // Surgery. — 2017. — 162 (6). — P. 1320–1329.
9. Satterwhite T., Miri S., Chung C. et al. Outcomes of complex abdominal herniorrhaphy: experience with 106 cases // Annals of Plastic Surgery. — 2012. — 68 (4). — P. 382–388.
10. Patti R. Acute inflammatory response in the subcutaneous versus periprosthetic space after

- incisional hernia repair: an original // BMC Surgery. — 2014. — 14 (91).
11. Rauchfuß F., Helble J. et al. Biocellulose for Incisional Hernia Repair. An Experimental Pilot Study // Nanomaterials. — 2019. — 9 (2).
 12. Паршиков В.В., Чеботарь И.В., Ходак В.А., Самсонов А.А. Парепротезная инфекция в эксперименте *in vitro* / Материалы VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. — Красноярск, 2012. — С. 360–363.
 13. Постников Д.Г., Павленко В.В., Ооржак О.В. и др. Сравнительный анализ результатов профилактики раневых осложнений при герниопластике послеоперационных грыж // Медицина и образование в Сибири. — 2014. — 6. — С. 55.

Сведения об авторах:

Тарасова Надежда Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии ФГБОУ ВО СГМУ

Дыньков Сергей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ВО СГМУ

Кремлев Валерий Владимирович — заведующий вторым хирургическим отделением ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», врач-хирург высшей квалификационной категории

Пушкин Александр Алексеевич — врач-хирург ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»

———— * ————

Споробиота и споробиом при онкологических заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Тец В.В., Тец Г.В., Вечерковская М.Ф., Кардава К.М., Лазарева Т.Е., Захаренко А.А., Тен О.А.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. В работе суммированы современные представления о споробиоте и споробиоме у больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) различных отделов желудочно-кишечного тракта. Описаны спорообразующие бактерии, ранее не выделявшиеся при данной патологии. Приведены данные о генах патогенности и антибиотикоустойчивости выделенных штаммов. Суммированы особенности споробиоты, связанные с возможностью сохранения в организме человека и длительной персистенции патогена, определяющей рецидивирующий характер течения заболевания, а также возможности споробиома длительно сохранять и распространять гены антибиотикоустойчивости между родственными и неродственными бактериями в биопленках. Обсуждены особенности антибиотикотерапии при лечении заболеваний, вызванных спорообразующими бактериями.

Ключевые слова: споробиота, споробиом, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта, новые патогены, биопленки, антимикробная терапия.

Sporobiota and sporobiome in oncological diseases of gastro-intestinal tract

Tetz V.V., Tetz G.V., Vecherkovskaya M.F., Kardava K.M., Lazareva T.E., Zakharanko A.A., Ten O.A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Academician I.P. Pavlov
First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation,
St. Petersburg, Russia

Abstract. Article reflects up to date understanding of sporobiota and sporobiome in oncological diseases of gastro-intestinal tract. Previously unculturable spore-forming bacteria in gastro-intestinal cancer are described. The data on the genes controlling pathogenicity and antibiotic resistance of the isolated strains is presented. The features of sporobiome associated with the persistence of the pathogen in the human body and recurrence of clinical manifestations of the disease, as well as the ability of the sporobiome to preserve and distribute antibiotic resistance genes between related and unrelated bacteria in biofilms are summarized. Specific difficulties in antibiotic therapy of the diseases caused by spore-forming bacteria are discussed.

Key words: sporobiota, sporobiome, gastro-intestinal tract, cancer, new pathogens, biofilms, antimicrobial therapy.

Введение

Интенсивное изучение микробиоты в норме и патологии показало широкое распространение ранее недостаточно изученных бактерий, способных образовывать споры. Спорообразующие бактерии обладают рядом особенностей, отличающих их от остальных прокариот, они выделены в отдельную группу, получившую название «споробиота», а совокупность генов спорообразующих бактерий — «споробиом». Такие бактерии широко распространены в глобальной экосистеме, представлены в микробиоте растений, животных и людей [1]. Особое строение спор придает им исключительную устойчивость к воздействию высоких и низких температур, радиации, УФ-облучению, высыханию, отсутствию воды и питательных веществ, действию антимикробных препаратов и факторов иммунной защиты [2, 3]. Все

эти свойства обеспечивают споробиоте сохранение в окружающей среде, высокий уровень передачи между различными экологическими нишами и распространение в микробиоте животных и человека. В числе возбудителей заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) известны спорообразующие анаэробные бактерии *Clostridium difficile* и аэробные бактерии *Bacillus anthracis* и *Bacillus cereus* [4, 5]. Изучение микробиоты человека, животных и окружающей среды последних лет открыло существование большого числа ранее неизвестных представителей семейства *Bacillaceae*, которое уже насчитывает более 140 различных родов [1]. Интенсивно изучаются роль ранее не известных спорообразующих бактерий в патогенезе различных заболеваний, особенности распространения антибиотикоустойчивости, необходимые для разработки схем диагностики,

профилактики и лечения [6]. Роль споробиоты в заболеваниях желудочно-кишечного тракта остается недостаточно изученной, а свойства отдельных ее представителей мало известны в практической медицине. Целью настоящего исследования было изучение споробиоты и споробиома у больных со ЗНО различных отделов ЖКТ.

Материалы и методы

Материал для исследования: биоптат опухоли. Время между взятием материала и включением его в исследование не превышало 6 ч с хранением при температуре +4 °С.

Питательные среды: Мюллера—Хинтона, Колумбийский агар и бульон (Oxoid, Великобритания), среда системы «Выбор Антибиотика» (Новые Антибиотики, Россия).

