

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия МЗ РФ

На правах рукописи

Глущенко Андрей Викторович

**ДИНАМИЧЕСКАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ ПРИ ТЯ-
ЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ
ОЛИФЕНОМ**

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

14.00.16 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук профессор В.Н.Лукач
доктор медицинских наук профессор В.В.Семченко

Омск - 2005

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ТЕРМИЧЕСКАЯ ТРАВМА И КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ (обзор литературы)	10
1.1. Эпидемиологические, этиологические и патогенетические аспекты термической травмы.	10
1.2. Механизмы морфо-функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта при термической травме	18
1.3. Методы коррекции динамической кишечной непроходимости при термической травме	29
1.4. Использование олифена - как перспективное направление лечения ишемических повреждений желудочно-кишечного тракта при термической травме	36
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Общая характеристика больных	39
2.2. Методы исследования	42
2.3. Статистический анализ	49
Глава 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЛИФЕНА	
3.1. Функционально-метаболические нарушения у больных с термической травмой	53
3.2. Влияние олифена на Функционально-метаболические нарушения у пациентов с термической травмой	78
3.3. Сравнительный системный анализ динамики клинко-лабораторных показателей у пациентов с термической травмой без использования и с использованием олифена	100
Глава 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ БЕЗ ИСПОЛЬ-	

ЗОВАНИЯ И С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЛИФЕНА	122
4.1. Характеристика слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных без использования олифена	122
4.2. Характеристика слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне комплексной интенсивной терапии с использованием олифена	131
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	135
ВЫВОДЫ	156
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	157
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	158

Список сокращений, использованных в диссертации

- АД – артериальное давление
 АД_{диаст} – диастолическое артериальное давление
 АД_{сисст} – диастолическое артериальное давление
 АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
 ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ЛИИ – лейкоцитарному индексу интоксикации
 МОК - минутный объем кровообращения
 ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление
 ОЦК – объем циркулирующей крови
 ПОЛ - перекисное окисление липидов
 ПОН – полиорганная недостаточность
 ПТИ– протромбиновый индекс
 САД – среднее артериальное давление
 СВ – сердечный выброс
 СИ – сердечный индекс
 СПОН - синдром полиорганной недостаточности
 ССВР - синдром системной воспалительной реакции
 УИ – ударный индекс
 УО – ударный объем
 ВСММ – вещества средней молекулярной массы
 ЦВД – центральное венозное давление
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ПИРЛЖ- пульсовой индекс работы левого желудочка
 АРАСНЕ -II- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - оценка острых и хронических функциональных изменений
 C_vO₂ – содержание кислорода в венозной крови
 C_aO₂ – содержание кислорода в артериальной крови
 iDO₂ - индекс доставки кислорода
 Hb – гемоглобин
 P_vO₂ - напряжение кислорода в венозной крови
 P_aCO₂ - напряжение углекислоты в артериальной крови
 S_vO₂ - насыщение гемоглобина венозной крови кислородом
 S_aO₂- насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом
 VO₂ – потребление кислорода

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По данным Российского ожогового центра, число пострадавших от ожогов в 2001 году составило 434279 – 4,1%, в 2002 году составило 421709-3,9% от всех видов травм, а на 100000 населения соответственно 302,1 и 294,2. При пожарах и взрывах по Российской Федерации пострадало в 2000 году 2663 человека, в 2001 году 2781 человек. [41,76] При этом количество пострадавших в 2001 году с тяжелой степенью травмы составило на 100000 населения 376 человек [40,75]. Отчетливое увеличение удельного веса обширных тяжелых ожогов закономерно приводит к повышению летальности, как в специализированных ожоговых центрах, так и в хирургических и травматологических отделениях. В 1990 году летальность среди обожженных в стране составила 2,1%, а к 1997 году она возросла до 3,3%. В 1999 году из 139 000 госпитализированных больных с ожогами погибли 4500, причем 2/3 из них умерли на неспециализированных койках [41, 76].

Детальное изучение основных компонентов патогенеза ожоговой болезни обусловлено широким распространением данной патологии во всем мире. Ежегодно только в США около 2 миллионов человек получают ожоги по разным причинам. 500000 человек получают медицинскую помощь, а 100000 из них нуждаются в госпитализации. Ежегодно 6000 пациентов умирают от ожоговой болезни или ее последствий, 30-35% из числа обожженных – это дети [47, 65, 76, 104].

Создание отделений реанимации и интенсивной терапии в структуре ожоговых центров позволило добиться ощутимых положительных результатов в лечении больных с термической травмой. Несмотря на применение всё более мощных антибактериальных средств и совершенствование тактики интенсивного общего и хирургического лечения, осложнения ожоговой болезни (сепсис, пневмония, полиорганная недостаточность) по-прежнему занимают ведущее место в структуре летальности обожженных. В связи с этим особое значение приобретает совершенство-

вание методов ранней диагностики и защиты тканей от ишемического повреждения [65, 71, 72, 82, 81, 84].

Важнейшей проблемой в лечении пациентов с тяжелой термической травмой является динамическая кишечная непроходимость на фоне полиорганной недостаточности [18, 47, 51, 62, 161]. В результате развития кишечной непроходимости нарушается дренажная и барьерная функция кишечной стенки и кишечник становится источником токсинов, что еще больше усиливает проявления синдрома эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности [78, 81, 83, 84, 90, 101, 102, 105, 108, 114].

В связи с этим представляется актуальным изучение патогенеза динамической кишечной непроходимости и поиск средств эффективного воздействия на основные патогенетические факторы развития послеожоговых осложнений. Перспективным в этом направлении является обоснование использования в схеме интенсивного лечения пациентов с термической травмой препаратов с антигипоксическими свойствами [27, 33, 47, 65, 81, 71, 94, 99, 96, 107, 113, 123].

Цель исследования. На основе клинико-патофизиологического анализа патогенетических факторов развития динамической кишечной непроходимости у больных с термической травмой обосновать перспективность использования в комплексной интенсивной терапии антигипоксанта олифен.

Задачи исследования.

1. Выявить частоту возникновения динамической кишечной непроходимости при тяжелой термической травме.
2. Определить структурно-функциональные изменения тонкой кишки у пациентов с тяжелой термической травмой, осложненной динамической кишечной непроходимостью.
3. Изучить закономерности изменения гемодинамики и системы доставки кислорода, механизмы развития эндотоксикоза и гемостазиологических нарушений, процессов липопероксидации у пациентов с тяжелой термической травмой.

4. Оценить эффективность включения антигипоксанта олифен в комплексное лечение больных с термической травмой, осложненной динамической непроходимостью.

Научная новизна исследования. Выявлено, что развитие динамической кишечной непроходимости сопряжено со степенью нарушения двигательной активности кишечника, нарушениями гемодинамики, нарушениями системы доставки кислорода, степенью эндотоксикоза, гемостазиологическими нарушениями, процессами липопероксидации и интенсивностью антиокислительной активности крови.

Установлено, что в основе развития динамической кишечной непроходимости у пациентов с термической травмой лежат деструктивные и компенсаторно-восстановительные изменения стенки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые обусловлены дистрофическими и некробиотическими изменениями нервных волокон, эпителия слизистой оболочки, нарушением гемоциркуляции и лимфомикроциркуляции, эндотоксикозом, свободно радикальными формами кислорода.

Структурно-функциональные изменения желудочно-кишечного тракта у пациентов с термической травмой, сопряжены с проявлениями мультисистемной дисфункции и недостаточности.

Показано, что применение антигипоксанта олифен в комплексном лечении больных с тяжелой термической травмой, сопровождающейся динамической непроходимостью кишечника, позволяет снизить степень структурно-функциональных нарушений стенки кишечника и уменьшить проявления печеночной недостаточности, почечной недостаточности, восстановить систему гемостаза и уменьшить процессы липопероксидации.

Практическая значимость исследования. Выявление ведущих патогенетических факторов динамической кишечной непроходимости у пациентов с термической травмой и корреляционной зависимости между выраженностью структурно-метаболических изменений, двигательной активностью кишечника и проявлениями полиорганной дисфункции, по-

зволяет своевременно прогнозировать и своевременно предотвращать развитие необратимых осложнений.

Использование в комплексном интенсивном лечении антигипоксанта олифен способствует восстановлению моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, показателей работы сердца, системы доставки кислорода, а также уменьшению проявлений эндотоксикоза и гемостазиологических нарушений.

Снижение степени выраженности полиорганной недостаточности, раннее восстановление функции желудочно-кишечного тракта с последующим началом энтерального питания, способствует сокращению срока пребывания больного с термической травмой на реанимационной койке и в стационаре, что позволит значительно снизить стоимость лечения данной группы больных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Тяжелая термическая травма сопровождается развитием динамической кишечной непроходимости, в основе которой лежат выраженные структурно-функциональные изменения стенки кишечника и его нервного аппарата, нарушения системной гемодинамики, доставки кислорода, эндотоксикоз, гемостазиологические сдвиги и дисбаланс прооксидантной и антиоксидантной систем организма.

2. Использование в комплексном интенсивном лечении пациентов с термической травмой, осложненной динамической кишечной непроходимостью, олифена способствует нормализации структурно-функционального состояния стенки кишечника, восстановлению его двигательной активности, снижению степеней выраженности печеночной недостаточности, почечной недостаточности, циркуляторной недостаточности и восстановлению баланса прооксидантной и антиоксидантной систем организма и уменьшению летальности в группах.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены: 1. Научно-практическая конференция «Вопросы организации оказания неотложной медицинской помощи в условиях крупного промыш-

ленного центра» Омск: -1996. 2. Пятая региональная научно-практическая конференция «Проблемы экологии и здоровья матери». Омск:- 1998. 3. Седьмая всероссийская научно-практическая конференция по проблеме термических поражений. Челябинск- 1999 4. Пятая научно-практическая конференция «Патология сосудов и гемостаз» Омск-2005

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ.

Объем и структура диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания методик исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов и выводов. Объем диссертации составляет 174 страницы машинописного текста, фактические данные иллюстрированы 38 рисунками, 19 таблицами и 2 схемами Указатель литературы включает 167 источников, из них зарубежных - 105.

Автор благодарит научных руководителей: доктора медицинских наук, профессора Валерия Николаевича Лукача, доктора медицинских наук, профессора Валерия Васильевича Семченко за консультативную помощь в написании основных разделов диссертации, а также коллектив Муниципальной Городской Больницы Скорой медицинской Помощи №1, главного врача Пилипенко Павла Герасимовича, заслуженного врача России, заведующего ожоговым отделением Виктора Михайловича Федорова, в подготовке и обработке основных статистических материалов.

ТЕРМИЧЕСКАЯ ТРАВМА И КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиологические, этиологические и патогенетические аспекты термической травмы.

В Российской Федерации в 2001 году было зарегистрировано 434279, в 2002 году – 421709 случаев термической травмы. На 100000 населения было зарегистрировано соответственно 302,1; 294,2 случаев термической травмы. Снижение случаев термической травмы в Российской Федерации объясняется уменьшением объемов производства, так как основным поставщиком случаев термической травмы являются именно производственные аварии [41, 47, 65, 76].

Несмотря на снижение количества травм, сохраняется довольно высокая летальность: в 1998 году зарегистрировано 5173 (4,4%), в 1999 году – 4829 (4,6%) и в 2000 году – зарегистрировано 4135 (4,2%) случаев смерти [41, 65, 76].

Приведенные выше данные касаются лишь взрослого населения старше 14 лет. До 14 лет в 1995 году выявлено 548 (1,3%), 1996 году – 458 (1,1%) и в 1999 году – 379 (0,9%) случаев смерти. Несмотря на уменьшение количества ожогов на производстве при чрезвычайных ситуациях, в России в 2000-2001 годах пострадало 2755 человек (детей – 247), погибло на пожарах 1086 человек (86 – детей), на пожарах помощь оказана 1876 пострадавшим, а на госпитальном этапе – 1202 пострадавшим [41,76].

В структуре бытового и производственного травматизма термические повреждения составляют 5-10% всех травм [47, 65, 104].

В США, по данным Национального информационного банка по ожогам, за десять месяцев 1998 года в 133 ожоговых центрах было зарегистрировано 92034 случаев термической травмы. Примерно 30000 из

них касались термической травмы у детей в возрасте от 1 года до 18 лет [104].

Ежегодно в США получают ожоги 1,8-3 миллиона человек [104], во Франции 20000-22000 человек, из них 50% занимают дети [47, 65, 104]. Рост частоты ожогов и высокая летальность обожженных отмечается во многих странах мира. По данным ВОЗ, ожоги занимают второе место среди прочих травм. При этом от ожогов погибает около 6000 человек в год [47, 65].

В настоящее время самую большую информацию можно получить из работ американских авторов. Так, по данным E. Black (1995), за последнее время общее количество ожогов в США увеличилось до 3 млн. в год, что составляет около 1% от общего населения страны. К счастью, несмотря на огромное число ожогов, регистрируемых ежегодно во всем мире, многие из них относятся к ограниченным поражениям, не требующим госпитального лечения [47, 65]

В Аргентине (население 20 миллионов человек) ежегодно регистрируют до 100000 случаев ожогов, которые возникают дома в быту [104]. В Англии ежегодно умирают от ожогов 700-900 человек. Из 300-400 обожженных, ежегодно госпитализируемых в травматологический госпиталь Бирмингема, 30% пострадавших получают травму в домашних условиях и 2/3 – на производстве. Особенностью бытовых ожогов является то, что они часто возникают от горячей одежды, поэтому отличаются большой глубиной и обширностью поражения.

T. Skoog (1993), наблюдавший 789 пострадавших, лечившихся в ожоговом отделении университетского госпиталя Упсалы (Швеция) в 1991-1982 годы, отмечает, что наиболее частыми причинами ожогов были ошпаривание горячими жидкостями (299 случаев), контакт с пламенем (265 случаев), горячими предметами (135 случаев), электричеством (53 случая) и химическими веществами (31 случай). Хотя ожоги пламенем и ошпаривание наблюдались почти одинаково часто, в разных возрастных в группах, эти причины имели различный удельный вес (ошпаривание у

детей наблюдалось в 54%, а у взрослых – в 13% случаев, ожоги пламенем у взрослых – в 49%, у детей – в 20% случаев). Причем 7% ожогов было получено электричеством, что можно объяснить тем, что электрический ток является преобладающим источником энергии в Швеции [104].

С.Р. Artz и J.A. Moncrief (1989) сообщают, что среди самых разнообразных причин летальных исходов у детей ожоги составляют 20% и 28% - у лиц старше 65 лет.

Основной причиной ожоговой травмы у детей являются горячие жидкости и открытое пламя (табл. 1).

Таблица 1

Причины ожогов у детей (Элберг, 1987)

Этиологический фактор %	Частота этиологического фактора	
	До 5 лет	6-15 лет
Кипяток	78	20
Пламя	6	69
Контактные	8	5
Электротравма	4	6
Другие причины	2	0

Показано, что 78% ожогов у детей до 5 лет возникает от горячих жидкостей, в то время как 6% из-за ожога пламенем. В возрастной группе от 6-15 лет, соотношение обратное: 69% ожогов пламенем и только 20% - ожоги кипятком [47, 65].

Причинные агенты ожогов у детей в СССР из Всесоюзного Детского ожогового центра (Детская больница № 9, Москва) показывают почти такое же распределение причин ожогов (табл. 2).

Таблица 2

Причины ожогов у детей по данным Всесоюзного Детского ожогового центра за 1985-1989 годы

Этиологический фактор %	Частота этиологического фактора	
	До 5 лет	6-15 лет
Кипяток	86	56
Пламя	3	30
Контакт	5	3
Электротравма	3	9
Другие причины	3	0

По данным Филипс, который в своей работе провел анализ ожогов кипятком у 333 детей за 1979-1984 годы, установил, что основными поражающими жидкостями являются чай, кофе и горячая вода.

Воздействие высокой температуры на кожу человека приводит к повреждениям двух видов: 1) непосредственное, прямое поражение эпидермиса и 2) последующее глубокое поражение дермы. Кожа может противостоят температуре до 40° С. сравнительно долгое время, но действие более высокой температуры увеличивает степень повреждения тканей в геометрической прогрессии [6, 45, 67, 140, 148]. Глубина повреждения тканей зависит так же и продолжительности действия термического фактора.

Таким образом, глубина ожога определяется видом термического агента, его теплоемкостью и продолжительностью воздействия. Многие из этих процессов обратимы, однако уже при температуре выше 45°С. процесс коагуляции превалирует над процессом репарации клеток [45, 68, 140, 130, 154].

Реакция клетки на термическое воздействие не носит стандартный характер и определяется кровоснабжением и локализацией участка повреждения. Согласно классификации D.M. Jackson (1983), в ожоговых ранах различают три concentric зоны поражения [47, 65, 154]. Цен-

тральная область ожоговой раны, наиболее тесно соприкасающаяся с источником тепла, характеризуется коагуляционным некрозом клеток и носит название зоны коагуляции. При ожоге температура в этой зоне превышает 45°C ., и восстановление клеток становится невозможным. Степень поражения уменьшается в направлении от поверхности кожного покрова к его более глубоким слоям и от центра ожога к периферическим участкам.

Вокруг центральной области коагуляции располагается зона паранекроза. Хотя клетки этой зоны испытывают непосредственное воздействие высокой температуры, но они не подвергаются некрозу. В этой области, названной D.M. Jackson «зоной стаза», происходит глубокое поражение дермы в связи с ишемией кожного покрова [154]. Пока не был раскрыт механизм прогрессирующей кожной ишемии, считали, что все клеточные элементы в зоне стаза обычно погибают в течение 24-48 часов после ожога.

Вокруг зоны стаза располагается так называемая область гиперемии, повреждающаяся крайне незначительно. Клетки в этой зоне восстанавливаются в течение 7-10 суток. Как показали многочисленные исследования, вслед за непосредственным термическим поражением в поврежденной клетке продолжают происходить дальнейшие изменения. До настоящего времени природа этих сдвигов неясна: то ли они свидетельствуют о дальнейшем развитии патологических изменений, то ли это признак регенерации. Большинство исследователей считает, что основной некроз тканей начинает развиваться спустя некоторое время после ожога [116, 105, 151, 154,].

Данные D.M. Jackson (1953), X.Ф. Карваял (1990), приведенные при описании зон ожоговой раны, подтверждают наличие процесса коагуляции в зоне стаза, который происходит в течение 24-48 часов.

Артерио-графическое исследование показало, что в ожоговой ране кровеносные сосуды разрушаются в течение 24 часов после поражения,

хотя в более ранние сроки наблюдалась картина их полнокровия [27, 47, 143].

В течение 24-48 часов после ожога прогрессирует разрушение эпителиальных тканей фолликулов и потовых протоков [47, 65, 140]. Биопсии, сделанные через 4 часа после повреждения, свидетельствуют о наличии деструктивных процессов в клетках. В зависимости от характера действия термического агента различают три типа реакции мелких сосудов. Первая, так называемая "кратковременная" реакция, длится не более 30 мин после ожога и характеризует незначительное повреждение тканей. Замедленная, или продолжительная реакция на более сильное повреждение проявляется на 15-75-й минутах, достигает максимума к 4-му часу и идет на убыль с 8-го часа после ожога. Повреждение эндотелия сосудов развивается постепенно и достигает максимума к 3-4-му часу после ожога. При этом виде реакции повреждение эндотелия сосудов может наблюдаться вплоть до 24 ч исследования, а процессы регенерации начинаются лишь с 7-х суток после ожога. Через 5-7 мин после повреждения отмечено уменьшение объема циркулирующей крови в микроциркуляторных сосудах [47, 65, 103]. Было показано, что венозная система в этот период развития патологических процессов сразу же ставится под угрозу гибели, вероятность которой возрастает в течение 24 часов. До настоящего времени неясно, являются ли описанные процессы следствием непосредственно соприкосновения термического агента и кожи или они отражают динамику развития последующих патологических нарушений. Твердо установлено лишь то, что, начавшись, они постоянно эволюционируют.

Впервые процесс острого воспаления, которое развивается после термической травмы, описал J.Cohnheim в 1889 году [110]. В опытах на кроликах, уши которых погружали в горячую воду различной температуры, отмечены первоначальное ускорение циркуляции крови в сосудах с последующим ее стазом, локальное выделение жидкости, адгезия лейкоцитов к стенке сосуда.

Последующие исследования были посвящены определению роли воспаления в тканях, в которых ход биологических процессов нарушен вследствие термического повреждения. Был сделан вывод, что воспалительные процессы способствуют прогрессирующему разрушению тканей благодаря негативному влиянию на систему микроциркуляции [1, 15, 20, 22, 23, 28, 45, 65, 151].

Термическое повреждение вызывает в организме цепь патологических реакций, которая хорошо изучена. Эти реакции, как правило, зависят от тяжести ожоговой травмы, а именно, чем обширнее ожог, тем более выражена конкретная ответная реакция. Ожоги свыше 50% поверхности тела вызывают максимальную ответную реакцию организма [47, 65, 140, 146].

Продолжительность многих посттравматических реакций была впервые рассмотрена в работе Cuthbertson (1932). Автор выделил два четких периода действия этих реакций: ранняя фаза "угасания" и последующая фаза "протекания". Фаза "угасания", или шоковая фаза, обычно заканчивается сравнительно быстро (от 24 до 48 ч) и наступает сразу после термического повреждения. В первую очередь происходит уменьшение минутного объема сердца, снижение артериального давления, температуры тела и количества поглощаемого кислорода. Эти процессы сопровождаются гиповолемией, гипоперфузией и лактат ацидозом вследствие чрезмерных потерь жидкости после ожоговой травмы [6, 7, 10, 47, 154].

В зависимости от вида энергии, которая вызывает поражение, различают термические, электрические и химические ожоги. Общим для всех этих травм является более или менее распространенная по площади и глубине гибель тканей. Изменения, происходящие в ожоговых ранах, подчинены общебиологическим закономерностям. Сама термическая травма вызывает комплекс патологических изменений, практически все жизненно важные системы [47, 53, 54, 65, 102, 109, 123].

Патологический процесс, в котором ожоговая рана и обусловленные висцеральные изменения находятся во взаимосвязи и взаимодейст-

вии, и представляют собой нозологическую форму, которую принято называть ожоговой болезнью [47, 58, 65, 130].

Экстремальное температурное воздействие приводит к генерализации воспаления, когда все защитные и адаптационные механизмы не реализуются, а в некоторых случаях извращается с усугублением течения заболевания [86].