Микроскопия. Мазки окрашивали по Граму, микроскоп Axiostarplus (Carl Zeiss, Германия), оснащенный иммерсионным объективом A-Plan

Таблица 1. Спорообразующие бактерии, выделенные из биоптатов, полученных от больных со ЗНО ЖКТ различной локализации

Диагноз	Количество пациентов	Количество штаммов	Виды бактерий
Рак сигмовидной кишки	10	24	<i>Bacillus pumilus</i> , <i>Bacillus wakoensis</i> , <i>Bacillus sonorensis</i> , <i>Bacillus atropaeus</i> , <i>Bacillus acidicola</i> , <i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus badius</i>
Рак желудка	5	12	<i>Bacillus pumilus</i> , <i>Clostridium chauvoei</i>
Рак слепой кишки	1	4	<i>Bacillus pumilus</i> , <i>Bacillus licheniformis</i>
Рак головки поджелудочной железы	3	5	<i>Bacillus sonorensis</i> , <i>Bacillus pumilus</i> , <i>Bacillus honikoshii</i> , <i>Bacillus acidicola</i> , <i>Clostridium chauvoei</i> , <i>Clostridium sphenoides</i>
Рак тонкой кишки, двенадцатиперстной кишки	8	3	<i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus pumilus</i> , <i>Bacillus intestinalis</i> , <i>Bacilli bacterium</i> , <i>Bacillus sp. strain VT 712</i> , <i>Bacillus badius</i> , <i>Bacillus simplex</i> , <i>Bacillus firmus</i> , <i>Paenibacillus glucanolyticus</i> , <i>Bacillus subtilis</i>

100×/1.25, окуляр 10× (Carl Zeiss, Германия).

Определение биохимической активности микроорганизмов проводили с помощью системы Vitek 2 (bioMérieux, Франция).

Идентификацию бактерий по протеому клетки выполняли при помощи масс-спектрометрии MALDI-TOF/TOF с пробоподготовкой на микротитрационных планшетах AnchorChip (Bruker Corporation, США) с идентификацией относительно MALDI Biotyper Database (Bruker Taxonomy Tree) (Bruker Corporation, США).

Секвенирование гена 16S рРНК проводили с помощью набора BigDye TM Terminator v3.1 Cycle Sequencing (Applied Biosystem, США) и автоматического секвенатора ABI Prism Genetic Analyzer 3730XL (Applied Biosystems, США), а также программного пакета Sequencing Analysis 5.3.1 (Applied Biosystems, США).

Секвенирование генома выполнено с помощью HiSeq 2500 платформы (GAIIx, Illumina, USA) согласно инструкции производителя. Геном был собран с использованием программы SPAdes 3.5.0 аннотированная с использованием NCBI Prokaryotic Genome Annotation Pipeline [7, 8].

ДНК-ДНК гибридизация выполнена методом компьютерного анализа [10].

Чувствительность бактерий к антибиотикам определяли на плотной питательной среде диско-диффузионным методом (HiMedia, Индия, НИЦФ РФ), с помощью системы Vitek 2 с использованием идентификационных карт AST (bioMérieux, Франция) и тест-системы «Выбор Антибиотика», предназначенной для культивирования бактерий и оценки действия на них антибиотиков (Новые Антибиотики, Россия).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования был изучен материал от 27 больных со ЗНО или с опухолями ЖКТ различной локализации (табл. 1). В материа-

ле всех обследованных пациентов обнаружены спорообразующие бактерии, которые по результатам морфологического и биохимического исследований, а также анализа состава белков и последовательностей гена 16S рибосомальной РНК были идентифицированы как представители семейств *Bacillaceae* и *Clostridiaceae*. Большая часть изученных штаммов была идентифицирована до вида.

Разнообразие полученных видов связано с особенностями использованного нами оригинального метода выделения чистых культур бактерий, плохо поддающихся культивированию, из смешанных микробных биопленок [9, 10]. Среди выделенных штаммов идентифицированы недавно описанные неизвестные ранее представители семейства бацилл нового рода *Bacilli bacterium* и двух видов — *Bacillus intestinalis* и *Bacillus sp. strain VT 712* [11–13]. Многие штаммы бацилл, полученные из биоптатов опухолей различной локализации, не описаны в данной области микробиоты человека.

Изучение генетической информации, полученной в результате полногеномного секвенирования геномов, показало наличие у них большого числа генов, контролирующих их взаимодействие с организмом человека, и способность вызывать в нем патологические изменения. Гены патогенности этих бактерий содержат информацию о синтезе неизвестных ранее адгезинов, компонентов капсулы и RelE токсина, гемолизина, образовании уреаз, протеаз, фосфолипаз, сериновых альфа-амилаз, дезоксирибонуклеаз и факторов хемотаксиса, а также супероксиддисмутаза, синтез, которых многие авторы связывают с малигнизующей активностью бактерий [14].

В геномах секвенированных штаммов выявлены гены, контролирующие устойчивость к бета-лактамам, бацитрацину, ванкомицину, фосфомицину, аминогликозидам, тетрациклам,

фузидиевой кислоте и др., а также противоопухолевым препаратам блеомицину и даунорубину. Кроме того, в геномах закодированы транспортеры различных семейств ABC, MATE, MgtE и MFS. Полученные данные указывают на потенциал антибиотикоустойчивости у изученных штаммов, связанный с аккумулярованием в их геномах большого количества транспортеров, различных семейств, контролирующих множественную устойчивость к препаратам. Каждая из этих систем способна «выкачивать» из клеток наборы различных неродственных антибиотиков, а система ABC, кроме того, защищает от их действия рибосомы [15–17]. Очевидно, что активация этих генов возможна при изменении условий внешней среды, а сохраняться в спорах они могут неопределенно долго в различных условиях. Гены при переходе спор к вегетативному состоянию распространяются в микробиоте за счет горизонтального переноса, причем в биопленках он может происходить между родственными и неродственными микроорганизмами [18, 19].

Еще более сложным является взаимодействие с антибиотиками спорообразующих бактерий, находящихся в составе биопленок, поскольку в последних происходит регуляция споруляции и депоруляции, а также сохранение большого числа спор. Количество и разнообразие спорообразующих бактерий, обнаруженных в биоптатах больных, говорят о существовании проблемы антибиотикотерапии, которая ранее в практической медицине не рассматривалась. Устойчивость к антибиотикам большинства бактерий разделяют на три уровня [20]. Первый уровень устойчивости называют толерантностью (способность бактерий в биопленках выживать в присутствии антибиотиков). Толерантность определяется проблемами преодоления антибиотиками поверхностной оболочки и матрикса, а также неэффективностью действия на часть клеток (перси-



Рис. 1. Строение бактериальной споры

стеры), находящихся в недоступном для антибиотиков состоянии [21]. Второй уровень определяется свойствами клеточной стенки, мембраны бактерий и наличием выкачивающих помп, обеспечивающих резистентность к противомикробным препаратам. Третий, цитоплазматический, уровень связан с изменением свойств мишени и регуляцией генов. Спорообразующие бактерии имеют дополнительный — четвертый — уровень, связанный с устойчивостью бактериальных спор к действию антибиотиков и антисептиков/дезинфектантов. Устойчивость к агрессивным условиям внешней среды определяется уникальной структурой спор (рис. 1).

У бактериальных спор можно выделить два типа устойчивости, которые проявляются при непосредственном действии антибиотика на свободные споры и споры, находящиеся в составе биопленок, при котором антибиотики участвуют также в процессах регуляции споруляции/деспоруляции. Таким образом, множественная устойчивость спорообразующих бактерий к антибиотикам, проявляющаяся вне биопленок и внутри этих сообществ, является одной из серьезных проблем практической медицины. Особенности действия антисептиков/дезинфектантов и антибиотиков на споробиоту требуют пересмотра методов профилактики и лечения. При подборе антибиотиков для лечения, где в числе возможных возбудителей заболевания присутствуют представители споробиоты, необходимо учитывать свойства спор и их состояние в биопленках, а схемы лечения должны подразумевать повторные курсы терапии, поскольку препараты, позволяющие уничтожить споры, неизвестны, и течение заболевания с большой вероятностью

будет иметь рецидивирующий характер.

Заключение

Споробиота онкобольных с поражениями ЖКТ представлена большим числом различных штаммов представителей семейств *Bacillaceae* и *Clostridiaceae*, включая недавно описанные роды и виды. Споробиом изученных штаммов содержит много различных генов патогенности и антибиотикоустойчивости, которые имеют идеальные условия для длительного сохранения в спорах и последующего распространения между родственными и неродственными бактериями в биопленках. Антибиотики не могут обеспечить нужной эффективности терапии, поскольку, кроме устойчивости, связанной со свойствами вегетативных форм, имеется проблема воздействия на споры, расположенные вне и внутри биопленок. Особенности споробиоты, связанные с возможностью сохранения в организме человека в виде спор, определяют персистенцию патогена и рецидивирующий характер течения заболевания. Устойчивость спор к агрессивным воздействиям внешней среды способствует их накоплению в среде обитания человека, включая места массовых посещений и медицинских учреждений, что создает идеальные условия для распространения вызываемых ими инфекций.

Литература

1. Tetz G.V., Tetz V.V. Introducing the sporobiota and sporobiome // Gut. Pathogens. — 2017. — 9. — 38.
2. Riesenman P., Nicholson W. Role of the spore coat layers in *Bacillus subtilis* spore resistance to hydrogen peroxide, artificial UV-C, UV-B, and solar UV radiation //

- Appl. Environ. Microbiol. — 2000. — 66. — P. 620–626.
3. Nicholson W.L., Munakata N., Horneck G. et al. Resistance of *Bacillus* endospores to extreme terrestrial and extraterrestrial environments // Microbiol. Mol. Biol. Rev. — 2000. — 64. — P. 548–572.
4. Ayse M.M., Muezzinoglu W.B., Karadenizlic A. et al. A case of pneumonia caused by *Bacillus anthracis* secondary to gastrointestinal anthrax // International J. of Infectious Diseases. — 2009, November. — V. 13. — Issue 6. — P. e456–e458.
5. Pothoulakis C., LaMont J.T. *Clostridium difficile* colitis and diarrhea // Gastroenterol. Clin. N. Am. — 1993. — 22. — P. 623–637.
6. Filippidou S., Junier T., Wunderlin T. et al. Underdetection of endospore-forming Firmicutes in metagenomic data // CSBJ. — 2015. — 13. — P. 299–306.
7. Bankevich A., Nurk S., Antipov D. et al. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing // J. Comput. Biol. — 2012. — 19. — P. 455–477.
8. Tatusova T., Di Cuccio M., Badredin A. et al. NCBI prokaryotic genome annotation pipeline // Nucleic Acids Res. — 2016. — 44. — P. 6614–6624.
9. Beck J., Benson D., Coleman J. et al. The NCBI handbook. 2nd ed. — National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD.
10. Тец Г.В., Смирнова Е.И., Кардава К.М. и др. Малоизвестные бактерии, выделенные при заболеваниях человека // Ученые записки им. акад. И.П. Павлова. — 2017. — 1. — С. 35–39.
11. Тец Г.В., Кардава К.М., Смирнова Е.И. и др. Ранее не культивируемые и малоизвестные бактерии, выделенные из мокроты и слюны при заболеваниях дыхательной системы // Практическая пульмонология. — 2016. — 2. — С. 56–60.
12. Tetz V., Tetz G. Draft genome sequence of *Bacillus obstructivus* VT-16-70 isolated from the bronchoalveolar lavage fluid of a patient with chronic obstructive pulmonary disease // Genome Announc. — 2017. — 5. — e01754–16.
13. Tetz G., Tetz V. Complete genome sequence of *Bacilli bacterium* strain VT-13-104 isolated from the intestine of a patient with duodenal cancer // Genome Announc. — 2015. — 3. — e00705–15.