Термическая травма из всего многообразия повреждений характеризуется следующими патологическими изменениями: 1) гиповолемией, возникающей в результате потери жидкости в окружающее пространство и утечкой жидкости в интерстициальное пространство, из-за повреждения эндотелия сосудов медиаторами воспаления [28, 42, 47, 65, 135, 143]; 2) повреждающим действием агрессивного агента на систему транспорта кислорода (гемолиз эритроцитов); 3) уменьшение содержания в клетках макроэнергитических фосфатов; 4) эндотоксемией, приводящей к повреждению мембран клеток; 5) прямым повреждающим действием вазоактивных веществ на органы и ткани 6) вторичной недостаточностью иммунного ответа [55, 56, 71, 72, 75, 80, 116].

Одной из основных причин нарушений функций многих систем и органов является расстройство гемодинамики. В ближайшие часы после травмы наступает уменьшение минутного объема кровообращения, что связано со снижением возврата венозной крови к сердцу, повышения периферического сосудистого сопротивления [71, 72, 111, 120, 131].

Снижение объема циркулирующей крови воспринимается барорецепторами дуги аорты и передается в гипоталамус, который активизирует гипофиз, вследствие чего усиливается синтез АКТГ, АДГ, СТГ. На уровне микроциркуляции, нарушение кровообращения реализуется в тотальном вазоспазме, с ухудшением условий доставки кислорода и питательных веществ. Перераспределение кровотока происходит в ущерб непriorитетным органам и тканям (кожный покров, подкожно жировая клетчатка, мышечная ткань, органы брюшной полости и малого таза) для поддержания системной гемодинамики [47, 57, 70, 103, 133].

Резко увеличивающиеся потребности клеток в кислороде приводят к включению альтернативных процессов выработки энергии, в виде анаэробного гликолиза, с накоплением недоокисленных продуктов с последующим повреждением мембран клеток органов [11, 22, 34, 71, 72, 74, 91].

Значительное количество исследований было посвящено расшифровке механизмов образования и действия ожоговых токсинов методом фракционирования белков обожженной кожи, была выделена белковая фракция 0,43 и с помощью иммуносорбции установлена антигенная специфичность входящего в нее токсического высокомолекулярного гликопротеина [47, 85]. Его негативное действие было обусловлено повреждением макрофагальной системы печени, угнетением экскреторной функции печени и желудочно-кишечного тракта, с разобщением окисления с фосфорилирования АТФ [59, 60, 66, 67, 69, 71, 72, 117, 133].

1.2. Механизмы морфо-функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта при термической травме

Клинический опыт многих ожоговых центров свидетельствует о том, что изменения со стороны органов пищеварения занимают 3-4е место среди непосредственных причин смерти от ожогов. [47, 85, 109, 154, 159]

За последние десятилетия опубликовано немного работ, посвященных изучению изменений желудочно-кишечного тракта у обожженных. Дано множество морфо-функциональных характеристик изменений желудочно-кишечного тракта, проведены исследования в разные периоды ожоговой болезни. Наиболее полно изучены изменения со стороны желудка у тяжело обожженных пациентов в стадии шока [47, 65, 154].

Еще в прошлом столетии было установлено, что в первом периоде ожоговой болезни в слизистой желудочно-кишечного тракта нередко обнаруживаются кровоизлияния и очаги некроза, а в период ожогового ис-

тошения появляются атрофические изменения различной интенсивности [98, 109, 148, 154, 162].

Первые работы по оценки функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта появились в 1938 году. Было обнаружено понижение общей кислотности желудочного содержимого и высказано предположение о том, что гиперхлоргидрия при термической травме не развивается [92, 93, 109].

Обстоятельное изучение функционального состояния желудка у пациентов с ожогами впервые проведено П.В. Пилюшиным (1957), а затем В.Я. Персидским (1964). Согласно полученным данным, влияние ожоговой травмы на функциональное состояние желудка выражается подавлением секреторной, кислотообразующей, ферментовыделительной и эвакуаторной его способности, в результате чего у больных с ожогами развивается функциональная недостаточность желудка [47, 92, 98]. В более поздних исследованиях было выявлено повышение кислотности желудочного содержимого, и обнаружена зависимость, чем тяжелее ожоги, тем выше уровень соляной кислоты в желудочном содержимом [92].

Моторная функция желудка изучалась с помощью электрогастрографии [13,27, 36, 167]. Постоянной находкой оказалась атония желудка, особенно выраженная в первом периоде ожоговой болезни. Довольно частым осложнением ожоговой болезни были острые язвы желудочно-кишечного тракта. По данным Х.А. Линарес (1989г), первое упоминание об острых язвах желудка приводятся еще в 1823 году S. Cooper. В 1842 году появилась работа, в которой при термической травме было описано 12 случаев острых язв двенадцатиперстной кишки, осложненных перфорацией [47, 65, 109, 116]. Автор связал возникновение этих язв с ожоговой травмой и предположил, что причина их развития кроется в расстройствах кровообращения, постоянно наблюдаемых в желудке и кишечнике [47].

Согласно данным литературы, язвы чаще всего локализуются на слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, несколько реже – в пи-

лорическом отделе желудка и исключительно редко – в тонком кишечнике [47, 65]. Также были описаны несколько случаев острых перфорированных язв пищевода [109].

Причиной острых язв в желудочно-кишечном тракте считались или ожоговые токсины или гистамин, а так же повышение содержания углекислого газа в крови у больных с термоингаляционными поражениями [116, 154].

По причине локализации язв вне зоны действия желудочного сока, пептическая теория само переваривания стенки кишечника не может быть патогенетическим объяснением возникновения язв. Имеются теории, в основе которых основной причиной возникновения язв считаются гемостазиологические нарушения [154]. Рефлекторный спазм венул затрудняет венозный отток с возникновением ретроградного стаза, ведущего к гипоксии тканей на фоне общей вазомоторной атонии. Длительное существование микроциркуляторных расстройств у обожженных, вызывает стойкую ишемию тканей, с развитием очагов некроза эпителия и образованием острых язв желудка и кишечника [105, 123].

Одним из ведущих механизмов нарушения кровообращения в тканях желудочно-кишечного тракта считается тромбоэмболические осложнения [5, 9, 14, 27, 47]. Ожоговый шок сопровождается гемоконцентрацией с повышением вязкости крови, агрегацией форменных элементов крови, что приводит к окклюзии брыжеечных сосудов [27, 47, 65, 112, 133].

Впоследствии было доказано, что уже в первые часы гипоксия, метаболический ацидоз, большое количество тканевого и плазменного тромбопластина приводят к стазу, развитию ДВС и прекращению кровообращение в стенке кишечника и желудка [14, 15, 27, 154].

Установлено, что в основе возникновения стрессовых гастроинтестинальных кровотечений у пациентов с термической травмой лежит нарушение равновесия патогенетических и саногенетических факторов на поверхности слизистой желудочно-кишечного тракта. Нейтрализация потенциально повреждающих факторов (H^+ , желчных кислот, пепсина) за

счет повышения секреции бикарбоната и увеличения образования слизи, связаны с адекватным кровообращением слизистой желудка и 12-перстной кишки. При этом ключевая роль в возникновении стрессовых кровотечений отводится нарушениям микроциркуляции. Сочетание ишемии тканей и метаболического ацидоза является пусковым звеном снижения активности защитных факторов, в результате, которого происходит увеличение числа кислородных и водородных радикалов, повреждающих мембраны клеток [12, 16, 17, 71, 97].

В клинической картине первых двух недель тяжелой термической травмы привлекают внимание острые расстройства моторики желудочно-кишечного тракта [47, 65, 109, 116].

Ожоговый шок почти постоянно осложняется паралитической кишечной непроходимостью. При ожогах, занимающих более 30% поверхности тела, картина паралитического илеуса наблюдается у большинства пострадавших. Развитие этого осложнения является крайне тяжелым прогностическим признаком [47, 65, 146].

По данным Л.М. Клячкина и В.М. Пинчука (1969), более чем у 2/3 умерших в период шока было обнаружено острое расширение желудка, а в половине случаев расширение желудка сочеталось с расширением тонких кишок на всем протяжении или на отдельных участках.

Клиника острого паралитического расширения желудка и кишечника многообразна и характеризуется в основном следующим. По данным Л.М. Клячкина, В.М. Пинчука (1969) чаще всего эти нарушения выражались в угнетении аппетита и появлении запоров, с задержкой стула на 2-4 дня.

Рвота с одинаковой частотой наблюдалась во все периоды ожоговой болезни. По данным Т.Я. Арьева (1962), метеоризм служит одним из признаков необратимого ожогового шока. Такое же значение имела и повторная, обильная и неукротимая рвота. Острые боли в животе, наблюдались при язвенном поражении в 20% случаев, при абдоминальной пурпуре – в 23% случаев, при непроходимости кишечника – в 2% случаев, при

обострении колита и гастрита – в 18% случаев, по невыясненным причинам – в 14% случаев [27, 36, 47, 65].

По данным А.Н. Орлова (1966), синдром острого живота у больных с термической травмой, имеет разнообразные причины и в 70% случае развивается по типу динамической непроходимости кишечника.

Патогенез динамических расстройств, сводится к рефлекторному параличу нервно-мышечного аппарата желудочно-кишечного тракта [26, 88]. Проводились исследования узлов солнечного сплетения и интрамуральных нервных ганглиев желудка и кишок. Было установлено, что поражения нервных образований сопровождалось расстройством кровообращения, полнокровием, капиллярными стазами, мелкоточечными кровоизлияниями. Найдены также выраженный периганглионарный отек соединительной ткани. При морфологических исследованиях найдены незначительные изменения гранулярной эндоплазматической сети цитоплазмы нервных клеток, выразившиеся в исчезновении зернистости в перинуклеарных зонах и некоторой неравномерности в распределении рибосом [2, 9, 27, 47].

Поводом для развития илеуса могут быть эрозивный гастрит, острые язвы слизистой желудка и кишок, перитонит, распространенная пневмония, сепсис, особенно обусловленный синегнойной палочкой [47, 65, 109].

Причиной паралича интрамурального нервно-мышечного аппарата могут быть нарушения мезентеральной и органной гемодинамики часто возникающие у обожженных [47, 65, 150, 154]. Механизмы микроциркуляторных расстройств и последующих ишемических изменений при кишечной непроходимости достаточно универсальны и связаны с общими закономерностями нарушения микроциркуляции [21, 27, 36, 71, 72, 156].

В условиях гипоксии слизистая кишечника становится источником вазоактивных веществ, продукция которых усиливается в условиях геморрагической гипотензии [134, 144, 158, 159, 161, 163]. При коротких

эпизодах ишемии появляется серотонин, а при более длительных – полипептидоподобные субстанции, которые обладают мощным вазодилатирующим действием [135, 141, 145, 152,].

В 1970 году A. Lefter идентифицировал вазоактивный пептид с миокардио депрессивным эффектом, местом продукции которого является система кишечника или поджелудочная железа. Изменения в клетках слизистой оболочки в связи с циркуляторной гипоксией делали эти клетки проницаемыми для таких ферментов как трипсин. Эти изменения можно характеризовать как регионарный энтерит. Они приводят к нарушению барьерной функции кишечной стенки и способствуют проникновению токсических веществ в систему микроциркуляции [1, 127, 143, 149, 152].

Таким образом, желудочно-кишечный тракт является органом-мишенью у больных с термической травмой, и его многообразные повреждения приводят, в свою очередь, к аутоагрессии поврежденного кишечника в отношении организма. Кишечник становится источником вазоактивных веществ, напрямую воздействующих на сосуды микроциркуляции и миокард [1, 13, 20, 34, 47, 88].

Убедительно доказано, что наиболее частым патогенетическим фактором транслокации бактерий через кишечную стенку является гипоксия слизистой оболочки [118, 124, 139, 142, 147, 153]. Как свидетельствуют данные литературы, уже через 5 мин после экспериментального нарушения кровообращения брыжеечной артерии наступает фрагментация и слущивание микроворсинок щеточной каймы энтероцитов, а к 15-й минуте происходит разобщение эпителия и базальной стенки [4, 30, 40, 160]. Подобные нарушения наблюдаются при нарушении микроциркуляции в кишечной стенке. При этом, как показали исследования D.A. Parks (1983), в основе нарушения барьерных свойств эпителиоцитов лежит активация перекисного окисления липидов в мембранных структурах клетки [125]. Поэтому неслучайными оказались результаты исследований R. Denandare (1980), в которых автор показал, что в условиях гипоксии и

нарушенной двигательной активности кишечника, повреждающее действие на стенку оказывают не только патогенные, но и обычные для кишечника бактерии [27, 36, 45, 54, 124, 164].

Проникновение бактерий клинически установлено и экспериментально подтверждено при ожоговой травме, геморрагическом шоке, сепсисе и истощении [1, 17, 45, 108]. По мнению этих авторов, возникновение сепсиса во многих случаях является следствием иммуносупрессии организма и гипоксии кишечной стенки.

В патогенезе нарушений моторной деятельности кишечника можно выделить следующие патогенетические факторы [36]:

- 1) Возникновение гипертонуса симпатической нервной системы;
- 2) Гипоксическое повреждение итрамурального нервного аппарата кишечной стенки, вследствие циркуляторных нарушений, которые препятствуют автономной и центральной регуляции двигательной активности;
- 3) Метаболические нарушения в мышечной ткани при циркуляторной гипоксии и эндогенной интоксикации;
- 4) Угнетающее действие на мышечную активность эндотоксинов ряда микроорганизмов.

Функциональная непроходимость кишечника является следствием пареза, а в последующем паралича кишечника. Причины острой непроходимости всегда следует рассматривать в комплексе. Выделяется три основные фазы процесса:

1. Угнетение моторной деятельности – парез кишечника;
2. Нарушение эвакуации кишечного содержимого, скопление газа и жидкости в просвете кишечника – кишечный стаз;
3. Метаболические расстройства – развитие непроходимости.

В этой фазе проявляются и начинают быстро прогрессировать острые нарушения всех функций тонкой кишки, то есть развивается состояние, которое может быть обозначено как универсальная энтеральная недостаточность [27, 36].

Л.М. Клячкин и В.М. Пинчук (1969) обнаружили, что при термической травме стенки желудка выглядели утолщенными, слизистая оболочка набухала, была резко полнокровной, розового или синюшно-красного цвета. Более чем в половине случаев в ней обнаруживались множественные, мелкие кровоизлияния, локализовавшиеся обычно по верхушкам складок в области тела и дна желудка. В отдельных случаях кровоизлияния в слизистой оболочке достигали значительных размеров. Постоянно обнаруживались большие скопления стекловидного, мукоидного секрета на поверхности слизистой оболочки [45, 65, 115, 118, 132].

По данным Х.А. Линарес (1990), слизистая оболочка желудка при термической травме имеет розовато-красный оттенок. При этом она мягкая и рыхлая на ощупь, легко кровоточит. На ней видны россыпи сгустков крови темно-красного или черного цвета, под которыми при удалении обнаруживаются мельчайшие эрозии. Эти повреждения возникают между гребневидными выступами и затрагивают слизистую оболочку.

Таким образом, расстройства функции желудка, так часто выявляемые на протяжении тяжелой ожоговой болезни, обусловлены не только нейрогенным механизмом, но и целым рядом структурных изменений (сначала типа острого гастрита), возникающих на фоне расстройства кровообращения уже в первые дни болезни. В условиях существования обширных ожоговых ран эти изменения неуклонно нарастают, принимая черты подострого, а в случаях большой продолжительности жизни - хронического атрофического гастрита, которому наряду с ожоговой раной принадлежит весьма важная роль в прогрессировании ожогового истощения [47, 65, 154].

В кишечники обожженных на протяжении всей ожоговой болезни также нередко выявляются похожие изменения, которые могут быть причиной существенных функциональных сдвигов пристеночного пищеварения [46, 130].

У пострадавших, скончавшихся в первые дни после термической травмы, на аутопсии выявляет незначительное полнокровие слизистых

оболочек всех отделов кишечника и множественные мелкоточечные кровоизлияния, локализующиеся по вершинам складок. У лиц, скончавшихся на фоне тяжелого шока, в слизистой тонкой кишки нередко обнаруживаются весьма обширные кровоизлияния, распространяющиеся иногда почти на весь тонкий кишечник и сопровождающиеся массивными диапедезными внутрикишечными кровотечениями [65, 154].

При микроскопическом исследовании выявляется расширение и переполнение кровью сосудов слизистой, подслизистой и субсерозного слоев, часто сочетающееся с отеком подслизистого слоя. В толще слизистой имеют место кровоизлияния и мелкие фокусы некроза. Эпителий всех отделов кишечника вне зоны кровоизлияний остается неизменным; лишь иногда можно увидеть повышение мукоидной активности желез. [1, 47, 65, 116, 154]. Объясняется это тем, что эпителий слизистой оболочки кишечника значительно более устойчив к явлениям кислородного голодания, чем эпителий главных желез желудка.

Расстройства функции тонких и толстых кишок во втором периоде ожоговой болезни сравнительно часто имеют видимые клинические проявления: поносы редки, но обычно наблюдается склонность к запорам [47].

Вскрытие показывает, что у подавляющего большинства умерших между 4-45-м днями болезни слизистая оболочка всех отделов кишок имеет обычное строение: она бледно-розовая, складчатая [2, 29, 35, 37, 38, 47]. На слизистой различных отделов кишечника найдены точечные или мелкопятнистые кровоизлияния, обнаружены крупные геморрагии в толстом кишечнике. При этом слизистая тонкого кишечника выглядит набухшей, чуть тусклой, неравномерно гиперемированной. Аналогичные изменения найдены в слизистой прямой и сигмовидной кишок, в которых очаги некроза были окружены широким геморрагическим поясом.

Микроскопическое исследование кишечника обычно не выявляло существенных отклонений от нормы [154]. Лишь иногда отмечается умеренный отек подслизистого слоя с очаговой пролиферацией в нем лим-

фоидных клеток. Выявляется некоторая гиперплазия и кистозное расширение бруннеровских желез двенадцатиперстной кишки и начальные формы острого фолликулярного колита [47, 49, 65, 109].

В третьем периоде ожоговой болезни чаще всего выявляются атрофические изменения различной степени всех отделов кишечника. Слизистая оболочка кишечника бледная, иногда с заметным серым оттенком, малокровная, истонченная, со сглаженной складчатостью. Изредка, за счет отека подслизистого слоя, стенки кишечника кажутся несколько утолщёнными.

В отдельных наблюдениях отмечалось расширение просвета прямой кишки и сигмы. Язвенные колиты встречались редки. Мелкие поверхностные изъязвления на слизистой прямой кишки обнаружены макроскопически лишь в единичных случаях. Несколько чаще они выявляются при гистологическом исследовании [47, 65].

В некоторых случаях гнойное воспаление выходило за пределы фолликулов и распространялось в толще подслизистого слоя вдоль кишки. Нередко при фолликулярном колите выявлялись гнойный лимфангит и тромбангит. Воспалительный процесс затухает в одном участке и вновь вспыхивает в другом, поэтому в стенке кишки почти всегда явления альтерации и экссудации сочетаются с процессами регенерации и рубцевания. Поэтому наряду с набухшими или изъязвленными фолликулами постоянно встречаются небольшие разрастания фиброзной ткани на месте заживших язв [109].

Помимо перечисленных выше атрофических и воспалительных изменений в самой стенке кишки, у погибших в поздние сроки почти постоянно обнаруживались морфологические изменения элементов периферической нервной системы [27, 36, 47, 126]. Они выражались разрастаниями грубоволокнистой гиалинизированной соединительной ткани, как в самих узлах, так и вокруг них. Склероз узлов сочетался с дегенеративными изменениями в нервных клетках, их отростках и нервных волокнах. Протоплазма одних нервных клеток становилась чрезвычайно аргиро-

фильной, а других – вакуолизировалась [3, 4, 5, 45]. Ядра клеток часто были подвержены пикнотическим изменениям. Отростки многих нервных клеток были укорочены, толсты, грубы и оплетали тело клетки. На концах отдельных отростков были заметны шарообразные утолщения. По ходу миелиновых оболочек нервных волокон иногда возникали варикозные вздутия. Описанные выше повреждения нервных ганглиев могут способствовать усилению функциональных расстройств, в частности – нарушению моторики органов желудочно-кишечного тракта.

В стадии шока морфо-функциональные изменения выявлялись в сосудах микроциркуляторного русла и структурных компонентах нейроэндокринной системы кишки [159]. В сосудах выявлялись компенсаторно-приспособительные изменения, которые обуславливали стресс-реакцию сосудов на действие тяжелой термической травмы. В энтероцитах, имелись признаки вакуольной дистрофии, а в нейрочитах интрамуральных ганглиев – адаптационной дезинтеграции [126].

В стадии токсемии ожоговой болезни на фоне высокой концентрации токсинов в плазме крови развиваются выраженные морфологические нарушения всех оболочек тонкой кишки. Возникают эрозии, язвы и мелкие многочисленные кровоизлияния, парез кишечника. Существенные повреждения энтерогематогенного барьера (гидропическая дистрофия эпителиоцитов и эндотелиоцитов кровеносных капилляров), обуславливают нарушение процессов мембранного пищеварения и всасывания, вызывают инвазию микрофлоры в стенку кишки, что усиливает эндогенную интоксикацию организма [1, 8, 70, 89, 95, 100, 121, 124].

Значительные деструктивные изменения в стадии токсемии претерпевают иммунокомпетентные клетки лимфоидных фолликулов и соединительнотканых прослоек. Эти изменения проявляются гиалиново-капельной дистрофией плазмоцитов, гидропической дистрофией фибробластов, Т и В-лимфоцитов, дендритных клеток. Нарушение процессов пролиферации В-лимфоцитов и их плазматизации обуславливает срыв гуморальных иммунологических реакций. В межэпителиальных Т-

лимфоцитах развивается колликвационный некроз, что приводит к нарушениям в системе клеточного иммунитета в кишке [70, 109, 118, 127].

В стадии токсемии существенно повреждаются нервно-мышечные компоненты кишки. Большинство нейроцитов подвергаются дезадаптивной дезинтеграции, в миоцитах развивается колликвационный некроз. Все это значительно ухудшает иннервацию и обуславливает возникновение парезов кишечника [27, 36, 45].