14. Tetz V., Tetz G. Draft genome sequence of a strain of *Bacillus intestinalis* sp. nov., a new member of sporobiota isolated from the small intestine of a single patient with intestinal cancer // *Genome Announc.* — 2017. — 5. — e00489-17.
15. Smith D.G., Lawson G.H. *Lawsonia intracellularis*: getting inside the pathogenesis of proliferative enteropathy // *Vet. Microbiol.* — 2001. — 82. — P. 331-345.
16. Wilson D.N. The ABC of ribosome-related antibiotic resistance // *mBio.* — 2016. — 7(3). — e00598-16. — doi:10.1128/mBio.00598-16.
17. Reddy Vamsee S., Shlykov Maksim A. et al. The Major Facilitator Superfamily (MFS) Revisited // *FEBS J.* — 2012. — 279 (11). — P. 2022-2035.
18. Redelman C.V., Chakravarty S., Anderson G.G. Antibiotic treatment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms stimulates expression of the magnesium transporter gene *mgtE* // *Microbiology.* — 2014. — 160. — P. 165-178.
19. Roberts A.P., Pratten J., Wilson M. et al. Transfer of a conjugative transposon, Tn5397 in a model oral biofilm // *FEMS Microbiol. Lett.* — 1999. — 177. — P. 63-66.
20. Chadha T. Bacterial Biofilms: Survival Mechanisms and Antibiotic Resistance // *J. Bacteriol Parasitol.* — 2014. — 5. — 190.
21. Zhou G., Qing-Shan Shi, Huang X.-Mo et al. The Three Bacterial Lines of Defense against Antimicrobial Agents // *Int. J. Mol. Sci.* — 2015. — 16. — P. 21711-21733.
22. Balcázar J.L., Subirats J., Borrego C.M. The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance // *Front. Microbiol.* — 2015. — 6. — 1216.

Сведения об авторах:

Тец Виктор Вениаминович — академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии

Тец Георгий Викторович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии научно-исследовательского центра

Вечерковская Мария Федоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии

Кардава Кристина Малдесовна — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии

Лазарева Татьяна Евгеньевна — студентка 5-го курса стоматологического факультета

Захаренко Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела онкохирургии НИИ хирургии и неотложной медицины

Тен Олег Андреевич — врач-онколог онкологического отделения №1 НИИ хирургии и неотложной медицины

* —

Показатели иммунного статуса как критерии готовности пациентов с гранулирующими ранами к свободной аутодермопластике с целью предотвращения развития патологической рубцовой ткани при обширных глубоких ожогах

Юрова Ю.В., Пивоварова Л.П., Крылов К.М.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проведено иммунологическое исследование у 37 больных с обширными глубокими ожогами в пред- и послеоперационном периодах и с различным результатом свободной аутодермопластики (САДП). Установлена связь иммунологических показателей с результатами САДП, что позволяет считать содержание CD18⁺ и CD4⁺ моноклеаров, а также уровень кортизола в крови перед операцией информационно значимыми для прогнозирования результатов. По результатам исследования разработан алгоритм диагностики готовности пациентов с гранулирующими ожоговыми ранами к САДП.

Ключевые слова: обширные глубокие ожоги, приживление и лизис трансплантатов, свободная аутодермопластика, воспаление, иммунологические критерии, рубец.

Indicators of the immune status as criteria of readiness of patients with the granulating wounds for free auto- transplantation for prevention of development scar with extensive deep burns

Yurova Y.V., Pivovarova L.P., Krylov K.M.

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia

Abstract. This is the result of an immunological study of 37 patients with severe burn injury in pre- and postoperative period and different result of free auto-transplantation. It was found communication between indicators of the immune status and results of free auto- transplantation, that allows to consider level of CD18⁺, CD4⁺ and cortisol in blood before surgical treatment the information significant for forecasting of operation's results. It was developed diagnostic algorithm of the readiness of patients with granulate burn wounds for free auto-transplantation.

Key words: extensive deep burns, engraftment and lysis of the skin auto-flap, free auto- transplantation, inflammation, indicators of the immune status, scar.

Актуальность

Обширная ожоговая травма приводит к нарушению целостности кожных покровов с утратой их барьерной функции, к дезорганизации важнейших нейротрофических и обменных функций организма, создает благоприятные предпосылки для развития и прогрессирования инфекции. А высокий уровень осложнений, связанных с патологическими изменениями восстановленного кожного покрова, приводит к косметическим и функциональным нарушениям, инвали-

дизации пациентов, к необходимости многократного хирургического лечения возникших деформаций, снижению качества жизни пациентов (работа, социальные аспекты, семья).