Стадия септикотоксемии, характеризуется срывом компенсаторно-приспособительных механизмов и развитием выраженных дистрофических и некробиотических процессов во всех структурных компонентах стенки кишки, что существенно нарушает процессы мембранного пищеварения и всасывания, перистальтики и эвакуации кишечного содержимого, а также иммунологической защиты [10, 35, 46, 48]. Так картина паралитического илеуса специфична для раннего синегнойного сепсиса. Явления динамической кишечной непроходимости сопровождали почти все наблюдения случаев сепсиса, закончившиеся летально впервые 2-3 недели [73, 79, 105]. Закономерно эти осложнения развиваются при эрозивном гастрите или острых язвах в желудочно-кишечном тракте.

Учитывая, отсутствие ярких клинических проявлений энтеральной недостаточности при термической травме, её тесную взаимосвязь с полиорганной дисфункцией, становятся ясными причины, по которым диагностика, а вместе с тем предупреждение её становятся одной из основных задач.

1.3. Методы коррекции динамической кишечной непроходимости при термической травме

Проведение интенсивной терапии у пациентов с тяжелой термической травмой и профилактика динамической кишечной непроходимости складываются из необходимости решения следующих неотложных задач: 1) восполнение объема циркулирующей крови; 2) восстановление адекватной микроциркуляции; 3) восстановление динамического равновесия

свертывающей и противосвертывающей систем крови; 4) профилактики метаболических нарушений; 5) восполнения текущих энергозатрат и 5) воздействия на нервный аппарат кишечной стенки. [27, 36, 47, 65, 122]

Нарушения гемодинамики, в первую очередь, обусловлены абсолютной и относительной гиповолемией, о наличии которой судят по показателю гематокрита, уровню центрального венозного давления, почасовому диурезу и восстановлению натрийуреза [28, 35, 42, 47, 65].

В 1952 году на основании клинических и экспериментальных исследований была предложена формула, позднее названная по имени ее автора- формула Эванса. Согласно этой формуле, в качестве инфузионных растворов используются равные количества коллоидов и кристаллоидов, а общее количество жидкости, вводимой в первые 24 часа после ожога, равно $2 \text{ мл} \times \text{массу тела больного} / \text{кг} \times \% \text{ общую площадь ожога} + 2000 \text{ мл}$. Причем состав переливаемых сред предусматривал $1/2$ плазмы, $1/2$ кристаллоидов, а физиологическую потребность восполняли за счет 5% глюкозы. Половину расчетного объема переливали в первые 8 часов после травмы [47].

В дальнейшем было предложено множество формул для ориентировочного расчета жидкости [47]. В настоящее время нами используется формула Н. Ф. Carvajal (1975). В этой формуле существует критерии, по которым расчет жидкости восполнения становится наиболее оптимальным для данного, конкретного пострадавшего, это площадь поверхности тела.

Расчет инфузионной и трансфузионной терапии складывается из расчета жидкости патологических потерь, жидкости поддержания и физиологической потребности. Все используемые расчеты объемов инфузионной терапии предусматривают включение в программу лечения кристаллоидов и коллоидов, но использование синтетических растворов средне молекулярной массы должно быть ограничено [65]. В инфузионной программе предусматривается наличие плазмы, альбумина, протеина,

не менее 12, 5 грамм на 1 литр жидкости восполнения. Необходимость доставки питательных веществ осуществляется глюкозированными растворами и жировыми эмульсиями с первых суток травмы. Необходимо помнить о том, что ресинтез белка возможен лишь в условиях соотношения энергетических потребностей и азота в соотношении 300 килокалорий на 1 г введенного азота. Причем доля жировых эмульсий не должна превышать 50%. Восполнение электролитного состава, особенно K^+ , необходимо проводить под жестким контролем плазменного калия. При его уменьшении до 4 ммоль/л и ниже коррекцию осуществляют 7,5% раствором KCl из рассчитанного объема. Раннее энтеральное питание, при отсутствии противопоказаний, служит мощным стимулятором восстановления активности кишечника, профилактикой повреждения слизистой оболочки и основным путем доставки энергетического и пластического материала. Адекватное восстановление объема крови и электролитного состава препятствует возникновению динамической кишечной непроходимости [27, 36, 47, 129, 134].

Введение гепарина предотвращает развитие необратимых гемостазиологических изменений в микроциркуляторном русле и усиливает деагрегацию форменных элементов крови [14, 15, 45, 63, 127]. Гепарин необходимо применять немедленно после поступления пострадавшего, так как этот препарат предупреждает тромбообразование и малоэффективен после завершения процесса свертывания [14, 15].

Одним из ведущих звеньев в развития стойкого пареза кишечника является стимуляция тормозных нейроэндокринных влияний, обусловленных гипертонусом симпатической нервной системы [36]. В связи с этим блокада очага патологической импульсации во всех звеньях рефлекторной дуги составляет вторую группу мероприятий, имеющих профилактическое и лечебное значение при термической травме [36]. Реализацию этой группы мероприятий начинают с постоянного опорожнения желудка зондом. Заполненный желудок, растянутый содержимым, является не только следствием пареза, но и важным источником тормозной

импульсации, поэтому введение в желудок зонда на весь период лечения считается обязательным [27, 36, 47, 65, 127]. Кроме того, эти мероприятия имеют информативное значение для проведения количественной и качественной оценки оттекающего содержимого и мониторинга динамики процесса.

Следующим необходимым мероприятием является использование блокады симпатической иннервации [27, 36]. Используются новокаиновая паранефральная блокада, сакроспинальная блокада, длительная эпидуральная блокада. К глубокому сожалению, блокады трудновыполнимы у больных с поврежденными кожными покровами, в условиях дефицита циркулирующей крови и гипоксии. Как считают И.А.Ерьюхин и Петров В.П. (1999), важным дополнением является блокада симпатической иннервации, достигаемая введением антихолинергических препаратов. Наиболее распространенным из них является прозерин. Необходимо заметить, что данные литературы однозначно указывают на необходимость с осторожностью применять холинолитики при гипоксии, учитывая их синергизм по отношению к этому фактору [71, 72].

Также эффективным считается блокада эфферентной импульсации на уровне симпатических узлов, что достигается рациональным использованием ганглиблокаторов [36].

Определенный интерес представляет схема разрешения динамической непроходимости предложенная М.С.Островским (1981), в которой, после восстановления объема циркулирующей крови, используется 2,5% раствор бензогексония в дозе 0,2 мг на 1 кг массы тела внутривенно, а затем каждые 6 часов повторно внутримышечно. Через 16-18 часов начинают внутримышечное введение пирроксана или аминазина в дозе 0,2 мг/кг, обзидана в дозе 0,04 мг/кг, а затем – прозерина в дозе 0,002 мг/кг до восстановления перистальтики.

Следующее направление лечебного воздействия складывается из различных методов рефлекторной стимуляции кишечной моторики. К этому направлению относятся различные способы рефлексотерапии и

прежде всего массаж брюшной стенки, эфирные, масляные или полуспиртовые компрессы, раздражение прямой кишки газоотводной трубкой, клизмы с гипертоническими растворами NaCl [27, 36, 47, 126].

Особое место занимает электростимуляция кишечной перистальтики. Однако имеющиеся литературные данные свидетельствуют об эффективности такой стимуляции лишь на ранних этапах развития процесса, до вовлечения в гипоксическую дегенерацию интрамурального аппарата кишечной стенки [27, 36].

Решающим, ключевым моментом в динамике развития пареза кишечника и трансформации его в паралитическую непроходимость остается циркуляторная гипоксия кишечной стенки. В связи с этим естественно стремление расширить сферу консервативного лечебного воздействия при динамической кишечной непроходимости путем использования антигипоксантов [36].

В опытах С. А. Лазаревского и В. Б. Троицкого (1966) при ожоговом шоке у собак кислородная емкость крови оставалась неизменной или возрастала вследствие гемоконцентрации. Степень насыщения кислородом артериальной крови и содержание в ней кислорода не отличались от нормы. При исследовании смешанной венозной крови эти показатели колебались в больших пределах. Артерио-венозная разница по кислороду сильно возрастала, что свидетельствовало о повышении утилизации кислорода тканями. Минутный объем кровообращения находился в прямой зависимости с концентраций в крови молочной и пировиноградной кислоты. Нарушения различных видов обмена, особенно кислородного режима, всасывание продуктов распада тканей из ожоговой раны, а также острая почечная недостаточность приводят к накоплению в крови токсических веществ и развитию интоксикации. В кровь могут поступать и депрессорные вещества, образующиеся вследствие поражения печени. Представляется вероятным, что вследствие нарушения почечного кровообращения в сосудистом русле в разные периоды времени могут

оказаться прессорные или депрессорные вещества, продуктов нарушенного обмена веществ, вызывающие метаболический ацидоз.

При ожогах дыхательных путей рано возникает артериальная гипоксемия [47, 65, 116]. Поэтому неудивительно, что в клинике ожоговый шок наблюдается и при ограниченных ожогах, если они сочетаются с поражениями дыхательных путей. При таких сочетанных поражениях, а также при локализации ожогов на грудной клетке, ограничивающих ее дыхательные движения, у больных в периоде ожогового шока, как показывают наблюдения Л. И. Жевнерчука (1972), развивается смешанный метаболический и дыхательный ацидоз [65, 71, 72].

При ожоговом шоке изменяется свертывающая система крови. По данным Б.И. Васадзе (1969), Е.И. Дороховой (1967), в начальной стадии ожогового шока наблюдается гиперкоагуляция, при этом минутный объем кровообращения возрастает до нормальных и более высоких величин, однако сократительная функция миокарда оказывается пониженной, чему соответствуют данные морфологических исследований, выражающиеся в атрофических и дистрофических изменениях в кардиомиоцитах [4, 31, 114]. Периферическое сосудистое сопротивление у больных снижено, чему, очевидно, способствуют как понижение сосудистого тонуса, гиповолемию так и развитие анемии [7, 47, 71, 72].

Увеличение минутного объема кровообращения и прогрессирующая анемия свидетельствуют о том, что во втором периоде ожоговой болезни возникает гемическая форма кислородной недостаточности [47, 65, 71]. Об этом свидетельствует и значительное уменьшение кислородной емкости крови, и уменьшение артерио-венозной разницы по содержанию кислороду. Уменьшенная активность ряда дыхательных ферментов в тканях является доказательством существования тканевой формы кислородной недостаточности. В периоде ожоговой инфекции и токсемии особое значение приобретает кислородное голодание, обусловленное смешанной гипоксией. У многих больных эти нарушения вызваны непосредственным действием термических агентов (горячего воздуха, дыма) на дыхательные

пути и легкие, что приводит в последующем к гнойным трахеобронхитам, бронхиолитам, бронхоспазму, пневмониям, отеку легких и ателектазам [126]. Универсальным механизмом приспособления клетки к изменяющимся в результате заболеваний условиям существования служит перестройка обмена веществ и биоэнергетики [28, 54, 65, 72]. На современном этапе развития фармакологии разработан и испытан целый арсенал фармакологических средств, обладающих широким спектром действия, способствующих синтезу и мобилизации энергетических и пластических ресурсов, оптимизации деятельности физиологических систем, ускорению процессов восстановления [65, 154].

Основными направлениями коррекции общего состояния организма фармакологическими средствами метаболического действия могут быть: защита клеточных структур от повреждения активными формами кислорода. Сегодня встречаются единичные публикации о применении антигипоксантов у тяжелообожженных. А.С.Ермолов и др., (1999) проанализировали показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови. Состояние ПОЛ оценивали по уровню диеновых конъюгатов и степени окисления липидов в сыворотке крови. АОС по содержанию α -токоферола и церулоплазмينا у больных с поражениями желудка. Авторы обнаружили увеличение содержания продуктов ПОЛ и снижение мощности АОС на 1-21 сутки. Более выраженные процессы липопериоксидации у больных с гастродуоденальными кровотечениями. Авторы сделали вывод, что при эрозивно-язвенных процессах, осложненных кровотечениями, имеются более выраженные нарушения микроциркуляции и гомеостаза, более тяжелая воспалительная реакция [66, 72, 144].

М.И. Ремизова, А.Б. Макеев (1992) по результатам экспериментальных исследований проведенных на кроликах, констатирует, что ПОЛ является кислорода зависимым процессом: чем больше выражена гипоксия, тем более активно протекают процессы перииоксидации, и в раннем периоде ожогового шока процессы ПОЛ носят разнонаправленный ха-

раक्टर. Регулярно проводятся исследования в эксперименте по оценки эффективности применения антигипоксантов для лечения обожженных в разные периоды ожоговой болезни. Так С.А.Козлов и А.Н. Беляев (1999), применяли в экспериментах на собаках антигипоксанты натрия оксипутират, мексидол и указывали, что в период ожогового шока эффективность интенсивной терапии была выше. Для улучшения эффективности инфузионной терапии также используется супероксиддисмутаза [65]. Авторы указывают на высокую эффективность этих препаратов в эксперименте и в клинике у больных с ожоговым шоком и при лечении синдрома острого повреждения легких.

1.4. Использование олифена – как перспективное направление лечения больных с ишемическими повреждениями желудочно-кишечного тракта при термической травме

Перспективность использования олифена при термической травме обусловлена уже доказанными свойствами этого препарата

1. Олифен повышает сопряжение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования. Точкой приложения препарата Олифен являются митохондрии. При нарушении энергетического гомеостаза в тканях, наряду с главными энергопродуцирующими механизмами митохондриального окисления субстрата включаются запасные, аварийные механизмы производства энергии, преимущественно гликолиз. В процессе анаэробного гликолиза на одну синтезируемую молекулу АТФ приходится использовать в 20 раз больше субстрата, чем в случае окислительного фосфорилирования, что приводит к быстрому истощению возможностей клеток. Другим недостатком гликолитической продукции АТФ, является накопление в клетках молочной кислоты, которая выводится из них довольно медленно [87]. В результате накопления молочной кислоты меняется внутриклеточный рН, что ведет к снижению эффективности работы рН-зависимых ферментов, в результате чего снижаются репаративные процессы.

2. Олифен является эффективным водорастворимым антиоксидантом [87]. При большинстве патологических процессов увеличивается генерация в тканях агрессивных кислородных радикалов: супероксидного анион-радикала, гидроксильного радикала и т.д. Следствием этого является активация процессов перекисного окисления липидов и повреждение биологических мембран, что может привести к гибели клеток. Введение олифена ингибирует свободнорадикальные процессы и защищает биологические мембраны от деструкции [87].

3. Олифен восстанавливает процессы микроциркуляции в капиллярах. Как известно, при многих хронических заболеваниях наблюдается снижение обеспечения органов кровью из-за нарушения циркуляции в микрососудах, главным образом за счет, повышения пластических свойств эритроцитов.

4. Олифен является модулятором клеточного и гуморального иммунитета [87].

Однако, данных об эффективности олифена в комплексной терапии динамической кишечной непроходимости у больных с термической травмой в литературе нет, в связи с этим нами была поставлена задача, провести клиническое исследование препарата олифен, как компонента интенсивной терапии у пациентов с тяжелой термической травмой, осложненной динамической кишечной непроходимостью.

Олифен (Гипоксен) - Полидигидроксифенилентиосульфат натрия. Олифен Корпорация ЗАО (Россия) – Патент Р.Ф. №2.105.000. Патент США №6.117.970. Евразийский патент №001563. Европейский патент № 0937037. Фармакологическая группа 8.2.- Субстанция для приготовления готовых лекарственных форм [87].

Общее описание:

1 мл. раствора для инъекций-0.14 грамма основного вещества. Продукт взаимодействия парабензохинона и тиосульфата натрия в водно-органической среде, очищенный от примесей экстракцией органическим растворителем.

(2,5 –дигидроксифенилен)-4-тиосульфокислоты в ампулах по 2 мл. Фармакологическая группа 8.2.\ АТХ: №07ХХ.

Фармокодинамика. Препятствует развитию реакций свободно радикального окисления и образованию перекисей липидов, стимулирует разрушение продуктов перекисного окисления.

В постгипоксическом периоде, способствует быстрому окислению накопленных восстановленных эквивалентов – никотинамидаденин клеотидфосфата (НАДФ, НАДФ2) оптимизирует работу митохондрий и улучшает тканевое дыхание. Поддерживает высокий уровень тканевого дыхания, и аэробных процессов в митохондриях, нивелирует негативные последствия гипоксии, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам. Патент Р.Ф. №2.124.888 [87].

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ закономерностей развития динамической кишечной непроходимости у 280 пациентов с термической травмой тяжелой степени, проходивших лечение в ожоговом отделении БСМП №1 г. Омска. Диагноз динамической кишечной непроходимости устанавливался на основании совокупности данных клинического, рентгенологического и эндоскопического исследований. Среди пациентов женщин было 33,3%, а мужчин – 66,7% (Хи квадрат – 12,0, $df=1$, $p=0,0005$). Средний возраст больных составил $32,9 \pm 10,5$ лет, площадь ожога – $22,9 \pm 5,9\%$ поверхности тела. В отделение пациенты провели в среднем $28,1 \pm 12,4$ койко-дней.

Все больные, включенные в проспективное исследование, подвергались активному плановому лечению и наблюдению в условиях боксированных палат отделения реанимации и интенсивной терапии ожогового центра. Размещение пациентов производилось по мере поступления по 2 пациента в палате. На каждого больного заводилась индивидуальная карта обследования и интенсивного лечения. Площадь поражения оценивалась по правилу процентов [45]. Глубина поражения оценивалась по четырем степеням [63]. Индекс ФРАНКА соответствовал в группе без использования олифена $68,6 \pm 4,8$, в группе в которой использовался олифен – $68,3 \pm 6,6$ ($p > 0,05$, критерий Колмогорова-Смирнова).

Согласно стандартизированному подходу лечения тяжелого ожогового шока осуществлялся контроль центральной гемодинамики с использованием кардиомониторов. Всем больным при поступлении оказывалась хирургическая помощь, с целью устранения возможного синдрома сдавления, остановки кровотечения, накладывались изолирующие повязки с мазями водорастворимыми и жирорастворимыми. Всем больным использовалось правило трех катетеров, за которыми осуществлялся по-

часовой контроль за физиологическими и патологическими потерями, а также осуществлялся контроль за качеством инфузионно-трансфузионной терапии. Для проведения интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии использовался стандартный катетер, установленный в магистральном сосуде. Мы придерживались следующих правил: Если имелась возможность установки катетера через неповрежденную кожу, катетер устанавливался именно так. Если такая возможность, отсутствовала, то катетер устанавливался через поврежденную кожу, с наименьшей глубиной повреждения.

Коррекции волеических расстройств осуществлялась согласно общим принципам расчета патологических потерь, физиологической потребности и жидкости восполнения. Ориентировочный расчет патологических потерь производился по формуле Х.Ф. Карваяла ($5000\text{мл} \times \text{ОПО} + 2000\text{ мл} \times \text{ОППТ}$ где ОПО общая площадь ожога, а ОППТ – общая площадь поверхности тела) [47], причем объем водных секторов контролировался не менее двух раз в сутки и ежесуточно с использованием интегральной реографии. Контроль кислотно-основного состояния нами рутинно использовался только в группах участвующих в исследовании, с оценкой как метаболического, так и газового состава крови. Для проведения терапии использовались кристаллоидные растворы, растворы протеина, растворы альбумина, а возникновение и лабораторная фиксация синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, предполагала использование однокрупной криоплазмы. Пациенты, которые по каким либо причинам нуждались в протезировании респираторной функции, из исследования исключались, хотя введение олифена продолжалось. Пациенты с термоингаляционным поражением дыхательных путей, задымлением легких, отравлением угарным газом в исследование не включались. Протезирование респираторной функции при необходимости проводилось с использованием режимов SCMV +PEEP, SPC+PEEP. Антибактериальная терапия использовалась согласно принципам деэскалации, с исследованием гемокультур, мокроты и мочи, в

день поступления и не менее трех раз подряд, из периферической вены, с соблюдением правил асептики и антисептики. А с учетом ретроспективного анализа бактериальной флоры в отделение, даже при отсутствии достоверных результатов, имелась возможность целенаправленного назначения антибактериальных средств [42].

Тактика хирургического лечения включала в себя поэтапные некроэктомии, с последующей подготовкой пациента к аутотрансплантации кожи. Пациенты, подвергшиеся острым тангенциальным и фасциальным некроэктомиям в исследование не включались. Поэтапные некроэктомии проводились по мере необходимости, но не реже одного раза в два дня. Клиническое обследование больных включало в себя изучение жалоб больных, данных анамнеза и объективного исследования. Лабораторно-инструментальные исследования больных проводилось в соответствии с требованиями приказа Минздрава РФ №125 «Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения» от 17.04.98 г.

Целью проспективного анализа ($n=108$) явилось определение эффективности включения в комплексное лечение пациентов с термической травмой препарата олифен, который входит в группу антигипоксантов. Путем использования методов рандомизации (случайные числа) больные при поступлении были разделены на две группы. В группу I ($n=54$) вошли пациенты с термической травмой, которым олифен не назначался, а в группу II ($n=54$) – пациенты, в комплексном лечении которых использовался олифен. Наблюдение проводилось в течение 10 суток после начала лечения. Средний возраст пациентов группы I составил $32,5 \pm 11,0$ лет, а в группе II – $33,2 \pm 9,8$ лет ($p < 0,1$, t-критерий для независимых выборок). Площадь ожога в группе I была $21,6 \pm 5,3\%$, а в группе II – $24,2 \pm 6,3\%$ поверхности тела, что статистически значимо не различалось ($p < 0,08$, t-критерий для независимых выборок)

Контрольную группу наблюдения составили 20 пациентов с термической травмой, у которых динамическая кишечная непроходимость ди-

агностирована, не была. Среди этих пациентов было 16 мужчин и 4 женщин. Средний возраст больных составил $31,3 \pm 8,2$ года. Площадь ожога $12,5 \pm 4,7\%$. Индекс Франка $34,1 \pm 9,2$.

Согласно «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» 10-го пересмотра (1995) у всех пациентов группы I и II был поставлен диагноз термической травмы тяжелой степени.

2.2. Методы исследования

Проведена комплексная оценка функциональных, биохимических и морфологических показателей, отражающих состояние основных систем жизнеобеспечения и структурно-функционального состояния слизистой дуоденального отдела желудочно-кишечного тракта у больных группы I и II с динамической кишечной непроходимостью, вызванной термической травмой. Дизайн исследования представлен на схеме 1.

Для диагностической и прогностической оценки состояния организма пациентов с термической травмой исследовали функциональное состояние сердца, сосудистой системы, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, системы гемостаза, степень выраженности эндотоксикоза, липопероксидации и системы регуляции агрегатного состояния крови.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Тяжесть состояния больных. Для оценки тяжести состояния больных и эффективности лечения использовали систему оценки функционального состояния по шкале APACHE II [56].

Оценка степени органной дисфункции: Одной из наиболее удачных шкал для оценки является шкала SOFA. Шкала SOFA была предложена рабочей группой по проблемам, связанным с сепсисом, Европейского сообщества интенсивной терапии на согласительной конференции, проведенной в Париже в 1994 г. Первоначально шкала называлась шкалой оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (Sepsis-Related Organ Failure Assessment), затем название было изменено на шкалу оценки последовательной органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment). Задачей шкалы SOFA является необходимость объективного и простого способа для описания органной дисфункции/недостаточности на постоянной основе, от легкой дисфункции до тяжелой недостаточности, который может быть использован в оценке эволюции органной дисфункции в течение определенного временного отрезка, как в клинических исследованиях, так и в рутинной клинической практике у постели больного. Шкала SOFA вычисляется на основании оценки дисфункции шести органов систем (дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной, коагуляционной, почечной и неврологической) от 0 до 4 баллов соответственно степени дисфункции/недостаточности системы. Максимальное число баллов по шкале SOFA составляет 24 балла [165, 166].

Несмотря на то, что первичной задачей шкалы SOFA не являлось предсказывание летальности, существует тесная взаимосвязь между органной недостаточностью и летальностью [56, 165].

Функциональное состояние центральной нервной системы. оценивали по шкале Глазго. [56]

Оценка состояния гемодинамики и функции дыхательной системы.

1. Минутный объем сердца определяли с помощью реоплтизмографа РПГ-2-02 (Россия). Ударный объем сердца вычислялся по формуле Кубичека. Производные показатели гемодинамики рассчитывались по общепринятым формулам [7,56].

2. Для оценки состояния центральной гемодинамики использовали такие показатели как артериальное давление минутный объем кровотока (МОК), ударный объем (УО), систолический индекс (СИ), артериальное давление (АД), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), объем циркулирующей крови (ОЦК), ударный индекс (УИ), центральное венозное давление (ЦВД), частота сердечных сокращений (ЧСС). Для оценки системы транспорта кислорода определяли содержание кислорода в артериальной (C_aO_2) и венозной (C_vO_2) крови и его доставку $iDO_2 = СИ \times (1,34 \times НВ / 10 \times SpO_2 / 100 + PaO_2 \times 0,0031) \times 10$. (мл/мин./м²) [7, 56].

Систолический индекс оценивался не инвазивно с помощью реографии $СИ = МОК \setminus ППТ$ (л \ м²/уд) [7, 56].

Ударный индекс (УИ), характеризующий объём крови, изгнанной из желудочков во время систолы, определялся отношением: $УИ = (СИ / ЧСС) \times 1000$ (мл/м²), где ЧСС - частота сердечных сокращений, мин⁻¹ [7, 56].

Ударный объем сердца (УО, мл) определяли по формуле:

$УО = r \times L^2 / Z^2 \times Ad \times Tu$, где r – удельное сопротивление крови (165 ом/см), L – расстояние между электродами (2 см), Z – базовый импеданс, определяемый по шкале реографа (Ом), Ad – амплитуда дифференциальной реограммы (Ом/см), Tu – период изгнания, определяемый по дифференциальной реограмме (секунды) [56].

Минутный объем кровообращения (МОК, л.) определяли по формуле:

$МОК = УО \times ЧСС$, где УО – ударный объем сердца (мл), ЧСС – частота сердечных сокращений (мин⁻¹) [7, 56].

Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, дин×сек×см⁻⁵) по формуле:

$ОПСС = (САД \times 1333 \times 60) / МОК$, где САД – среднее артериальное давление (миллиметров ртутного столба), МОК – минутный объем кровообращения (мл/мин), 1333 – коэффициент пересчета [7, 56].

В качестве интегрального показателя работы сердца использовали пульсовую индекс работы левого желудочка (ПИРЛЖ, $\text{г}\cdot\text{м}/\text{м}^2$). $\text{ПИРЛЖ} = 0,0144 \times (\text{АД ср.} - \text{ДЗЛА}) \times \text{УИ} (\text{г. м}/\text{м}^2)$ [7].

С помощью прибора «ABL-3», (Дания) определяли основные показатели газового состава крови ($p_a\text{O}_2$, $p_v\text{O}_2$, $p_{a-v}\text{O}_2$, $p_a\text{CO}_2$, $p_{a-v}\text{CO}_2$; $S_a\text{O}_2$, $S_v\text{O}_2$, $S_{a-v}\text{O}_2$). Концентрация гемоглобина оценивалась с помощью оксигемометра «OSM-1,3» (Дания). Кровь для исследований забирали из лучевой и бедренной артерии.

Уровень нарушения кровообращения и тканевой гипоксии судили по концентрации в крови молочной кислоты (ммоль/л) [11].

Система гемостаза. Определяли: время свертывания по Ли-Уайту; содержание тромбоцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$); протромбиновый индекс (%); активированное частичное тромбопластиновое время; фибриноген (г/л); антитромбин III (%) [14, 15, 43].

Функциональное состояние печени. Оценивали по следующим показателям: Содержание общего белка в сыворотки крови (рефрактометрический метод); альбумина; билирубин крови; активности аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланин-аминотрансфераза (АлАТ), тимоловой и сулемовой пробы [56].

Функциональное состояние почек. Определяли содержание 1) мочевины и креатинина (ммоль/л); 2) ионов калия, натрия и хлора (ммоль/л) в плазме крови. [56]

Степень выраженности эндотоксикоза. Оценивались по клиническим и лабораторным тестам: уровень сознания, температура тела, ЧСС (мин^{-1}), САД (мм рт. ст), ЭКГ, ЧД (мин^{-1}), почасовой и суточный диурез (мл), перистальтика кишечника, лейкоцитоз, ЛИИ (ус. Ед.), Нб (г/л), билирубин (ммоль/л), креатинин (ммоль/л), мочевины (ммоль/л), содержание ВСММ (ус. ед), уровень ЛИИ вычисляется по формуле Я.Я. Калф-Калиф (1943):

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \times \text{миел.} + 3 \times \text{юн.} + 2 \times \text{пал.} + 1 \times \text{сегм.}) \times (\text{пл.кл.} + 1)}{(\text{лимф.} + \text{мон.}) \times (\text{эоз.} + 1)}$$

Нормальные значения ЛИИ составляют от 0,3 до 1,5 усл. ед. Повышение ЛИИ может быть связано с исчезновением эозинофилов, увеличением относительного содержания сегментоядерных, палочкоядерных и юных нейтрофильных гранулоцитов, появлением плазматических клеток (реакция кроветворного роста на воспаление) или снижением содержания лимфоцитов и моноцитов (клеточных факторов гуморального иммунитета и мононуклеарно-макрофагальной системы). Достоинством ЛИИ является возможность перевода гемограмм в соизмеримые числовые показатели, отражающие интоксикацию и недостаточность иммунитета. [24, 63, 69, 70, 73]

Состояние про- и антиоксидантных систем организма. О состоянии липопероксидации и активности антиоксидантной системы крови судили с помощью хемилюминесцентного анализа, который является высокочувствительным, экономичным, быстрым и информативным методом. Определялась индуцированная хемилюминесценция (мВ) и глутатионпероксидаза (мгНв/мин) [56, 63].

Определение моторной функции пищеварительного тракта. Большинство авторов на основе анализа преимуществ и недостатков используемых методов пришли к выводу об отсутствии единого оптимального метода достаточно полно характеризующего состояние моторной деятельности пищеварительного тракта. Для определения темпа поступления питательных веществ из энтеральной во внутреннюю среду необходимы сведения об объемной скорости перемещения химуса в ходе активного пищеварения. С этой целью широко использовались данные рентгенографии, кинорентгенографии и серийной рентгенографии [27, 36]. Многие существующие способы оценки эвакуаторного процесса основаны на измерении линейной скорости перемещения содержимого по скорости перемещения меток введенных в пищеварительный тракт. В качестве меток используются— уголь, кармин, эозин, резиновая крошка. Довольно точно представление о линейной скорости продвижения плотных частей химуса можно получить, используя радиокапсулы [27, 36, 48].

Нами для объективной оценки двигательной активности желудочно-кишечного тракта применялся метод «меток» изготовленных из медицинской резины, серийной рентгенографии, регистрации стула, диспептических расстройств.

Методы морфологических исследований. Биоптаты слизистой дуоденального отдела кишечного тракта (n=30) фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4). Биопсийный материал получали при проведении диагностических и лечебных фиброгастроуденоскопий [29, 39, 40]. Часть материала обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе при увеличении до 900 раз. Другую часть материала после дополнительного контрастирования в 1% растворе четырехокси осмия (60 мин при +4°C) и обезвоживания заключали в эпон-аралдитную смесь. Ультратонкие препараты готовили на ультрамикротоме УМТП-4, фирмы ЛКВ.(Швеция) Последующий просмотр и фотографирование препаратов осуществляли с помощью электронного микроскопа "Hitachi-600H". (Япония)

В слизистой оболочке исследовали объемную плотность вен, артерий, кровеносных капилляров, лимфатических сосудов и интерстициальных пространств. Кроме того, были изучены численная плотность и процентное соотношение основных клеточных элементов слизистой и инфильтратов. Выбор тестовых систем, использованных в работе, проводили в соответствии с рекомендациями Г.Г. Автандилова (1980).

После гистологического описания состояния слизистой оболочки толстой кишки проводили морфометрическое исследование срезов с помощью окулярной стереометрической сетки по Г.Г. Автандилову (1980). Определяли объемную долю межэпителиальных лимфоцитов поверхностного и покровно-ямочного эпителия (%), интерстициального пространства (%), кровеносных и лимфатических сосудов (%), а также общее ко-

личество клеток инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки на 1 мм^2 [3, 19, 25, 31, 37, 38, 50, 52].

2.3. Статистический анализ

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ "STATISTICA-5" [32, 67] и EXCEL согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных [25, 26, 31, 32, 50, 68].

На первом этапе анализа полученных количественных данных определяли основные статистические характеристики изучаемых параметров (средняя, медиана, квартили, дисперсия, стандартное отклонение, стандартная ошибка, асимметрия и эксцесс). Затем проводили тест на нормальность распределения (критерии Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors, Shapiro-Wilk W-test) [67].

На втором этапе исследования, в случае нормального или близкого к нормальному распределения, при условии равенства дисперсий, распределения признаков в двух сравниваемых группах, использовали методы параметрической статистики. Различия между независимыми выборками определяли с помощью t-критерия для независимых выборок и дисперсионного анализа, различия между зависимыми выборками – с помощью t-критерия для зависимых выборок и дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA). Степень связи между двумя переменными устанавливали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена в зависимости от типа распределения. В случае ненормального распределения или, если не удалось установить тип распределения, использовали методы непараметрической статистики. Различия между независимыми выборками определяли с помощью таких критериев как критерий Вальда-Вольфовица, U критерий Манна-Уитни, двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова, рангового дисперсионного анализа ANOVA Краскела-Уоллиса и медианного теста. Для установления различия между зависимыми выборками использовали критерий знаков и W-критерий Вилкоксона парных сравнений, а также ранговый дисперсионный анализ

Фридмана или Q критерий Кохрена. При множественном сравнении использовали поправку Бонферрони, с ее учетом различия были достоверны при $p < 0,025$ [67].

Для категориальных переменных применяли Хи-квадрат, Фи коэффициент, точный критерий Фишера.

Количественный материал представлен в виде графиков и таблиц. Во всех случаях при сравнении групп предпочтение отдавалось наиболее чувствительному из использованных критериев. В зависимости от метода исследования материал был представлен как среднее \pm стандартное отклонение средней ($M \pm s$) (параметрический анализ) или как медиана \pm среднее квартильное отклонение ($Me \pm Q$) (непараметрический анализ). $Q = \frac{1}{2} (Q_1 - Me) + (Me - Q_2)$, где Q_1 – верхний квартиль, Q_2 – нижний квартиль. В интервале $Me \pm Q$ лежит половина всех вариантов [67].

При проведении теста на нормальность распределения (критерии Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка) и сравнении дисперсий основная масса показателей соответствовала требованиям использования параметрических методов статистики. Особенно это подтверждалось при использовании критерия Колмогорова-Смирнова. Однако часть показателей этим требованиям не удовлетворяла – распределение было далеко от нормального, дисперсии значительно отличались. Поэтому для стандартизации исследования все параметры оценивались с помощью непараметрической (ранговой) статистики. В графиках данные были представлены как медиана, верхний и нижний квартиль, максимальное и минимальное значение. В тексте для большей наглядности данные были представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Подобный вариант использовался тогда, когда среднее значение и медиана значительно не отличались [68, 77, 79].

Системный статистический анализ включал в себя несколько этапов. На первом этапе с помощью дисперсионного анализа ANOVA Фридмана проверяли нулевую и альтернативную гипотезы об изменении

изучаемых параметров в течение 10 суток наблюдения в каждой группе. С помощью критерия Вилкоксона (для зависимых групп) проводили парное сравнение между сроками лечения. При $p \geq 0,05$ (ANOVA Фридман) подтверждалась нулевая гипотеза о том, что в ходе лечения изменений не происходило. При $p < 0,05$ – альтернативная гипотеза о существовании изменений показателя. При $p \geq 0,05$ (Вилкоксон) – нулевая гипотеза, согласно которой между конкретными сроками исследования различий не было, и все значения показателя относились к одной генеральной совокупности. При $p < 0,05$ – альтернативная гипотеза о существовании статистически значимых различий между конкретными сроками. Данные этого этапа исследования представлены в разделе 3.1 и 3.2 главы 3.

На втором этапе с помощью многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) и непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова для независимых групп проверяли нулевую и альтернативную гипотезы о различии изучаемых параметров в течение 10 суток наблюдения и по срокам между группой I и II. При $p \geq 0,05$ (MANOVA) подтверждалась нулевая гипотеза о том, что в ходе лечения изменений по показателю в течение 10 суток наблюдения не происходило. При $p < 0,05$ подтверждалась альтернативная гипотеза о различии динамики изучаемых параметров. Данные второго этапа исследования представлены в разделе 3.3 главы 3.

Третий этап статистического анализа был посвящен установлению характера связи между параметрами, характеризующими функциональное состояние различных систем организма пациентов, группы I и II в процессе лечения. Для этой цели использовали корреляционный анализ. Конкретные методы (по Пирсону, Спирмену) подбирались в зависимости от выполнения общих требований к использованию параметрических и непараметрических методов статистики. Данные третьего этапа исследования представлены в разделе 3.1 и 3.2 главы 3 [68].

Все эксперименты и исследования выполнены на базе Муниципального Учреждения здравоохранения Городской Клинической Больницы Скорой Медицинской Помощи №1, Омской государственной медицинской академии (ЦНИЛ, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии) и частично в лаборатории ультраструктуры и патоморфологии института молекулярной биологии научного центра «Вектор» МЗ РФ (зав. Лабораторией - доктор биол. наук Е.И. Рябчикова).

Глава 3

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

3.1. Функционально-метаболические нарушения у больных с термической травмой

Тяжесть состояния больных. При поступлении у 54 пациентов группы I (без олифена) индекс тяжести общего состояния по АРАСНЕ-II составлял $23,04 \pm 2,58$ баллов (средняя \pm стандартное отклонение), что свидетельствовало о тяжелом состоянии пациентов, имевших площадь ожога – $22,9 \pm 5,9\%$ поверхности тела. Разброс от максимального 24 балла до минимального значения 15 баллов АРАСНЕ-II составил 9 баллов. По данным дисперсионного анализа, в процессе лечения показатель индекса АРАСНЕ-II статистически значимо изменялся (ANOVA Фридман, $df=2$, = 11,85, $p < 0,003$). Через 10 суток индекс АРАСНЕ-II снижался до $19,96 \pm 3,19$ баллов ($p=0,003$, критерий Вилкоксона). Разброс максимального и минимального значения АРАСНЕ-II был от 25 до 11 баллов. Это свидетельствует о том, что в течение 10 суток лечения только у части пациентов тяжелое состояние сменялось на состояние средней степени тяжести. Однако выявленная тенденция была статистически значимой. Как правило, высокое значение АРАСНЕ-II было характерно для пациентов с летальным исходом.

Динамика индекса АРАСНЕ- II положительно коррелировала с динамикой некоторых показателей, характеризующих состояние гемостаза (содержания тромбоцитов и ПТИ), печени (содержания общего белка), почек (концентрацией натрия в сыворотке крови) и уровнем эндотоксикоза (табл. 1).

По данным таблицы 1, индекс АРАСНЕ- II в наибольшей степени связан с содержанием гемоглобина и общего белка в плазме крови, а в наименьшей степени – с ПТИ.

Таблица 1

Данные корреляционного анализа о характере связи индекса АРАСНЕ-II и параметров, отражающих функциональное состояние различных органов, у пациентов группы I (по Спирмену)

Параметры сравнения	N	Показатели анализа		
		R	t (N-2)	p<
Протромбиновый индекс	81	0,25	2,250	0,027
Количество тромбоцитов	81	0,356	3,391	0,001
Содержание ионов натрия	81	0,373	3,578	0,001
Количество эритроцитов	81	0,406	3,945	0,001
Содержание гемоглобина	81	0,445	4,419	0,001
Содержание общего белка	81	0,493	5,033	0,001

Примечание. В таблице даны только статистически значимые корреляционные связи. Параметры расположены по степени увеличения коэффициента Спирмена "R".

Таблица 2

Результаты дисперсионного анализа (ANOVA Фридмана) показателей, характеризующих состояние гемодинамики и системы транспорта кислорода у пациентов группы I (без олифена) в течение 10 суток после начала лечения

Показатели гемодинамики и системы транспорта кислорода	ANOVA Фридмана (n=36, df=5) и степень значимости различий (p)	
	Критерий χ^2	p
САД мм. рт. ст.	21,17	< 0,0008*
АД сист., мм рт. ст.	11,53	< 0,042*
АД диаст., мм рт. ст.	12,97	< 0,024*
ЧСС уд.\ мин.	34,29	< 0,0001*
ЦВД см. вод. ст.	102,41	< 0,0001*
УО мл.	25,77	< 0,0001*
МОК л.	23,12	< 0,0003*
СИ л/мин \times м ²	30,04	< 0,0001*
УИ мл/м ²	24,39	< 0,0002*
ОПСС дин \times с \times см ⁻⁵	131,48	< 0,0001*
ОЦК л/м ²	139,59	< 0,0001*
ОВЖ л.	105,25	< 0,0001*
S _a O ₂ , %	21,19	< 0,0008*
ПИРЛЖ г \times м/м ²	27,23	< 0,0001*
iDO ₂ мл \times мин/м ²	50,00	< 0,0001*

Примечание. * - наличие статистически значимых различий внутри группы I по данному показателю в динамике наблюдения (в течение 10 суток после поступления).

Состояние гемодинамики, работы сердца и системы транспорта кислорода. Оценку состояния гемодинамики и работы сердца проводили на основании анализа следующих показателей – среднего артериального давления, систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, ЦВД, УО, МОК, СИ, УИ, ОПСС, ОЦК, ОВЖ, пульсового индекса работы левого желудочка, а системы доставки кислорода - S_aO_2 и iDO_2 (табл. 2).

Дисперсионный анализ (ANOVA Фридмана) позволил выявить статистически значимые изменения всех изученных показателей в динамике наблюдения (табл. 2). Однако при проведении парного сравнительного анализа между сроками (критерий Вилкоксона и t-критерий Стьюдента) для зависимых выборок статистически значимых различий по медиане и средней среднего артериального давления, систолического и диастолического артериального давления, выявлено не было (рис. 2-3). Это свидетельствует о том, что для вышеназванных показателей в течение 10 суток наблюдения менялась только дисперсия (разброс признака) за счет уменьшения количества вариантов в крайних рангах. Для группы в целом это свидетельствует о стабилизации показателей на уровне близком к средним значениям.

Для всех остальных показателей, характеризующих гемодинамику, работу сердца и систему транспорта кислорода, кроме различия дисперсий, были выявлены различия по средним и медиане (рис. 3). В сравнении с первыми сутками показатель ЧСС статистически значимо снижался через 3 суток ($p < 0,001$, здесь и далее критерий Вилкоксона), ЦВД увеличивалось через 3 суток ($p < 0,001$), УО снижался через 7 суток ($p = 0,025$), МОК ($p < 0,001$), СИ ($p < 0,001$), УИ ($p = 0,028$) - через 5 суток, ОПСС - через 2 суток ($p < 0,001$), ОЦК ($p < 0,001$), ОВЖ ($p < 0,001$), SaO_2 ($p = 0,001$) увеличивался через 2 суток, ПИРЛЖ ($p = 0,037$) и iDO_2 ($p = 0,001$) снижались через 2 суток (рис. 3,4).

При анализе тенденции изменения изученных показателей в течение 10 суток наблюдения было выявлено, что у пациентов средние артериальное давление, систолическое и диастолическое артериальное давление, ударный объем, сохранялись на уровне, зарегистрированном при

поступлении. Центральное венозное давление, объем циркулирующей крови и объем внеклеточной жидкости – прогрессивно увеличивались, систолический индекс, общие периферическое сопротивление, минутный объем кровообращения и индекс DO_2 – прогрессивно уменьшался, ударный индекс, частота сердечных сокращений и пульсовой индекс работы левого желудочка – сначала уменьшались, а затем увеличивались. SaO_2 – сначала увеличивалась, а затем – уменьшалась (рис. 1-4).