Возникновение рубцов нередко вызывает серьезные функциональные, косметические нарушения и требует специализированного лечения. Очень важно найти способы, снижающие вероятность развития патологических рубцов. В их возникновении огромную роль играет генетическая предрас-

положенность, а также факторы, провоцирующие и способствующие развитию рубцовой ткани. К таким провоцирующим манипуляциям относится хирургическое лечение. Многократные операции, лизис трансплантатов провоцируют неправильное структурирование коллагена, что впоследствии приводит к развитию гипертрофических и келоидных рубцов. И в наших силах повлиять на правильность выполнения оперативного лечения, тем самым снизить риск развития патологической рубцовой ткани.

Установлено, что ожоговая травма сопровождается глубокими нарушениями клеточного и гуморального иммунитета, детерминированным ожоговым стрессом и его последствиями, среди которых ведущее место занимают гормональные сдвиги, интоксикация и инфекция [1–4].

Известно, что иммунная реактивность пациентов существенно влияет на течение раневого процесса и ожоговой болезни [2, 5], однако рекомендаций по использованию иммунологических методов диагностики и прогнозирования исходов оперативного восстановления кожного покрова у обожженных не существует.

В литературе указывалось на возможность использования методов иммунодиагностики для прогнозирования криза отторжения трансплантата, в том числе и аутокожи [6]. По мнению М.Г. Крутикова [7], несовершенство методов исследования иммунной реактивности пострадавших и небольшое число наблюдений, приводимых различными исследователями, создают значительные трудности в интерпретации полученных данных. Противоречивые данные, полученные при анализе литературы, потребовали продолжения исследований иммунной системы обожженных.

Одна из задач исследования состояла в изучении влияния нарушений иммунной реактивности на результаты САДП у пациентов с тяжелой термической травмой.

Поиск объективных методов комплексной оценки состояния пострадавшего и готовности раны к операции, позволяющих определить оптимальные сроки и метод выполнения хирургического вмешательства, а также лечебную тактику в послеоперационном периоде, остается по-прежнему актуальным.

Определение иммунологических критериев готовности пациентов с гранулирующими ожоговыми ранами к хирургическому лечению позволит накануне операции прогнозировать успех хирургического лечения и тем самым будет способствовать совершенствованию способов лечения и уменьшению риска послеоперационных осложнений.

Цель исследования

1. Определить иммунологические критерии оценки готовности пациентов с гранулирующими ранами к свободной аутодермопластике (САДП) при тяжелой ожоговой травме.

2. Разработать алгоритм диагностики готовности пациентов с гра-

нулирующими ожоговыми ранами к САДП.

Материалы и методы

Проведено иммунологическое исследование у 37 больных с обширной ожоговой травмой. Всем пострадавшим, включенным в исследование, выполнена одномоментная свободная аутодермопластика ран на площади ($M = 9,6\%$; 95% ДИ: 8,1–11,15) на 25–31-е сутки ($M = 28$ (25;31)) после травмы. Тяжесть ожоговой травмы оценивали с помощью модифицированного индекса Франка ($M = 91,02$ усл. ед.; 95% ДИ: 84,1–97,9). Возраст обследованных составил ($M = 39,8$ лет; 95% ДИ: 35,3–44,3). Группа сравнения представлена 30 здоровыми взрослыми людьми в возрасте 21–56 лет ($M = 35,7$; 95% ДИ: 32,2–39,3). Критериями включения в исследование являлись возраст пациентов от 18 до 60 лет, с индексом тяжести травмы 60–110 усл. ед., с глубокими ожогами кожи на площади не менее 5% поверхности тела и необходимостью оперативного восстановления кожного покрова после формирования грануляционной ткани, с отсутствием тяжелого сепсиса.

Все пострадавшие были разделены на две группы в зависимости от результатов аутооттрансплантации. В первую группу пациентов (группа с хорошими результатами аутооттрансплантации) вошли 22 пострадавших с лизисом трансплантатов на площади 15% и менее от площади раны, на которую пересаживали кожные трансплантаты. Вторую группу (группа с неудовлетворительными результатами аутооттрансплантации) составили 15 человек, у которых площадь не прижившихся трансплантатов составила более 15% от площади раны, на которую пересаживали кожные трансплантаты. Группы пациентов сопоставимы по возрасту, полу, площади ожоговых ран, площади одномоментной свободной аутодермопластики.

Площадь лизиса оценивали в процентах от площади раны, на которую пересаживались кожные лоскуты с помощью фотографического метода и компьютерной программы (Avto CAD; фирма — Avtodesk; 2002 г.).

Материалом исследования служила кровь, сыворотка крови пострадавших с обширной термической травмой. Исследование крови пострадавших проводили в день операции перед ее началом.

Иммунологическое исследование включало оценку гематологических показателей (абсолютное число и относительное значение лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов,

нейтрофильных гранулоцитов), количественные и качественные характеристики клеточного и гуморального иммунитета, факторов неспецифической резистентности, а также кортизол и аутоантитела к двухспиральной ДНК.

Статистическая обработка проведена с помощью прикладных программ SPSS. Показатели определяли как M , SD (среднее, стандартное отклонение), Me , Pc (медиана, процентиля). Сравнение данных проводили с помощью критерия t -Стьюдента для непарных выборок, критерия Манна—Уитни, для парных выборок использовался критерий Вилкоксона. Корреляционную связь вычисляли с помощью коэффициента Спирмена и Кендалла (r). Для создания прогностической модели результатов САДП использовали метод анализа ROC-кривых. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

22 пациентам осуществили первую свободную аутодермопластику без повторных операций на закрытых дефектах. Пациентам второй группы (15 человек) в связи с плохими результатами аутодермопластики потребовались повторные операции на этих же ранах.