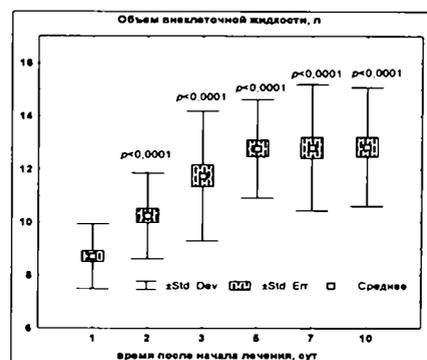
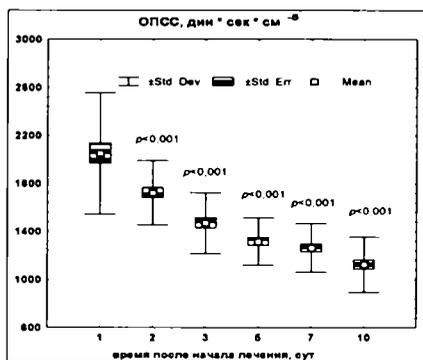
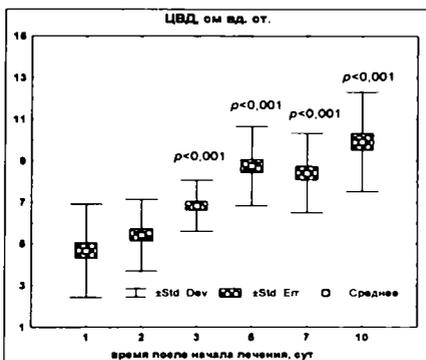
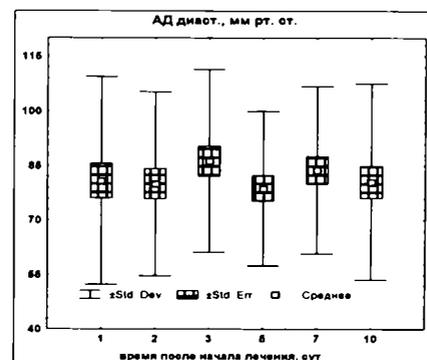
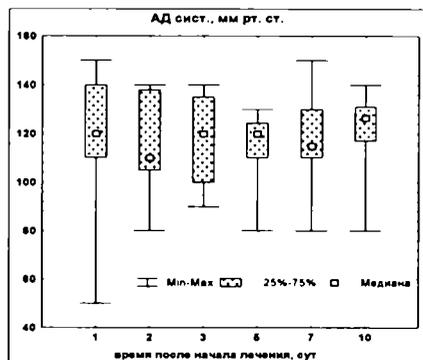
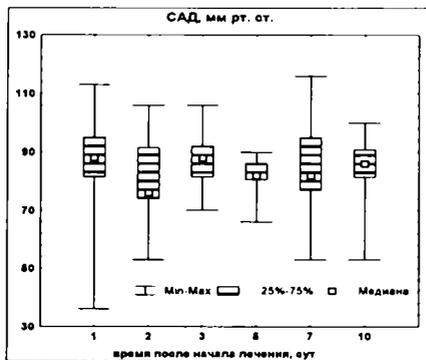


Рис. 2. Изменение гемодинамических показателей у больных с термической травмой на протяжении 10 суток традиционной терапии. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона и t-критерий для зависимых выборок) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

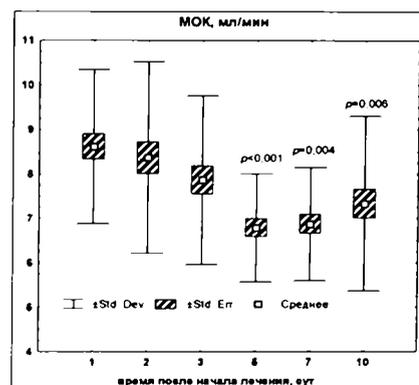
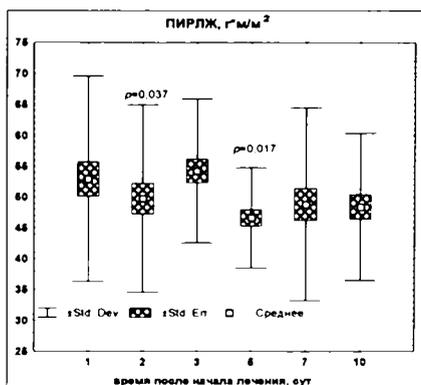
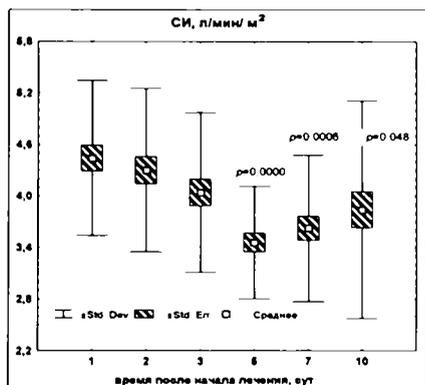
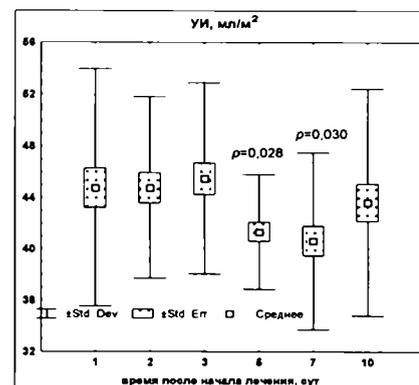
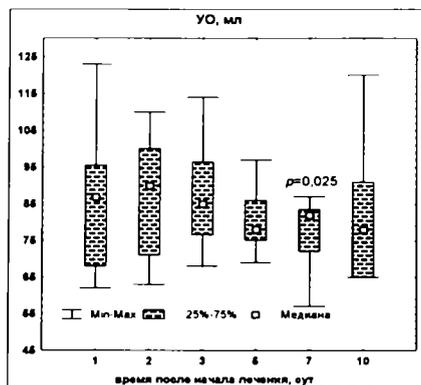
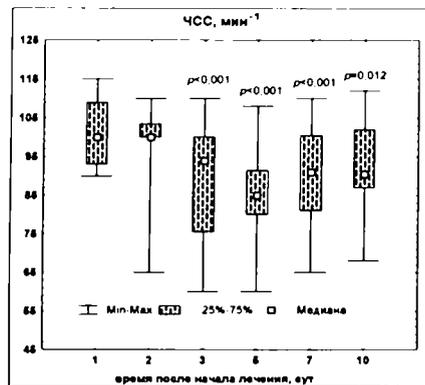


Рис. 3. Показатели, характеризующие работу сердца у больных с термической травмой при использовании традиционной терапии. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона и t-критерий для зависимых выборок) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

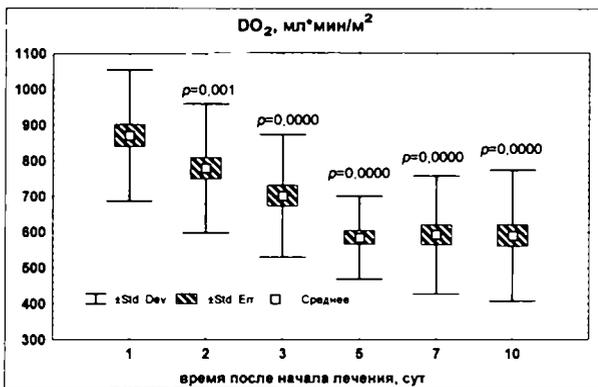
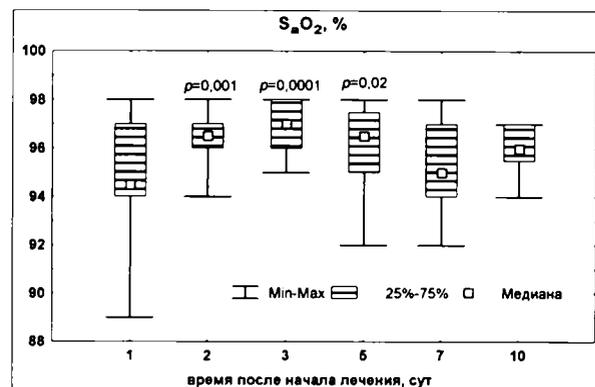
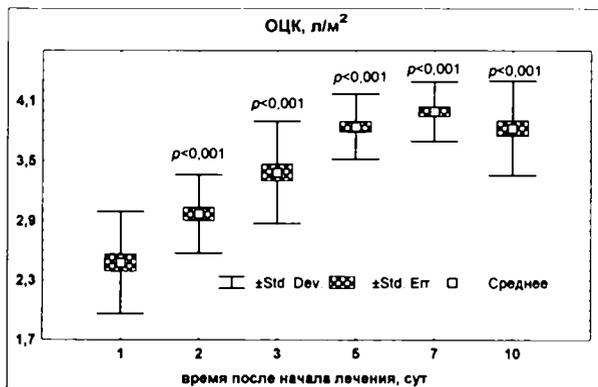


Рис. 4. Показатели, характеризующие систему транспорта кислорода при термической травме. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона и t-критерий для зависимых выборок) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 3

Корреляционные связи динамики параметров, характеризующих состояние гемодинамики, работы сердца и транспорта кислорода, у пациентов группы I (по Спирмену)

Сравниваемые показатели	N	Показатели анализа		
		R	t (N-2)	p<
МОК – СИ	216	0,86	24,83	0,0001
- iDO ₂	216	0,79	19,18	0,0001
- ПС	216	0,63	11,87	0,0001
- УИ	216	0,60	11,01	0,0001
- УО	216	0,59	10,74	0,0001
- ПИРЛЖ	216	0,46	7,47	0,0001
- ОЦК	216	-0,33	-5,07	0,0001
- ЦВД	216	-0,26	-3,90	0,001
- ОПСС	216	0,24	3,58	0,001
- ОВЖ	216	-0,18	-2,75	0,01
S _a O ₂ – САД	216	-0,34	-5,28	0,0001
- ПИРЛЖ	216	-0,27	-4,01	0,0001
- АД систолическое	216	-0,26	-3,93	0,001
- АД диастолическое	216	-0,22	-3,32	0,001
ПИРЛЖ – УИ	216	0,77	17,93	0,0001
- САД	216	0,67	13,07	0,0001
- СИ	216	0,65	12,54	0,0001
- iDO ₂	216	0,49	8,40	0,0001
- АД систолическое	216	0,45	7,31	0,0001
- УО	216	0,42	6,90	0,0001
- ЦВД	216	-0,31	-4,76	0,0001
- ОЦК	216	-0,24	-3,54	0,001
iDO ₂ – СИ	216	0,85	23,84	0,0001
- ЧСС	216	0,62	11,58	0,0001
- УИ	216	0,60	11,04	0,0001
- ОЦК	216	-0,48	-7,92	0,0001
- ОВЖ	216	-0,44	-7,14	0,0001
- ОПСС	216	0,40	6,41	0,0001
- ЦВД	216	-0,39	-6,34	0,0001
- УО	216	0,39	6,27	0,0001

Примечание. В таблице даны только статистически значимые корреляционные связи ключевых показателей. Параметры расположены по степени уменьшения коэффициента “R”.

Корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена) показал наличие статистически значимой стохастической связи между следующими ключевыми показателями в группе I (табл. 3).

Минутный объем кровообращения умеренно положительно коррелировал с систолическим индексом, индексом DO_2 , частотой сердечных сокращений, ударным индексом, ударным объемом, пульсовым индексом работы левого желудочка, ОПСС, а слабо отрицательно – с ОЦК, ЦВД и ОВЖ. Для S_aO_2 выявлена только отрицательная связь со средним артериальным давлением, пульсовым индексом работы левого желудочка, систолическим и диастолическим артериальным давлением. Пульсовой индекс работы левого желудочка положительно коррелировал с УИ, средним артериальным давлением, систолическим индексом, индексом DO_2 , систолическим артериальным давлением и УО, а отрицательно – с ЦВД и ОЦК. Для индекса доставки кислорода выявлена положительная связь с СИ, ЧСС, УИ, ОПСС и УО, а отрицательная связь – с ОЦК, ОВЖ, ЦВД (табл. 3)

Все это свидетельствует о том, что у пациентов группы I в течение первых 10 суток после поступления происходит истощение компенсаторных механизмов, обеспечивающих адекватное снабжение тканей организма кислородом в условиях критического состояния (полисистемная дисфункция и недостаточность). Несмотря на стабильные показатели САД и рост ОЦК, в результате проводимой инфузионно-трансфузионной терапии в течение этого периода, происходит снижение таких ключевых показателей как минутный объем кровообращения, индекса доставки кислорода, SaO_2 и пульсового индекса работы левого желудочка.

Система гемостаза. Оценку системы гемостаза проводили на основании анализа следующих показателей – протромбиновый индекс, количество тромбоцитов, активированное время рекальцификации и содержание фибриногена.

По данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридман), в течение 10 суток наблюдения изменялись все показатели, кроме АВР ($df=5$, $\chi^2=7,90$, $p<0,16$) – ПТИ ($df=5$, $\chi^2=39,99$, $p<0,0000$), тромбоциты ($df=5$,

$\chi^2=52,94$, $p<0,0000$) и содержание фибриногена ($df=5$, $\chi^2=29,40$, $p<0,00002$).

В сравнении с первыми сутками показатель протромбинового индекса статистически значимо снижался на 2-е сутки ($p=0,003$, критерий Вилкоксона), количества тромбоцитов – 3-е сутки ($p=0,017$), а содержание фибриногена – на 5-е сутки ($p=0,02$) (рис. 5). Максимальное снижение показателей отмечалось соответственно через 3-5 суток ($p=0,0001$), и 10 суток ($p=0,0002$) после начала лечения. В конце наблюдения (10 суток) разница по показателю ПТИ составила 10,9% ($p=0,0002$) при разбросе максимального и минимального значения от 102 до 65%, по количеству тромбоцитов – 18,7% ($p=0,0002$) при разбросе максимального и минимального значения от 320 до $160 \times 10^9/\text{л}$, а по содержанию фибриногена – 30,6% ($p=0,0002$) при разбросе максимального и минимального значения от 5,2 до 0,4 г/л. Показатель АВР оставался на уровне 50-55% в течение всего периода наблюдения при разбросе максимального и минимального значения от 68 до 35% (рис. 5).

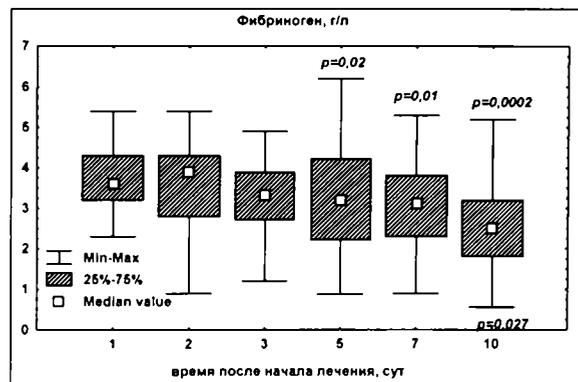
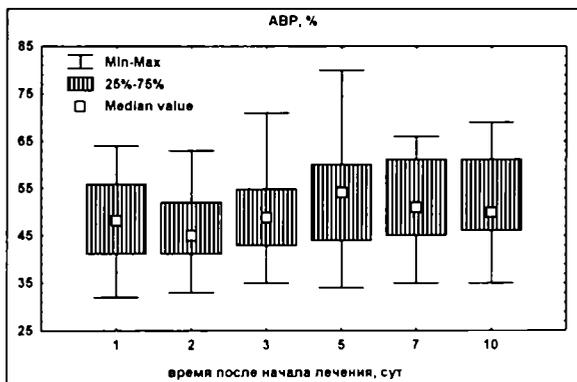
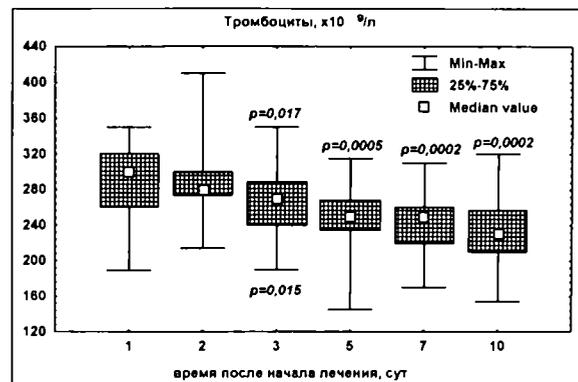
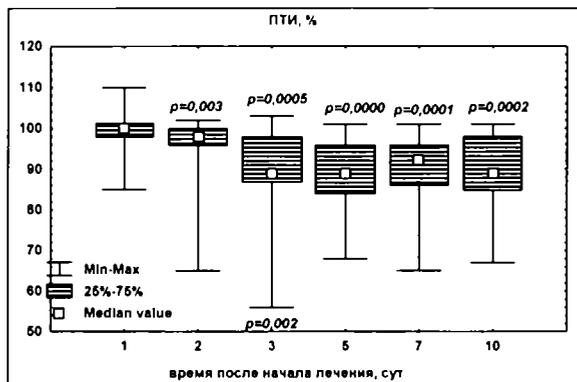


Рис. 5. Динамика гемостатических параметров у больных с термической травмой. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Вилкоксона) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 4

Корреляционная зависимость между показателями гемостаза и параметрами других систем организма у больных с термической травмой. (по Спирмену)

Параметры сравнения	N	Показатели анализа		
		R	t (N-2)	P<
Тромбоциты – АВР	162	-0,26	-3,378	0,001
Тромбоциты – альбумин	162	0,27	3,50	0,001
Тромбоциты – тимоловая проба	162	0,30	3,963	0,0001
Тромбоциты – фибриноген	162	0,33	4,446	0,0001
Тромбоциты – АРАСНЕ - II	81	0,36	3,39	0,001
Тромбоциты – эритроциты	162	0,36	4,796	0,0001
Тромбоциты – общий белок	162	0,42	5,89	0,001
Тромбоциты – гемоглобин	162	0,47	6,653	0,0001
Тромбоциты – ПТИ	162	0,49	7,166	0,0001
ПТИ – фибриноген	162	0,27	3,533	0,001
ПТИ – альбумин	162	0,27	3,59	0,001
ПТИ – АВР	162	-0,30	-4,014	0,000
ПТИ – общий белок	162	0,32	4,31	0,001
ПТИ – натрий	162	0,33	4,38	0,001
ПТИ – гемоглобин	162	0,34	4,531	0,0001
АВР – эритроциты	162	-0,25	-3,199	0,002
АВР – альбумин	162	-0,26	-3,42	0,001
Фибриноген – калий	162	0,25	3,21	0,001
Фибриноген – хлор	162	0,26	3,41	0,00
Фибриноген – эритроциты	162	0,27	3,519	0,001
Фибриноген – общий белок	162	0,32	4,20	0,001

Примечание. В таблице даны только статистически значимые корреляционные связи. Параметры расположены по степени увеличения коэффициента "R".

Таким образом, состояние системы гемостаза у одних пациентов можно оценить как компенсированную недостаточность, а у других – как декомпенсированную недостаточность, с проявлениями гиперкоагуляционных или гипокоагуляционных изменений. Об этом свидетельствует значительный разброс изученных параметров.

Выявлено, что динамика показателей, характеризующих состояние гемостаза, коррелировала с динамикой некоторых показателей, характеризующих функциональное состояние печени (в основном), почек, свертывающей системы крови и индекса АРАСНЕ- II (табл. 4).

Максимальное значение показателя ранговой корреляции Спирмена (R), выявлено между содержанием тромбоцитов, гемоглобина, общего белка и ПТИ (табл. 4). Остальные взаимоотношения по силе корреляционной связи слабые – на уровне $R=0,25-0,36$. Однако показатель статистической достоверности результата сравнения во всех случаях очень высок ($p<0,001$), что свидетельствовало о клинической значимости выявленных связей.

Функциональное состояние печени. Оценку функционального состояния печени проводили по динамике изменения количества общего белка, альбумина, билирубина крови, активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), тимоловой и сулемовой пробы.

По данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридман), в течение 10 суток наблюдения статистически значимо изменялись показатели содержания общего белка ($df=5$, $\chi^2=75,78$, $p<0,0000$), содержания альбумина ($df=5$, $\chi^2=42,08$, $p<0,0000$), билирубина крови ($df=5$, $\chi^2=23,2$, $p<0,0003$) и сулемовой пробы ($df=5$, $\chi^2=11,53$, $p<0,042$), а активность АсАТ ($df=5$, $\chi^2=6,72$, $p<0,24$), АлАТ ($df=5$, $\chi^2=5,39$, $p<0,37$) и тимоловой пробы ($df=5$, $\chi^2=7,44$, $p<0,19$) не изменялись.

В сравнении с первыми сутками содержание общего белка, альбумина и билирубина статистически значимо снижалось на 2-е сутки ($p=0,0000$, $p=0,0007$ и $p=0,011$ соответственно, критерий Вилкоксона) (рис. 6). Незначительное увеличение активности АлАТ на границе статистической значимости ($p=0,05$) было отмечено на 7-е сутки после поступления. Максимальное снижение показателей содержания общего белка, альбумина и билирубина отмечалось соответственно через 10 суток ($p=0,0000$), 10 суток ($p=0,0003$) и 3-7 суток ($p=0,0001-0,0004$) после поступления. В конце наблюдения разница по содержанию общего белка составила 29,7% ($p=0,0000$), альбумина – 17,5% ($p=0,0000$), а содержание билирубина после снижения на 2-7-е сутки вновь увеличилось до уровня 1-х суток (рис. 6).

По показателям, характеризующим функциональное состояние печени, у пациентов с термической травмой, отмечался значительный разброс максимального и минимального значений на протяжении всего периода наблюдения (рис. 6). Так в конце наблюдения, по содержанию общего белка, разброс составлял от 73 до 43 г/л, по содержанию альбумина – от 32 до 20 г/л, а по билирубинину – 25 до 9 ммоль/л.

Таким образом, функциональное состояние печени основной массы пациентов можно оценить как удовлетворительное, а у других – как компенсированную недостаточность. Особенно это касается белоксинтезирующей функции печени, характеризующейся показателями содержания общего белка и альбумина плазмы крови. Уже при поступлении содержание общего белка, у части пациентов, было ниже контрольного значения (65-85 г/л), содержание альбумина было ниже контрольного (46-64 г/л) у всех пациентов (рис. 6). При этом в процессе лечения показатели белоксинтезирующей функции печени еще больше снижались и по данным средних значений через 10 суток были соответственно в 1,5 и 2,4 раза ниже нормы. Показатели деструкции гепатоцитов, при поступлении, и в процессе лечения, у основной массы пациентов, по средним значениям (\pm стандартное отклонение) и медиане были в пределах нормы или незначительно отличались от нормы. Так при поступлении, содержание билирубина составило $22,8 \pm 4,15$ ммоль/л (норма – 8,55-20,5 ммоль/л), активность АсАТ – $0,79 \pm 0,26$ ммоль/(чхл) (норма – 0,1-0,5 ммоль/чхл), активность АлАТ – $1,24 \pm 0,34$ ммоль/(чхл) (норма – 0,1-0,65 ммоль/чхл), тимоловая проба – $3,39 \pm 1,49$ (норма – 4-10 усл. ед.), сулемовая проба – $2,46 \pm 1,14$ (1,8-2,2 усл. ед.). Однако с учетом значительного разброса максимального и минимального значений следовало, что у некоторой части пациентов имелись признаки повреждения ткани печени и нарушения ее дезинтоксикационной функции: активность АсАТ – до 2,0 ммоль/чхл, активность АлАТ – до 3,5 ммоль/чхл, что было выше показателей нормы.

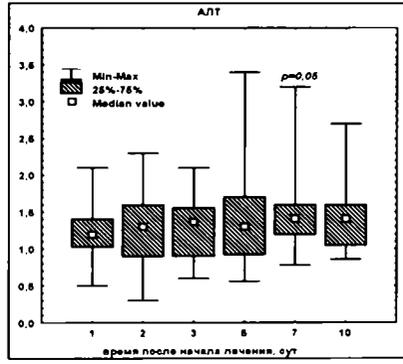
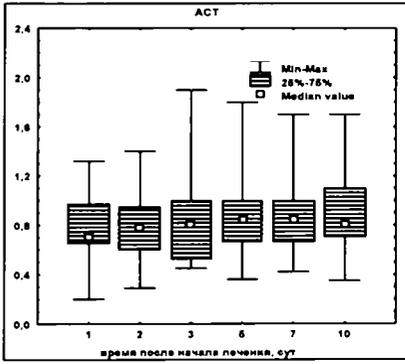
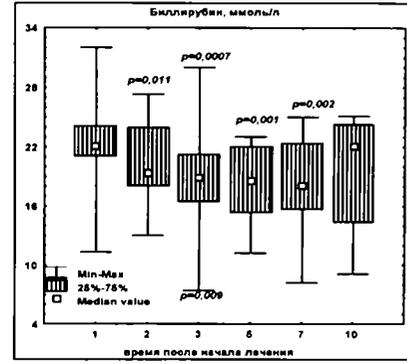
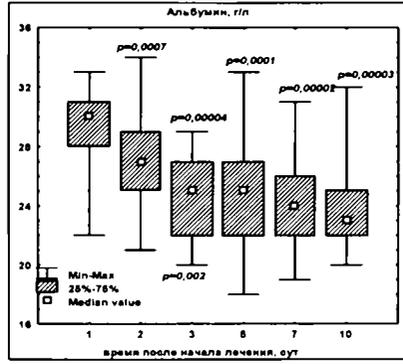
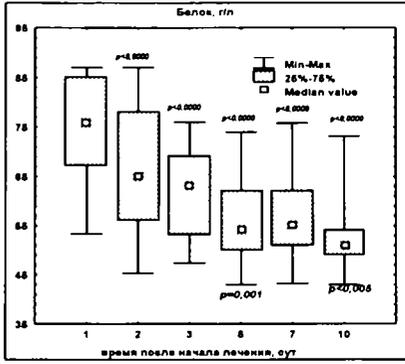


Рис. 6. Динамика параметров, характеризующих функциональное состояние печени у пациентов с термической травмой. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 5

Корреляционная зависимость между показателями параметров характеризующих функциональное состояние печени и параметрами изученных систем организма, у пациентов группы I (по Спирмену)

Параметры сравнения	N	Показатели анализа		
		R	t (N-2)	p<
Общий белок – хлор	162	0,29	3,832	0,0001
Общий белок – фибриноген	162	0,32	4,202	0,0001
Общий белок – натрий	162	0,36	4,943	0,0001
Общий белок – эритроциты	162	0,39	5,372	0,0001
Общий белок – тромбоциты	162	0,42	5,889	0,0001
Общий белок – АРАСНЕ -II	81	0,49	5,033	0,0001
Общий белок – гемоглобин	162	0,49	7,119	0,0001
Альбумин – сулемовая проба	162	-0,25	-3,272	0,001
Альбумин – ПТИ	162	0,27	3,585	0,000
Альбумин – тромбоциты	162	0,27	3,502	0,001
Альбумин – сахар	162	0,29	3,825	0,0001
Альбумин – гемоглобин	162	0,34	4,491	0,0001
Альбумин – общий белок	162	0,40	5,461	0,0001
Билирубин – тимоловая проба	162	0,27	3,576	0,0001
Тимоловая проба – тромбоциты	162	0,30	3,963	0,0001
Тимоловая проба – сулемовая проба	162	0,37	5,062	0,0001
Тимоловая проба – ПОЛ	81	-0,34	-3,16	0,001
Сулемовая проба – креатинин	162	0,33	4,454	0,0001
Сулемовая проба – мочевины	162	0,37	5,018	0,0001
АлАТ – ВСММ	162	0,31	4,099	0,0001
АлАТ – креатинин	162	0,43	6,081	0,0001
АлАТ – АсАТ	162	0,75	14,537	0,0001
АсАТ – креатинин	162	0,47	6,710	0,0001

Примечание. В таблице даны только статистически значимые корреляционные связи. Параметры расположены по степени увеличения коэффициента "R".

Динамика параметров, характеризующих функциональное состояние печени, коррелирует с изменениями функции почек (хлор, натрий, креатинин, мочевины), гемостаза (фибриноген, ПТИ, тромбоциты), параметрами эндотоксикоза (ВСММ, гемоглобин) и перекисного окисления липидов (табл. 5).

При этом ухудшение состояния печени сопровождается ухудшением состояния почек, гемостазиологическими нарушениями и усилением степени эндотоксикоза.

Функциональное состояние почек. Функциональное состояние почек оценивали по анализу содержания мочевины, креатинина, ионов калия, натрия и хлора в плазме крови.

По данным дисперсионного анализа, в течение 10 суток наблюдения статистически значимо изменялись показатели содержания натрия ($df=5$, $\chi^2=32,37$, $p<0,00001$) и мочевины ($df=5$, $\chi^2=21,46$, $p<0,0007$).

При поступлении (1-е сутки) содержание креатинина в крови у пациентов составляло $0,20\pm 0,09$ ммоль/л, что было выше нормального показателя ($0,044-0,1$ ммоль/л) в два раза. Разброс максимального и минимального значений был от $0,45$ до $0,05$ ммоль/л. Содержание мочевины – на уровне $10,64\pm 2,83$ ммоль/л, что также было выше нормы ($2,5-8,3$ ммоль/л). Разброс максимального и минимального значений был от $18,5$ до $6,5$ ммоль/л. Электролиты плазмы крови были в пределах нормы: натрий – $149,78\pm 8,46$ ммоль/л (норма – $130-157$ ммоль/л), калий – $4,19\pm 0,68$ ммоль/л (норма – $3,4-5,3$ ммоль/л).

В сравнении с первыми сутками содержание мочевины статистически значимо увеличивалось в 1,6 раза ($p=0,004$, критерий Вилкоксона) через 5 суток после поступления и сохранялось на этом уровне до конца наблюдения. Через 3 суток после поступления статистически значимо ($p=0,009$) снижалась концентрация ионов натрия (на 2,67%), а через 10 суток – хлора (на 5,83%, $p=0,01$). Максимальное снижение содержания ионов натрия отмечалось через 10 суток после поступления (на 6,67%, $p=0,0002$) (рис. 7).

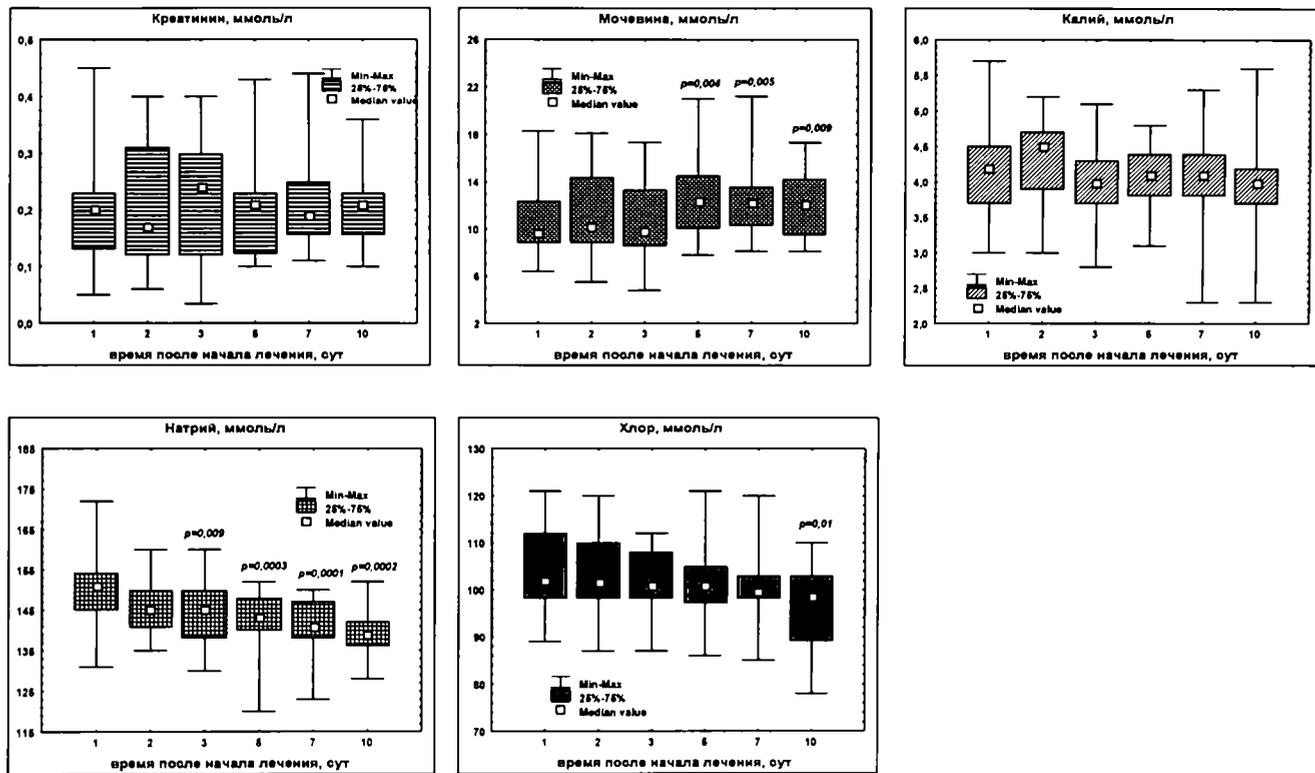


Рис. 7. Динамика показателей, характеризующих функциональное состояние почек у пациентов с термической травмой. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Корреляционная зависимость параметров, характеризующих функциональное состояние почек и остальных изученных систем организма, у пациентов группы I (по Спирмену)

Параметры сравнения	n	Показатели анализа		
		R	t (N-2)	p<
Креатинин – ВСММ	162	0,27	3,510	0,001
Креатинин – сулемовая проба	162	0,33	4,454	0,0001
Креатинин – АлАТ	162	0,43	6,081	0,0001
Креатинин – АсАТ	162	0,47	6,710	0,0001
Мочевина – сулемовая проба	162	0,37	5,018	0,0001
Калий – фибриноген	162	0,25	3,213	0,002
Калий – общий белок	162	0,25	3,239	0,001
Натрий – АСТ	162	0,25	3,236	0,001
Натрий – время прохождения метки через ЖКТ	160	0,26	3,346	0,001
Натрий – ПТИ	162	0,33	4,379	0,0001
Натрий – общий белок	162	0,36	4,943	0,0001
Натрий – АРАСНЕ – II	81	0,37	3,578	0,001
Натрий – эритроциты	162	0,39	5,429	0,0001
Хлор – фибриноген	162	0,26	3,410	0,001
Хлор – общий белок	162	0,29	3,832	0,0001

Примечание. В таблице даны только статистически значимые корреляционные связи. Параметры расположены по степени увеличения коэффициента "R".

Таким образом, функциональное состояние почек основной массы пациентов можно оценить как компенсированную недостаточность, а у пациентов с максимальным отклонением от нормы (креатинин – 0,45 ммоль/л, мочевина – 18,5 ммоль/л, калий – 5,6 ммоль/л) – как декомпенсированную недостаточность. Особо следует отметить то, что в течение 10 суток наблюдения у пациентов статистически значимого улучшения показателей работы почек не выявлено ($p > 0,05$).

Данные корреляционного анализа свидетельствуют о существовании положительной стохастической связи между динамикой параметров, характеризующих функциональное состояние почек, и параметрами, характеризующими общее состояние пациентов (АРАСНЕ-II), функциональную активность печени (сулемовая проба, активность АлАТ, активность АсАТ, содержание общего белка), состояние гемостаза (фибрино-

ген, протромбиновый индекс) и моторикой кишечника (время прохождения метки) (табл. 6).

Степень выраженности эндотоксикоза. Проводилась суммарная оценка клинических и лабораторных тестов, характеризующих общее состояние пациентов и функцию различных органов: перистальтика кишечника, содержание билирубина, креатинина, мочевины, гемоглобина, лейкоцитов, ЛИИ, ВСММ.

Все вышеназванные показатели, кроме последних четырех, отражены при оценке соответствующих систем организма (рис. 1-7).

По данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридман), в течение 10 суток наблюдения статистически значимо изменялись показатели содержания гемоглобина ($df=5$, $\chi^2=89,56$, $p<0,0000$), лейкоцитов ($df=5$, $\chi^2=16,84$, $p<0,005$), ЛИИ ($df=5$, $\chi^2=18,71$, $p<0,002$) и содержание ВСММ ($df=5$, $\chi^2=15,53$, $p<0,008$).

При поступлении (1-е сутки) содержание гемоглобина у пациентов составляло $147,2\pm 18,2$ г/л и у большинства пациентов не отличалось от нормы (130-160 г/л). При этом разброс максимального и минимального значений в группе был от 180 до 100 г/л. Количество лейкоцитов достигало $14,23\pm 3,75\times 10^9$ /л, а разброс максимального и минимального значений в группе колебался от $22,0$ до $7,0\times 10^9$ /л. Показатель ЛИИ соответствовал $6,43\pm 3,54$ усл. ед., что в 5-7 раз превышало нормальное значение (0,3-1,5 усл. ед.). При этом разброс максимального и минимального значений в группе колебался от 18,5 до 2,0. Содержание ВСММ составляло $0,42\pm 0,61$ усл. ед., что также было выше нормального значения (0,2 усл. ед.). Разброс максимального и минимального значений в группе был от 3,0 до 0,1 усл. ед. (рис. 7).

В сравнении с первыми сутками содержание гемоглобина статистически значимо уменьшалось на 5,8% ($p=0,003$, критерий Вилкоксона) через 3 суток после поступления и продолжало прогрессивно снижаться в период 5-10 суток. В конце наблюдения (10 суток) содержание гемоглобина было на 25,8% ($p=0,0001$) ниже, чем при поступлении. Содержание лейкоцитов статистически значимо уменьшалось на 16,0% ($p=0,02$) через

5 суток после поступления, а затем вновь возрастало и не отличалось от уровня первых суток до конца наблюдения. Максимальное увеличение показателя ЛИИ отмечалось через 7 суток после поступления, а через 3 суток разброс максимального и минимального значений ЛИИ составил от 1,0 до 25,0 усл. ед. Содержание полипептидов средней молекулярной массы (ВСММ) через 2 суток после поступления увеличивалось на 23,8% ($p=0,006$) и сохранялось на этом уровне до конца наблюдения. При этом разброс максимального и минимального значений составлял от 3,3 до 0,1 усл. ед. (рис. 7). Все это свидетельствует о существовании компенсированной, декомпенсированной недостаточности и даже несостоятельности (ЛИИ более 12,1 усл. ед.) иммунной системы больных с термической травмой.

У основной массы пациентов выявлена компенсированная, а у некоторых и декомпенсированная недостаточность одной и более жизненно важных систем организма (показано выше). Поэтому в совокупности данные, использованные для оценки степени эндотоксикоза, свидетельствует о том, что для больных с термической травмой характерен синдром эндогенной интоксикации. При этом степень проявления эндотоксикоза и эндотоксемии значительно варьирует у пациентов (от умеренной до сильной), а средние значения основных показателей синдрома эндогенной интоксикации (уровень ЛИИ и содержание ВСММ, лейкоциты, гемоглобин) по группе в течение 10 суток лечения не улучшаются.

Корреляционный анализ показал существование умеренной положительной стохастической связи между динамикой параметров, характеризующих степень эндотоксикоза, и параметрами, отражающими общее состояние пациентов (АРАСНЕ - II), функциональную активность печени (содержание альбумина, активности АлАТ и содержание общего белка), почек (креатинин) состояние гемостаза (ПТИ), баланса про- и антиоксидантных систем организма (ПОЛ и АОА). Максимальная связь была между изменениями содержания гемоглобина, тромбоцитов и содержанию общего белка (табл. 7).

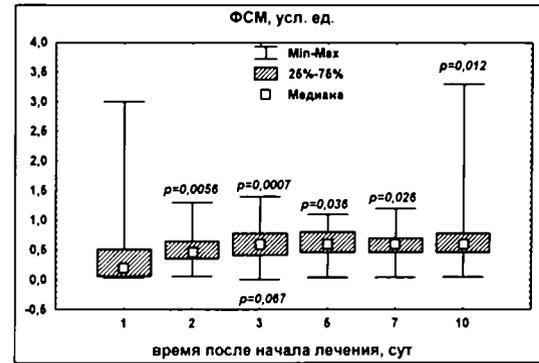
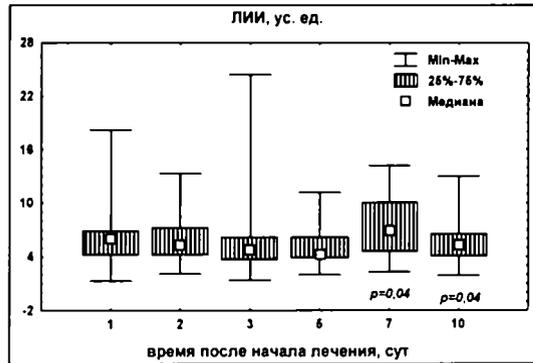
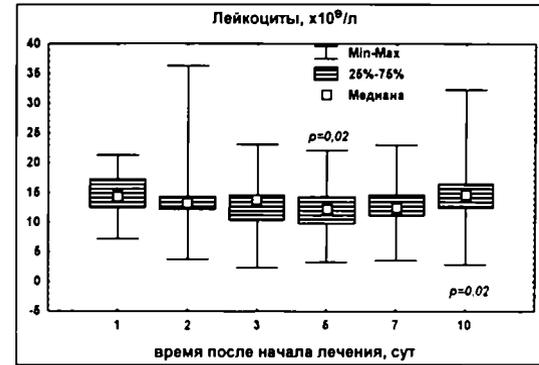
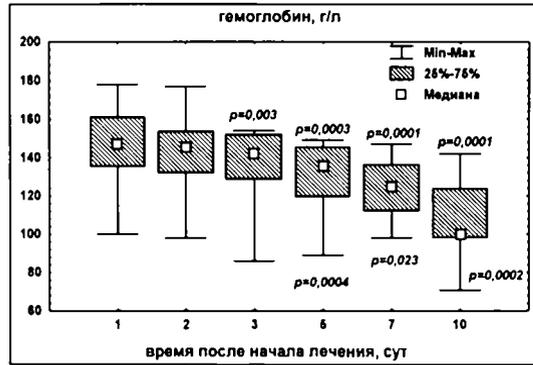


Рис. 8. Динамика показателей, характеризующих степень выраженности эндотоксикоза у пациентов с термической травмой. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Корреляционная связи параметров, характеризующих степень эндотоксикоза и функциональное состояние изученных систем организма, у пациентов группы I (по Спирмену)

Параметры сравнения	N	Показатели анализа		
		R	t (N-2)	p<
Гемоглобин – альбумин	162	0,33	4,49	0,001
Гемоглобин – ПТИ	162	0,34	4,531	0,0001
Гемоглобин – эритроциты	162	0,35	4,687	0,0001
Гемоглобин – АОА	81	0,25	2,27	0,03
Гемоглобин – АРАСНЕ - II	81	0,45	4,42	0,001
Гемоглобин – тромбоциты	162	0,47	6,653	0,0001
Гемоглобин – общий белок	162	0,49	7,12	0,001
Лейкоциты – ПОЛ	81	0,30	2,82	0,01
ВСММ – креатинин	162	0,27	3,51	0,001
ВСММ – АлАТ	162	0,31	4,10	0,001

Примечание. В таблице даны только статистически значимые корреляционные связи. Параметры расположены по степени увеличения коэффициента "R".

Состояние про- и антиоксидантных систем организма. При поступлении у пациентов отмечался низкий уровень антиокислительной активности (глутатионпероксидазы) и высокий уровень перекисного окисления липидов (активированная хемиллюминесценция). (Рис. 9)

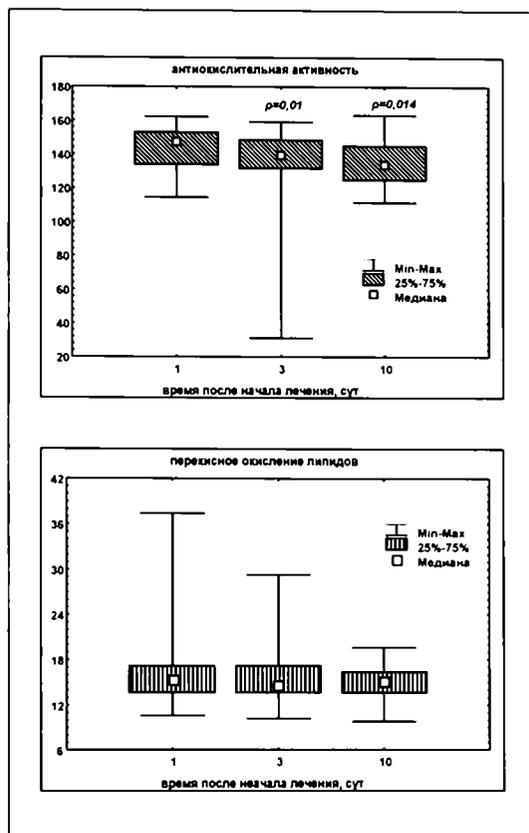


Рис. 9. Показатели, характеризующие состояние про- и антиоксидантных систем организма у пациентов с термической травмой. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

По данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридман), в течение 10 суток наблюдения статистически значимо изменялся только показатель АОА ($df=5$, $\chi^2=13,66$, $p < 0,001$), а показатель, характеризующий ПОЛ, не изменялся ($df=5$, $\chi^2=2,64$, $p < 0,27$). В частности АОА уменьшалась на 6,2% ($p=0,014$). При этом через 3 суток разброс максимального и минимального значений этого показателя в группе I составил от 165 до 30 (рис. 9).