Через 5–7 дней после оперативного лечения оценивали состояние зоны операции, после чего фиксировали процент приживления аутооттрансплантатов. У пациентов с хорошими результатами приживления трансплантаты на площади $\geq 85\%$ поверхности раны были розового цвета, плотно фиксированные к дну, отделяемое раны — скудное серозное. В группе с плохим результатом: на площади менее 85% поверхности раны наблюдалась подобная картина, на оставшейся площади трансплантаты не были жизнеспособными, не фиксировались к дну раны.

Были изучены следующие показатели иммунной реактивности пострадавших с обширными глубокими ожогами до и после САДП:

- факторы неспецифической резистентности, или факторы врожденного иммунитета (содержание лейкоцитов в крови, бактерицидная активность нейтрофильных гранулоцитов, содержание цитокинов, содержание активированных мононуклеаров $CD14^+$, $CD18^+$, $HLA-DR^+$ в сыворотке крови у пациентов);
- содержание Т-лимфоцитов в сыворотке крови;
- содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови;
- содержание кортизола в сыворотке крови;

• содержание аутоантител к двухспиральной ДНК в сыворотке крови.

Для определения связи изучаемых иммунологических показателей с результатами САДП был проведен корреляционный анализ всех показателей.

В результате нашего исследования выявлена статистически значимая связь средней степени между относительным содержанием $CD18^+$ мононуклеаров в крови и площадью лизиса лоскутов, выраженной в процентах от площади раны ($\rho = 0,515$; $p = 0,003$) (рис. 1), а также микробной обсемененностью ран ($\rho = 0,530$; $p = 0,011$) (рис. 2).

Для создания прогностической модели результатов САДП в зависимости от уровня $CD18^+$ в крови использовали метод анализа ROC-кривых. Допустимым порогом содержания $CD18^+$ в крови, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (или минимум ошибок I и II рода), является точка 73,5% $CD18^+$ в крови. Данная модель имела чувствительность 84,6% и специфичность 84,2%, площадь под операционной кривой (AUC) составила 0,86. При концентрации $CD18^+$ в крови выше указанной величины можно прогнозировать лизис трансплантатов, ниже этого уровня — приживление (рис. 3).

Отмечено увеличение содержания мононуклеаров $CD14^+$, $CD18^+$ и $HLA-DR^+$ в обеих группах по сравнению со здоровыми взрослыми до операции, также между группой 1 и группой 2 была выявлена статистически значимая разница до и после операции. Подобные изменения свидетельствуют о наличии у всех пациентов очагов выраженного тканевого повреждения бактериальной природы, но в группе с лизисом трансплантатов воспалительная реакция инфекционной природы более выражена.

Среди показателей клеточного иммунитета корреляционная связь средней степени была определена между относительным содержанием в крови $CD4^+$ и площадью лизированных трансплантатов, выраженной в процентах от площади раны ($\rho = 0,438$; $p = 0,007$) (рис. 4), а также микробной обсемененностью раны ($\rho = 0,397$; $p = 0,044$) (рис. 5).

Для создания прогностической модели результатов САДП использовали метод анализа ROC-кривых (рис. 6).

$CD4^+$ клетки представляют собой разнородную группу Т-клеток, включающую Т-лимфоциты-хелперы, индуцирующие синтез иммуно-

глобулинов после презентации им бактериальных антигенов $HLA-DR^+$ моноцитами и В-лимфоцитами, Т-клетки воспаления, определяющие активацию клеточной цитотоксичности и Т-лимфоциты, регулирующие уровень иммунного ответа ($CD17^+$ и Т-reg клетки).

Допустимым порогом содержания $CD4^+$ в крови, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (или минимум ошибок I и II рода), является точка 41% $CD4^+$ в крови. Данная модель имела чувствительность 93% и специфичность 57%, площадь под операционной кривой (AUC) составила 0,79. При концен-

трации $CD4^+$ в крови выше указанной величины можно прогнозировать лизис трансплантатов, ниже этого уровня — приживление.

Кортизол участвует в регуляции активности воспаления, оказывая противовоспалительное действие, уменьшая чувствительность клеток различных тканей организма к гормонам и медиаторам, ограничивая функциональную активность Т-лимфоцитов I типа (Т-клеток воспаления) и фагоцитов крови. Одновременно происходит снижение миграции лейкоцитов в очаг тканевого повреждения и увеличение их содержания в крови, умень-

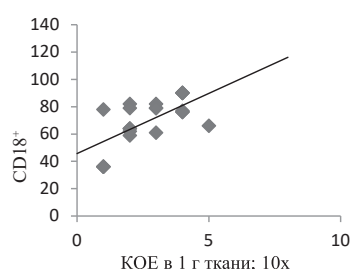


Рис. 1. Корреляционная связь между относительным содержанием $CD18^+$ (%) мононуклеаров в крови и микробной обсемененностью раны до операции ($p < 0,05$)

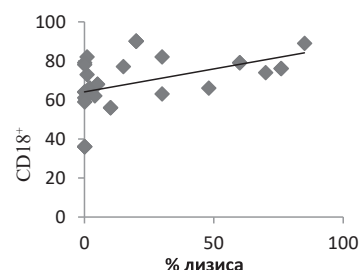


Рис. 2. Корреляционная связь между относительным содержанием $CD18^+$ (%) мононуклеаров в крови и площадью лизиса лоскутов, выраженной в процентах от площади раны ($p < 0,05$)