Таким образом, у пациентов с термической травмой имеется недостаточность антиоксидантной системы организма и длительно сохраняется высокая интенсивность процессов перекисного окисления липидов.

Слабая положительная стохастическая связь выявлена между динамикой перекисного окисления липидов, содержанием лейкоцитов ($R=0,34$, $p<0,002$) и тимоловой пробой (Спирмен $R=0,30$, $p<0,006$), а также между антиокислительной активностью крови и содержанием тромбоцитов ($R=0,40$, $p<0,001$).

Моторная функция желудочно-кишечного тракта. При поступлении у пациентов с термической травмой время прохождения метки по ЖКТ 1270 ± 117 мин, что было выше нормального значения (рис. 10).

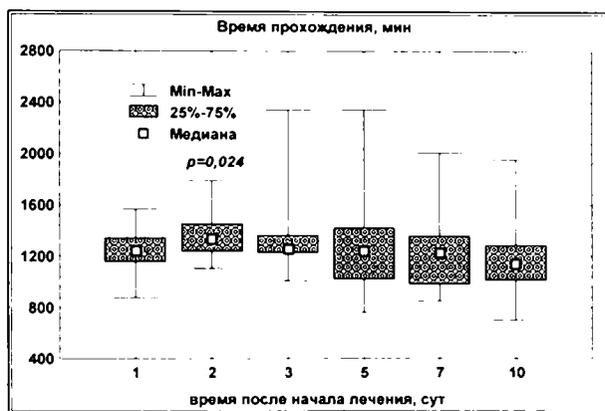


Рис. 10. Динамика показателей, характеризующих моторику кишечника, у пациентов без использования в комплексном лечении олифена. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p<0,05$.

По данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридман), в течение 10 суток наблюдения этот показатель статистически значимо изменялся ($df=5$, $\chi^2=15,11$, $p<0,01$). В частности, время прохождения метки по желудочно-кишечному тракту статистически значимо увеличивалось до 1338 ± 166 мин, затем снижалось до уровня первых суток и оставалось в пределах этого значения до 10-х суток наблюдения (рис. 10). Через 3 и 5

суток после поступления отмечался наибольший разброс максимального (2350 мин) и минимального (750 мин) значений этого показателя.

Таким образом, только у некоторых пациентов группы I в течение 10 суток лечения уменьшалось время прохождения метки по желудочно-кишечному тракту, что свидетельствовало о существенном нарушении моторной функции кишечника.

Слабая положительная стохастическая связь выявлена между временем прохождения метки по желудочно-кишечному тракту, содержанием ионов натрия в плазме крови ($R=0,26$, $p<0,001$) и тимоловой пробой (Спирмен $R=0,25$, $p<0,002$).

На основании полученных данных можно прийти к заключению, что термическая травма приводит к патологическому процессу в организме, отличающемуся тяжелым течением и сопровождающемуся выраженным катаболизмом, нарушением функционирования практически всех органов и систем организма. Все это сопровождается нарушением механизмов естественной дезинтоксикации, развитием депрессии иммунной системы, накоплением в организме избыточного количества продуктов промежуточного, конечного или «извращенного» метаболизма. Полиорганная дисфункция и недостаточность, а также развитие синдрома эндогенной интоксикации приводят к вторичной гипоксии и повреждающему действию на основные системы жизнеобеспечения. При этом существенно страдает моторно-эвакуаторная функция желудочно-кишечного тракта.

3.2. Влияние олифена на функционально-метаболические нарушения у пациентов с термической травмой.

Тяжесть состояния больных. При поступлении у пациентов группы II индекс тяжести общего состояния по АРАСНЕ-II составлял $21,07 \pm 2,13$ баллов (средняя \pm стандартное отклонение), что свидетельствовало о тяжелом состоянии пациентов. Разброс максимального и минимального значения АРАСНЕ-II был от 24 до 15 баллов. По данным дис-

персионного анализа, в процессе лечения показатель индекса APACHE-II статистически значимо изменялся (ANOVA Фридман, $df=2$, $= 11,09$, $p<0,004$). Через 10 суток он снижался до $18,04\pm 4,05$ баллов ($p=0,003$, критерий Вилкоксона), а разброс максимального и минимального значения в этот период был от 25 до 12 баллов. Это свидетельствует о том, что в течение 10 суток лечения только у части пациентов тяжелое состояние сменялось на состояние средней степени тяжести. Однако, выявленная тенденция статистически значима. 105

Сравнительный анализ между группами I и II не выявил статистически значимые различия по индексу Франка ($\chi^2=0,55$, $df=1$, $p=0,46$; $F=0,04$ $p=0,85$). В группе без олифена индекс Франка составил $68,6\pm 4,8$, а с олифеном – $68,3\pm 6,6$ ($p>0,05$, критерий Колмогорова-Смирнова), различий найдено не было.

Состояние гемодинамики, работы сердца и системы транспорта кислорода. По данным дисперсионного анализа, в течение 10 суток наблюдения изменялись все изученные показатели (табл. 8). Однако, по данным парного сравнения по срокам (критерий Вилкоксона), статистически значимые различия по ударному индексу и пульсовому индексу левого желудочка найдены не были (рис. 11-13).

В сравнении с исходными значениями изучаемых показателей статистически значимое увеличение среднего артериального давления, систолического и диастолического артериального давления, центрального венозного давления, объема циркулирующей крови, объема внеклеточной жидкости ($p<0,001$) и S_aO_2 ($p=0,02$) было отмечено уже через 2 суток после поступления. При этом УО ($p=0,01$) и ОПСС ($p<0,001$) в этот период уменьшались (рис. 11-13).

В течение 10 суток пребывания в отделение отмечено прогрессирующее увеличение среднего артериального давления, систолического и диастолического давления, центрального венозного давления и объема внеклеточной жидкости, а показатели минутного объема кровообра-

ния, ОПСС и индекса DO_2 – снижались. Для СИ и S_aO_2 была характерна волнообразная динамика (рис. 11-13).

Все это свидетельствует об уменьшении гипердинамической реакции кровообращения со снижением индекса доставки кислорода. Восстановление венозного возврата, зарегистрировано к 4 суткам интенсивного лечения.

Таблица 8

Результаты дисперсионного анализа (ANOVA Фридмана) показателей, характеризующих состояние гемодинамики и системы доставки кислорода у пациентов группы II (олифен) в течение 10 суток после начала лечения

Показатели гемодинамики и системы транспорта кислорода	ANOVA Фридмана (n=36, df=5) и степень значимости различий (p)	
	Критерий- χ^2	p <
САД мм. рт. ст.	21,17	0,001*
АД сист., мм. рт. ст.	11,53	0,042*
АД диаст., мм. рт. ст.	12,97	0,024*
ЧСС мин ⁻¹	34,29	0,00001*
ЦВД см. вод. ст.	102,40	0,00001*
УО мл	25,76	0,0001*
МОК л.	23,11	0,0001*
СИ л/мин×м ²	30,03	0,00001*
УИ мл/м ²	24,39	0,001*
ОПСС дин×с×см ⁻⁵	131,47	0,00001*
ОЦК л/м ²	139,59	0,00001*
ОВЖ л.	105,25	0,00001*
S_aO_2 , %	21,19	0,001*
ПИРЛЖ г×м/м ²	27,23	0,0001*
i DO_2 мл×мин/м ²	50,00	0,00001*

Примечание. * - наличие статистически значимых различий внутри группы II по данному показателю в динамике наблюдения (в течение 10 суток после поступления).

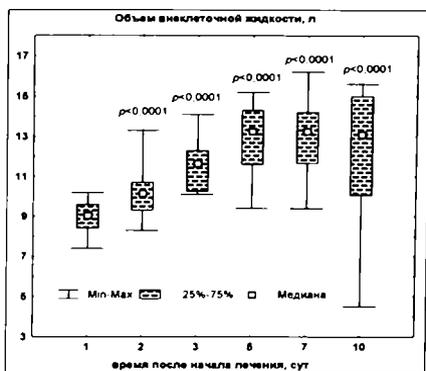
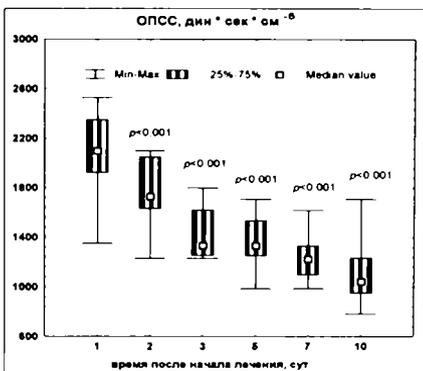
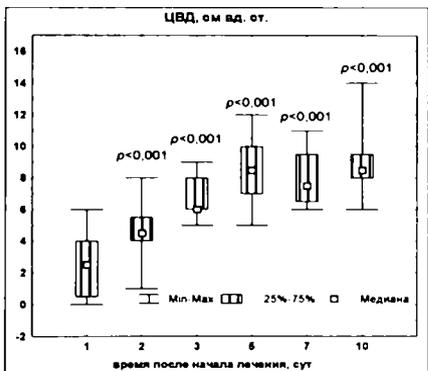
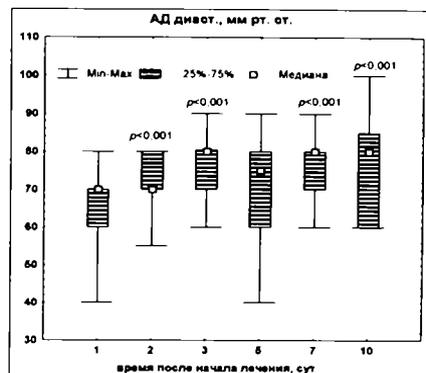
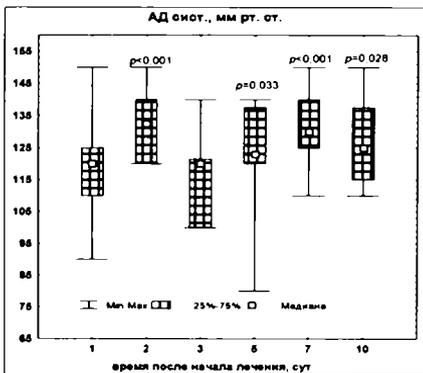
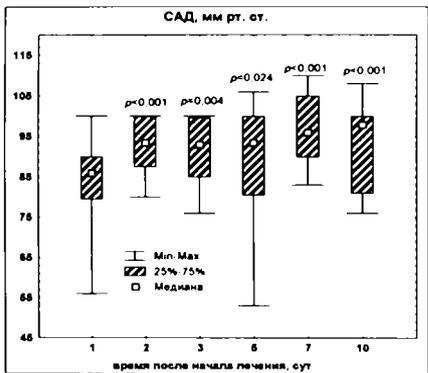


Рис. 11. Влияние олифена на динамику геодинамических показателей у больных с термической травмой. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона и t-критерий для зависимых выборок) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

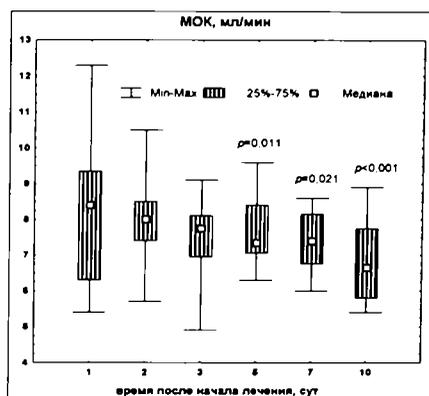
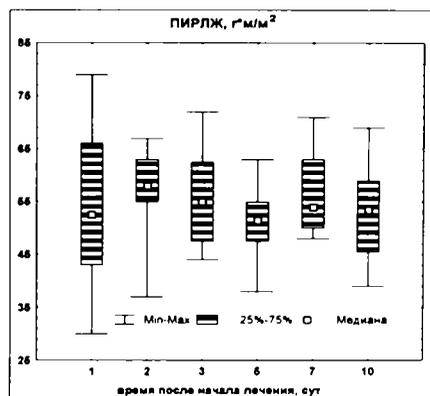
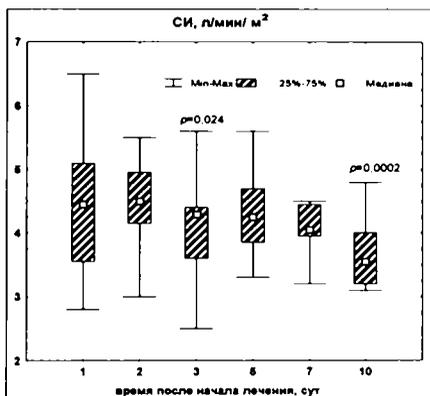
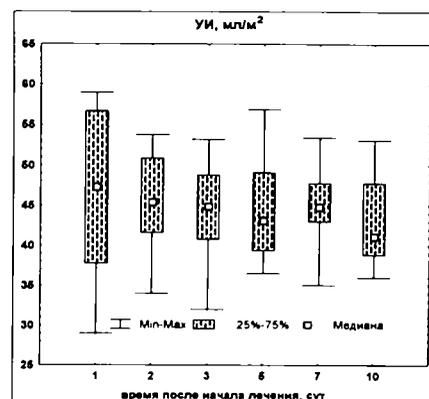
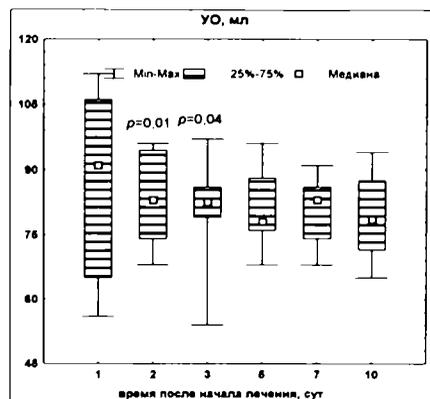
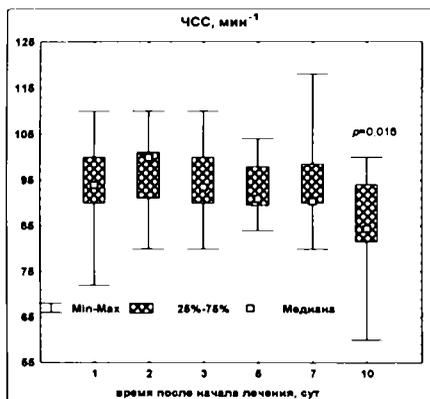


Рис. 11. Влияние олифена на динамику показателей характеризующих работу сердца у больных с термической травмой. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона и t-критерий для зависимых выборок) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

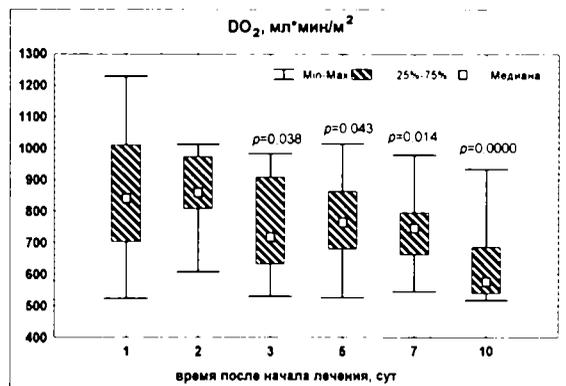
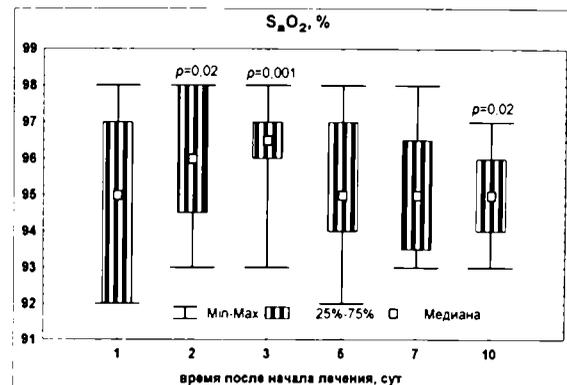
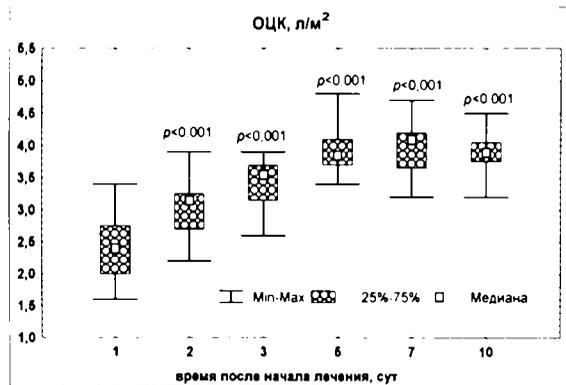


Рис. 12. Влияние олифена на динамику показателей характеризующих систему доставки кислорода у больных с термической травмой. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона и t-критерий для зависимых выборок) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена) показал наличие статистически значимой стохастической связи между следующими ключевыми показателями в группе II (табл. 9).

Таблица 9

Корреляционная зависимость параметров, характеризующих состояние гемодинамики, работы сердца и системы транспорта кислорода, у пациентов группы II (по Спирмену)

Сравниваемые показатели	N	Показатели анализа		
		R	t (N-2)	p<
МОК – СИ	216	0,90	29,87	0,00001*
- УО	216	0,79	18,63	0,00001*
- УИ	216	0,72	15,25	0,00001*
- iDO ₂	216	0,72	15,04	0,00001*
- ПИРЛЖ	216	0,58	10,45	0,00001*
- ЧСС	216	0,35	5,53	0,00001*
- ОПСС	216	0,29	4,48	0,00001*
- ЦВД	216	-0,28	-4,34	0,00001*
S _a O ₂ – УО	216	-0,21	-3,16	0,0001*
- УИ	216	-0,23	-3,47	0,0001*
ПИРЛЖ – УИ	216	0,66	12,92	0,00001*
- УО	216	0,63	11,97	0,00001*
- СИ	216	0,59	10,65	0,00001*
- iDO ₂	216	0,41	6,59	0,00001*
- АД сист.	216	0,36	5,65	0,00001*
- АД диаст.	216	0,36	5,67	0,00001*
- ЦВД	216	-0,27	-4,18	0,00001*
iDO ₂ – СИ	216	0,80	19,21	0,00001*
- МОК	216	0,72	15,04	0,00001*
- УИ	216	0,59	10,55	0,00001*
- УО	216	0,57	10,27	0,00001*
- ЦВД	216	-0,37	-5,89	0,00001*
- ОВЖ	216	-0,34	-5,32	0,00001*
- ОПСС	216	0,30	4,63	0,0001*
- ЧСС	216	0,22	3,31	0,0001*
- АД диаст.	216	-0,21	-3,11	0,0001*
- ОЦК	216	-0,20	-2,99	0,001*
- САД	216	-0,17	-2,57	0,001*

Примечание. В таблице даны только статистически значимые корреляционные связи ключевых показателей. Параметры расположены по степени уменьшения коэффициента "R".

Динамика МОК положительно коррелировала с СИ, УО, УИ, iDO_2 , ПИРЛЖ, ЧСС, ОПСС, а отрицательно – с ЦВД. Для S_aO_2 выявлена только отрицательная связь с УО и УИ. ПИРЛЖ положительно коррелировал с УИ, УО, СИ, индексом доставки кислорода, диастолическим артериальным давлением, а отрицательно – с центральным венозным давлением. Для индекса доставки кислорода выявлена положительная связь с СИ, МОК, УИ, УО, ОПСС и ЧСС, а отрицательная – с центральным венозным давлением, объемом внеклеточной жидкости, диастолическим артериальным давлением, ОЦК и САД.

Система гемостаза. По данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридман), в течение 10 суток наблюдения изменялись показатели ПТИ ($df=5$, $\chi^2=28,75$, $p<0,00003$) и количество тромбоцитов ($df=5$, $\chi^2=18,73$, $p<0,002$), а уровень фибриногена ($df=5$, $\chi^2=9,63$, $p<0,09$) и АВР ($df=5$, $\chi^2=5,48$, $p<0,36$) – не изменялся.

В сравнении с первыми сутками показатель ПТИ статистически значимо снижался на 2-е сутки ($p=0,001$, критерий Вилкоксона), количества тромбоцитов – 7-е сутки ($p=0,012$), содержания фибриногена – на 7-е сутки ($p=0,014$), АВР увеличился на 5-е сутки (рис. 13). Максимальное снижение показателей отмечалось соответственно через 3-5 суток ($p=0,001$), 7 суток ($p=0,012$) и 7 суток ($p=0,014$) после начала лечения. В конце наблюдения различия были только по показателю протромбинового индекса – ниже на 7,6% ($p=0,009$), при разбросе максимального и минимального значения от 103 до 66% и по количеству тромбоцитов – ниже на 9,3% ($p=0,02$), при разбросе максимального и минимального значения от 310 до 140×10^9 /л. Содержание фибриногена восстанавливалось до уровня 1-х суток при разбросе максимального и минимального значения от 5,0 до 1,5 г/л. Показатель АВР оставался на уровне 43-48% в течение всего периода наблюдения при разбросе максимального и минимального значения от 65 до 32 % (рис. 14).

Таким образом, состояние системы гемостаза у большей части пациентов группы II можно оценить как компенсированную недостаточность. Значительный разброс изученных параметров свидетельствует о

том, что в этой группе были также пациенты с декомпенсированной недостаточностью. Особенно это касается показателя содержания тромбоцитов.

Корреляционный анализ показал существование слабой положительной и отрицательной (АВР – АОА) стохастической связи между динамикой параметров, характеризующих состояние гемостаза, эндотоксикоза (содержание гемоглобина, ЛИИ), функцию печени (содержание общего белка), почек (содержание калия и натрия), двигательной активности ЖКТ (время прохождения метки) и активностью АОА (табл. 10).