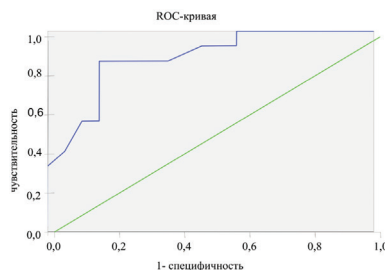


Рис. 3. ROC-кривая относительного содержания $CD18^+$ в крови до операции с целью прогнозирования результатов САДП ($p = 0,001$)

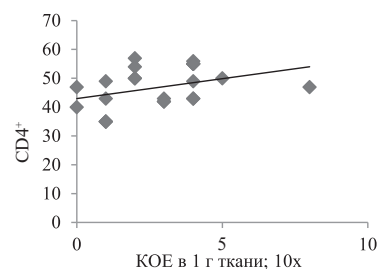


Рис. 4. Корреляционная связь между относительным содержанием $CD4^+$ (%) в крови и микробной обсемененностью раны ($p < 0,05$)

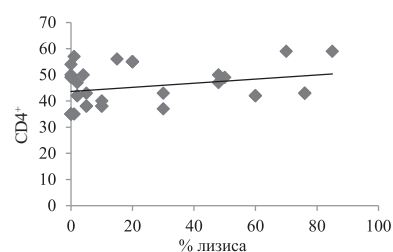


Рис. 5. Корреляционная связь между относительным содержанием $CD4^+$ (%) в крови и площадью лизиса лоскутов, выраженной в процентах от площади раны ($p < 0,05$)

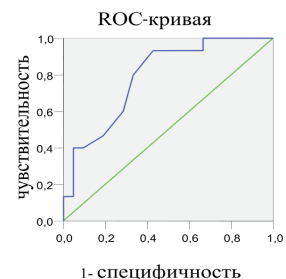


Рис. 6. ROC-кривая относительного содержания $CD4^+$ в крови до операции с целью прогнозирования результатов САДП ($p < 0,05$)

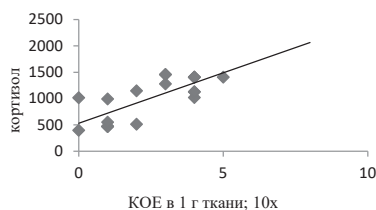


Рис. 7. Корреляционная связь между содержанием в крови кортизола и микробной обсемененностью раны ($p < 0,05$)

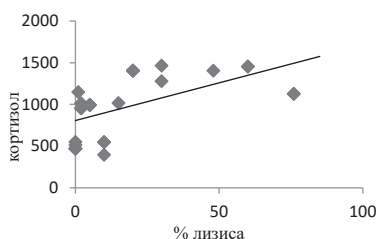


Рис. 8. Корреляционная связь между содержанием в крови кортизола и площадью лизиса лоскутов, выраженной в процентах от площади раны ($p < 0,05$)

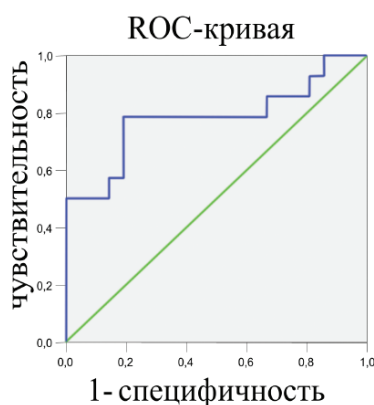


Рис. 9. ROC-кривая содержания кортизола в крови для прогнозирования результатов САДП ($p = 0,005$)

шается количество лимфоцитов и эозинофилов в крови.

Корреляционный анализ взаимосвязи уровня кортизола в крови с площадью лизиса трансплантатов, выраженной в процентах от площади раны, а также с микробной обсемененностью раны до операции выявил корреляцию средней степени ($\rho = 0,424$, $p = 0,011$; $\rho = 0,438$, $p = 0,025$) (рис. 7, 8).

Для создания прогностической модели результатов САДП в зависимости от уровня кортизола в крови использовали метод анализа ROC-кривых (рис. 9).

Допустимым порогом уровня кортизола, обеспечивающим максимум чувствительности и спе-

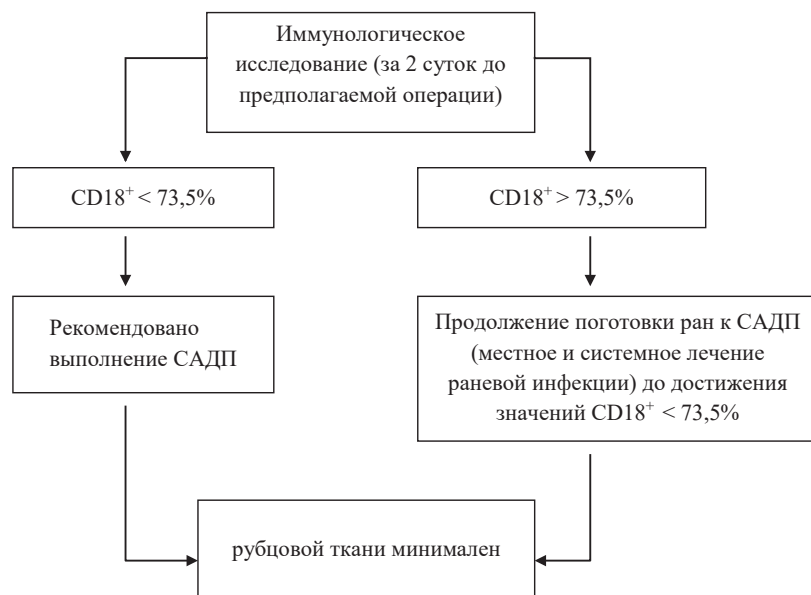


Рис. 10. Использование иммунологического показателя с целью прогнозирования результатов САДП и снижения риска развития патологической рубцовой ткани

цифичности теста (или минимум ошибок I и II рода), является величина 1016 нмоль/л. Данная модель имела чувствительность 78,6% и специфичность 81%, площадь под операционной кривой (AUC) составила 0,78. При концентрации кортизола в крови выше указанной величины можно прогнозировать лизис трансплантатов, ниже этого уровня — приживление.

Направленность изменений, зависимость результатов операции от некоторых показателей, а также значимая связь с данными микробиологического исследования позволяют трактовать выявленную провоспалительную реакцию клеток иммунной системы как реакцию инфекционной природы. Полученная значимая связь с результатами САДП позволяет считать содержание $CD18^+$ и $CD4^+$ мононуклеаров, а также уровень кортизола в крови до операции САДП информационно значимыми для прогнозирования результатов операции.

При сравнении трех прогностических моделей иммунологических показателей наиболее информативной являлась модель для $CD18^+$ мононуклеаров. Таким образом, рекомендовано использовать для прогнозирования успешного результата операции уровень $CD18^+$ мононуклеаров в крови ниже 73,5%.

У пациентов с обширными глубокими ожогами (ИТП ≥ 60) клинические признаки, характеризующие состояние ожоговой гранулирующей раны, бывают малоинформативны, а признаки системной воспалительной реакции не всегда свидетельствуют о развитии ин-

фекционного процесса. Поэтому у этой категории пострадавших общеклиническое обследование рекомендуется дополнять иммунологическим исследованием крови, включающим определение в крови моноцитов, экспрессирующих адгезионные рецепторы $CD18^+$. Как показали результаты исследования, при уровне $CD18^+$ мононуклеаров ниже 73,5% наблюдался хороший результат САДП.

Повышенный уровень относительного значения $CD18^+$ подтверждает наличие воспалительной реакции инфекционной природы у пострадавших с тяжелой термической травмой, индуцированной развитием раневой инфекции. Таким пациентам необходимы ежедневные перевязки с растворами антисептиков (лавасепт, йодопирон и др.) для ликвидации воспалительного процесса в ране, повторное микробиологическое исследование; возможно, смена системной антибактериальной терапии с учетом чувствительности к антибиотикам выделенных микроорганизмов. Если сроки и состояние пациента позволяют, то рекомендовано отложить операцию на несколько дней до снижения этих показателей. Использование данного метода представлено схематично на рис. 10.

Ведение пациентов с неблагоприятным прогнозом включает назначение превентивной антибактериальной терапии широкого спектра действия со дня операции в течение двух суток, после чего осуществляется коррекция назначений согласно результатам микробиологического исследования и их чувствительности к антибиотикам.

Перевязка до одного слоя перевязочного материала у пациента должна осуществляться на следующий день после операции с последующей ежедневной обработкой операционного участка раствором антисептика.

Выводы

1. Определены иммунологические критерии готовности пациентов с гранулирующими ранами к САДП при тяжелой ожоговой травме.

2. Разработан алгоритм диагностики готовности пациентов с гранулирующей ожоговой раной к САДП.

Таким образом:

- у пациентов с последующим лизисом трансплантатов наблюдались более выраженные проявления системной воспалительной реакции до операции, что характеризовалось увеличением CD18⁺, CD4⁺ мононуклеаров (более 73,5% и 41,0% соответственно) и уровнем кортизола в крови (выше 1016 нмоль/л);
- определение содержания в крови CD18⁺ до операции позволяет объективно оценивать готовность гранулирующей раны к свободной

аутодермопластике и корректировать тактику хирургического лечения в зависимости от прогнозируемого результата;

- доказана связь микробной обсемененности раны от выраженности нарушений иммунной реактивности, что подтверждает патогенетическую роль иммунной системы в их развитии;
- использование иммунологических критериев готовности пациентов с гранулирующими ранами к САДП при тяжелой ожоговой травме позволяет снизить риск развития патологической рубцовой ткани в период реконвалесценции и тем самым улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Шлык И.В., Крылов К.М., Зуева Л.П., Сатосова Н.В. Эпидемиологический мониторинг в отделении ожоговой реанимации // Инфекции в хирургии. — 2008 (3). — С. 23–27.
2. Пивоварова Л.П., Крылов К.М., Шлык И.В. и др. Клинико-иммунологические критерии инфекционных осложнений при термической травме. По-

сobie для врачей. — СПб., 2005. — С. 36–39.

3. Murray C.K., Murray C.K., Loo F.L. et al. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns // Burns. — 2008 (3). — P. 1108–1112.
4. Appelgren P., Bjornhagen V., Bragderyd K. et al. A prospective study of infections in burn patients // Burns. — 2002 (28). — P. 39–46.
5. Zahorec R.C. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // Bratisl. lek. listy. — 2001 (1). — P. 5–14.
6. Зарецкая Ю.М., Львицина Г.М., Дурнева Т.С. Прогностическая значимость цитохимических показателей для характеристики посттрансплантационных осложнений // Иммунология. — 1982 (2). — С. 32–35.
7. Крутиков М.Г. Современные технологии и лечение ожогового сепсиса: реализации и перспективы // Сборник научных трудов II Съезда комбустиологов России. — Москва, 2005. — С. 104–105.

Сведения об авторах:

Юрова Юлия Васильевна — хирург, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Пивоварова Людмила Павловна — доктор медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Крылов Константин Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела термических поражений, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

———— * ————