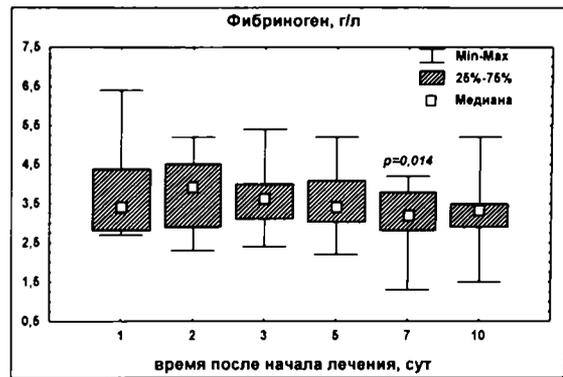
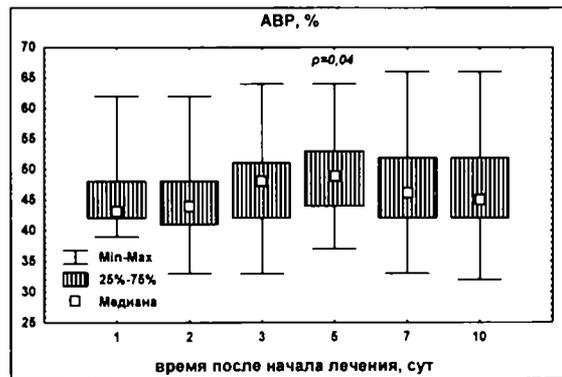
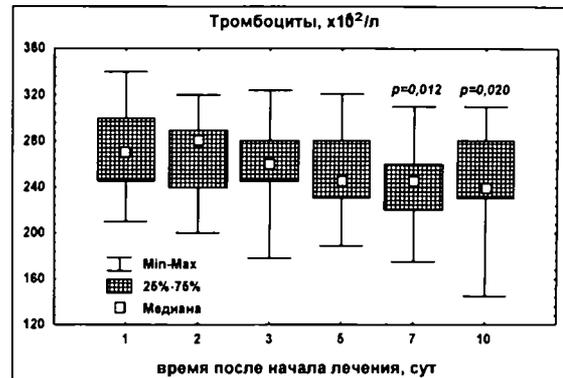
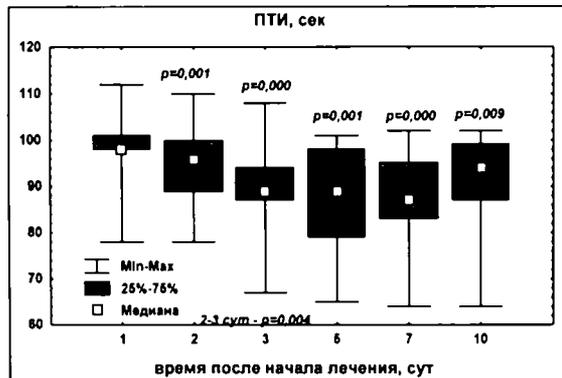


Рис. 13. Влияние олифена на динамику изменений показателей гемостаза у пациентов с термической травмой. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Вилкоксона) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Влияние олифена на корреляционные связи гемостазиологических и биохимических параметров (по Спирмену)

Параметры сравнения	N	Показатели анализа		
		R	t (N-2)	p<
Тромбоциты – гемоглобин	162	0,27	3,206	0,002
Тромбоциты – общий белок	162	0,28	3,716	0,0001
Тромбоциты – время прохождения метки через ЖКТ	161	0,30	3,989	0,0001
ПТИ – калий	162	0,24	3,060	0,003
ПТИ – натрий	162	0,25	3,253	0,001
ПТИ – гемоглобин	162	0,26	3,430	0,001
ПТИ – эритроциты	162	0,27	3,577	0,0001
Фибриноген – АОА	81	0,25	2,240	0,028
Фибриноген – ЛИИ	162	0,28	3,675	0,000
АВР – АОА	81	-0,26	-2,345	0,022

Примечание. В таблице даны только статистически значимые корреляционные связи. Параметры расположены по степени увеличения коэффициента "R".

Функциональное состояние печени. По данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридман), в течение 10 суток наблюдения статистически значимо изменялись показатели содержания общего белка ($df=5$, $\chi^2=57,30$, $p<0,0000$), альбумина ($df=5$, $\chi^2=43,75$, $p<0,0000$) и содержания билирубина крови ($df=5$, $\chi^2=18,91$, $p<0,002$), а активность сулемовой и тимоловой проб и активность АсАТ и АлАТ не изменялись ($p<0,2$).

В сравнении с первыми сутками содержание общего белка и альбумина статистически значимо снижалось на 2-е сутки ($p=0,0000$, $p=0,004$ соответственно, критерий Вилкоксона), а билирубина – на 5-е сутки ($p=0,01$) (рис. 15). Максимальное снижение показателей содержания общего белка, альбумина и билирубина отмечалось соответственно через 3-10 суток ($p=0,0000$), 3-10 суток ($p=0,0002$) и 5 суток ($p=0,041$) после поступления. В конце наблюдения (10 суток) разница по содержанию общего белка составила 22,9% ($p=0,0000$), альбумина – 12,3% ($p=0,0002$), а содержание билирубина после снижения на 5-7-е сутки вновь увеличилось до уровня 1-х суток (рис. 14).

По показателям, характеризующим функциональное состояние печени у пациентов с термической травмой, отмечался значительный разброс максимального и минимального значений на протяжении всего периода наблюдения (рис. 15). Так в конце наблюдения по содержанию общего белка, разброс составлял от 68 до 40 г/л, по содержанию альбумину – от 31 до 22 г/л, а по содержанию билирубина – 24 до 8 ммоль/л. Максимальный разброс вышеназванных показателей был соответственно через 5 суток (100-45 г/л), 2-е суток (34-20 г/л) и 5-7 суток (34-10 ммоль/л).

Таким образом, функциональное состояние печени, основной массы пациентов группы II, можно оценить как удовлетворительное, а у других – как компенсированную недостаточность. Особенно это касается белоксинтезирующей функции печени, характеризующейся показателями содержанием общего белка и альбумина плазмы крови. Уже при поступлении содержание общего белка у части пациентов было ниже контрольного значения (65-85 г/л) и сохранялся на низком уровне в течение всего периода лечения. Содержание альбумина было ниже контрольного (46-64 г/л) у всех пациентов. Однако при этом в процессе лечения показатели белоксинтезирующей функции печени стабилизировались через 3 суток и не изменялись до конца наблюдения (рис. 15).

Маркеры деструкции гепатоцитов при поступлении и в процессе лечения, у основной массы пациентов II группы, по средним значениям (\pm стандартное отклонение) и медиане были в пределах нормы или незначительно отличались от нормы. Так при поступлении содержание билирубина составляло $20,42 \pm 3,79$ ммоль/л, активность АсАТ – $0,70 \pm 0,30$ ммоль/(чхл), активность АлАТ – $1,06 \pm 0,38$ ммоль/(чхл), тимоловая проба – $3,14 \pm 1,09$, сулемовая проба – $3,03 \pm 1,29$. Однако с учетом значительного разброса максимального и минимального значений можно утверждать, что у некоторых пациентов имелись признаки повреждения ткани печени и нарушения ее дезинтоксикационной функции.

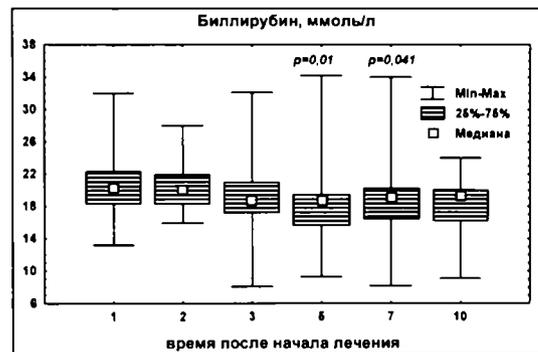
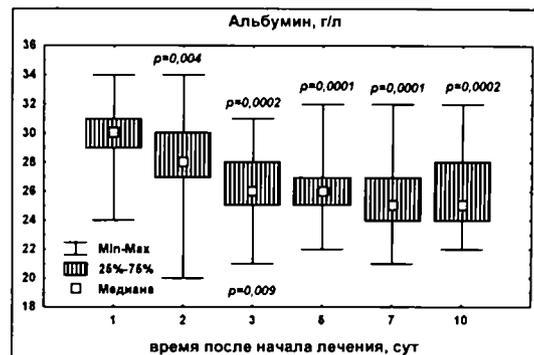
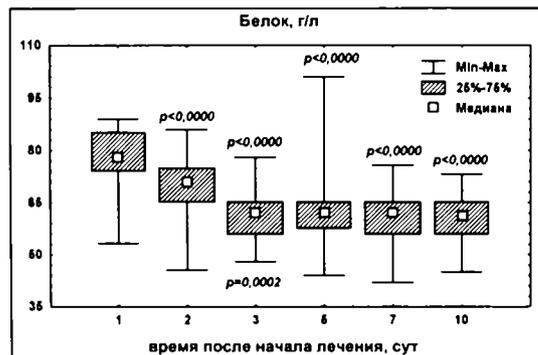


Рис. 14. Влияние олифена на динамику показателей, характеризующих функциональное состояние печени у пациентов с термической травмой. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

У этих пациентов содержание билирубина увеличивалось до 34 ммоль/л, активность АсАТ – до 2,5 ммоль/чхл, активность АлАТ – до 3,2 ммоль/чхл, тимоловая проба – до 8,5 усл. ед. и сулемовая проба – до 7,5 усл. ед., что было выше нормативных показателей.

Корреляционный анализ показал существование слабой положительной стохастической связи только между параметрами, характеризующими функциональное состояние печени, почек (калий, мочевины), уровнем про- (ПОЛ) и антиокислительной активностью (АОА). (табл. 11).

Таблица 11

Влияние олифена на корреляционные связи параметров, характеризующих функциональное состояние печени и показателями липопероксидации (по Спирмену)

Параметры сравнения	N	Показатели анализа		
		R	t (N-2)	p<
Общий белок – калий	162	0,28	3,639	0,0001
Общий белок – ПОЛ	81	0,28	2,586	0,012
Общий белок – альбумин	162	0,38	5,185	0,0001
Альбумин – калий	162	0,21	2,762	0,006
Альбумин – ПОЛ	81	0,29	2,651	0,010
АлАТ – мочевины	162	0,24	3,189	0,002
Тимоловая проба – АОА	81	0,24	2,164	0,034
АлАТ – АсАТ	162	0,40	5,403	0,0001
АсАТ – АОА	81	0,21	1,922	0,058

Примечание. В таблице даны только статистически значимые корреляционные связи. Параметры расположены по степени увеличения коэффициента "R".

Функциональное состояние почек. По данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридман), в течение 10 суток наблюдения статистически значимо изменялись показатели содержания натрия в плазме крови ($df=5$, $\chi^2=37,22$, $p<0,0000$) и калия в плазме крови ($df=5$, $\chi^2=17,12$, $p<0,004$), а уровень мочевины, креатинина и хлора в плазме крови статистически значимо не изменялся ($df=5$, $\chi^2<4,0$, $p<0,6$).

При поступлении (1-е сутки) содержание креатинина в крови у пациентов группы II составляло $0,18\pm 0,08$ ммоль/л, что было выше показателя в норме ($0,044-0,1$ ммоль/л) в два раза. Разброс максимального и минимального значений был от 0,35 до 0,05 ммоль/л. Содержание мочевины

– на уровне $10,70 \pm 3,72$ ммоль/л, что также было выше показателя в норме (2,5-8,3 ммоль/л). Разброс максимального и минимального значений был от 23,0 до 5,0 ммоль/л. Содержание катионов в плазме крови, находились в пределах нормы: натрий – $151,33 \pm 6,65$ ммоль/л, калий – $4,43 \pm 0,62$ ммоль/л.

В сравнении с первыми сутками содержание мочевины статистически значимо увеличивалось в 1,03 раза ($p=0,04$, критерий Вилкоксона) через 5 суток после поступления, а затем снижалось до уровня первых суток. Концентрация ионов натрия через 2е суток после поступления статистически значимо снижалась на 3,3% ($p=0,004$), а через 10 суток – на 7,28% ($p=0,0007$) (рис. 16).

Таким образом, функциональное состояние почек основной массы пациентов можно оценить как компенсированную недостаточность, а у пациентов с максимальным отклонением от нормы (креатинин – 0,95 ммоль/л, мочевина – 27,5 ммоль/л, калий – 5,9 ммоль/л) – как декомпенсированную недостаточность. Особо следует отметить то, что в течение 10 суток наблюдения у пациентов группы II по уровню медианы статистически значимого улучшения показателей работы почек не выявлено ($p>0,05$, ANOVA Фридман). Однако по показателям «нижняя квартиль» и «минимальное значение» можно судить о восстановлении у части пациентов нормальной функции почек.

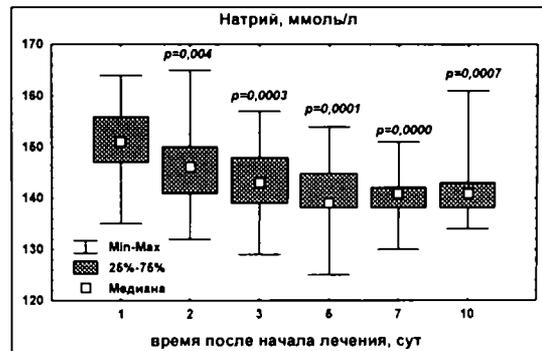
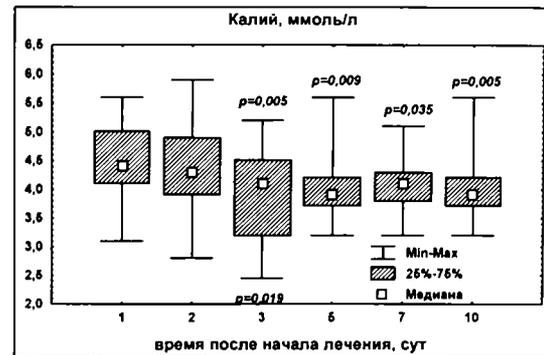
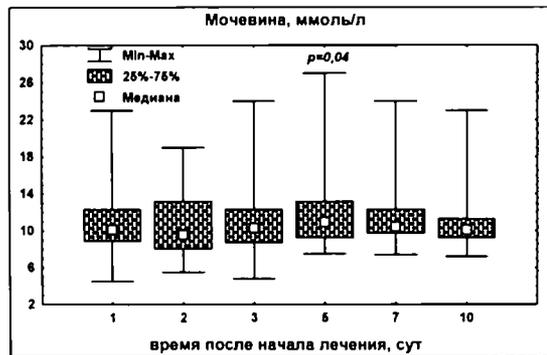


Рис. 15. Влияние олифена на динамику показателей, характеризующих функциональное состояние почек. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Корреляционный анализ показал существование слабой положительной стохастической связи только между параметрами, характеризующими функциональное состояние почек, печени (общий белок), желудочно-кишечного тракта (время прохождения метки), обмена углеводов (сахар крови), а также уровнем ПОЛ и антиокислительной активностью крови. (табл. 12).

Таблица 12

Влияние олифена на корреляционную зависимость параметров, характеризующих функциональное состояние почек и других изученных систем организма (по Спирмену)

Параметры сравнения	N	Показатели анализа		
		R	t (N-2)	p<
Креатинин –АлАТ	162	0,26	3,333	0,001
Креатинин – мочевина	162	0,56	8,455	0,0001
Мочевина – калий	162	0,28	3,644	0,0001
Мочевина –АлАТ	162	0,24	3,189	0,002
Калий – общий белок	162	0,28	3,639	0,0001
Калий – хлор	162	0,28	3,695	0,0001
Калий – мочевина	162	0,28	3,644	0,0001
Калий – ПОЛ	81	0,30	2,830	0,006
Натрий – АОА	81	0,34	3,179	0,002
Натрий – общий белок	162	0,37	5,038	0,0001
Натрий – время прохождения метки через ЖКТ	161	0,45	6,416	0,0001
Хлор – сахар	162	0,26	3,427	0,001
Хлор – калий	162	0,28	3,695	0,0001

Примечание. В таблице даны только статистически значимые корреляционные связи. Параметры расположены по степени увеличения коэффициента "R".

Степень выраженности эндотоксикоза. По данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридман), в течение 10 суток наблюдения статистически значимо изменялись показатели содержания гемоглобина ($df=5$, $\chi^2=85,62$, $p<0,0000$), лейкоцитов ($df=5$, $\chi^2=17,57$, $p<0,005$) и ЛИИ ($df=5$, $\chi^2=19,32$, $p<0,002$), содержания ВСММ– не изменялись ($df=5$, $\chi^2=5,53$, $p<0,36$).

При поступлении (1-е сутки) содержание гемоглобина у пациентов группы II составляло $151,0\pm 14,2$ г/л и у большинства пациентов не отли-

чалось от нормы (130-160 г/л). При этом разброс максимального и минимального значений в группе был от 180 до 110 г/л. Количество лейкоцитов было на уровне $(13,89 \pm 4,78) \times 10^9/\text{л}$, что превышало данный показатель в норме ($4-9 \times 10^9/\text{л}$). Разброс максимального и минимального значений в группе был от 24,0 до $4,0 \times 10^9/\text{л}$. Показатель уровня ЛИИ соответствовал $5,78 \pm 3,57$ усл. ед., что в 5-7 раз превышало нормальное значение (0,3-1,5 усл. ед.). При этом разброс максимального и минимального значений в группе был от 18,0 до 1,5. При поступлении содержание ВСММ составляли $0,42 \pm 0,34$ усл. ед., что также было выше нормального значения (0,2 усл. ед.). Разброс максимального и минимального значений в группе был от 0,1 до 1,4 усл. ед. (рис. 17).

В сравнении с первыми сутками содержание гемоглобина статистически значимо уменьшалось на 3,3% ($p=0,011$, критерий Вилкоксона) через 2 суток после поступления и продолжало прогрессивно снижаться в период 3-10 суток. В конце наблюдения (10 суток) содержание гемоглобина было на 21,9% ($p=0,0000$) ниже, чем при поступлении. Содержание лейкоцитов статистически значимо уменьшалось на 12,9% ($p=0,04$) через 5 суток после поступления и сохранялось на этом уровне до конца наблюдения. Максимально высокий показатель ЛИИ отмечался через 7 суток после поступления. Через 5 суток разброс максимального и минимального значений ЛИИ был от 18,0 до 2,0 усл. ед. Показатель содержания веществ средней молекулярной массы (ВСММ) сохранялся на уровне 1-х суток до конца наблюдения. При этом разброс максимального и минимального значений, составлял на 10-е сутки был от 0,1 до 1,2 усл. ед. (рис. 17).

Таким образом, по данным динамики медианы у основной массы пациентов выявлена компенсированная недостаточность. С учетом разброса максимального и минимальных значений у некоторых пациентов отмечалась декомпенсированная недостаточность одной и

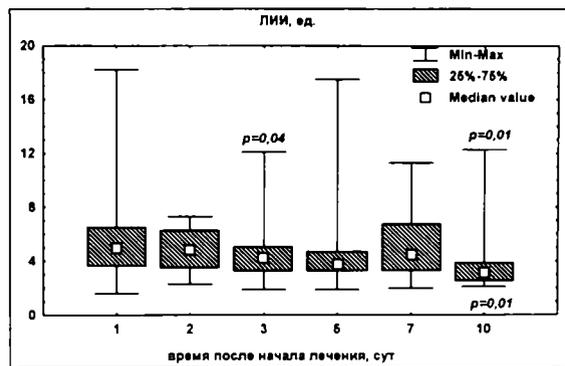
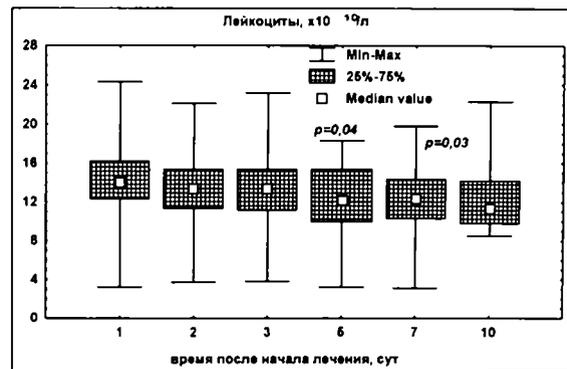
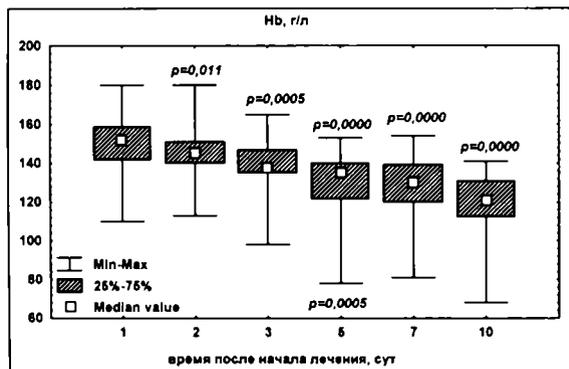


Рис. 16. Влияние олифена на динамику показателей, характеризующих степень выраженности эндотоксикоза у пациентов с термической травмой. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

более жизненно важных систем организма, то есть, характерен синдром эндогенной интоксикации. При этом, как и в группе I степень проявления эндотоксикоза и эндотоксемии значительно варьировали у различных пациентов (от умеренной, до тяжелой).

Корреляционный анализ показал существование слабой положительной стохастической связи только между параметрами, характеризующими степень эндотоксикоза, состояние системы гемостаза (тромбоциты, ПТИ, фибриноген), почек (калий, натрий, креатинин), печени (АсАТ, общий белок, альбумин), моторной функции ЖКТ (время прохождения метки), углеводного обмена (сахар крови), а также уровнем про- (ПОЛ) и антиокислительной активности (АОА) (табл. 13).

Таблица 13

Влияние олифена на корреляционные связи параметров, характеризующих степень эндотоксикоза и функциональное состояние других систем организма, у пациентов группы II (по Спирмену)

Параметры сравнения	N	Показатели анализа		
		R	t (N-2)	p<
Гемоглобин – тромбоциты	162	0,25	3,206	0,002
Гемоглобин – креатинин	162	0,25	3,285	0,001
Гемоглобин – ПТИ	162	0,26	3,430	0,001
Гемоглобин – АсАТ	162	0,28	3,669	0,0001
Гемоглобин – АОА	81	0,30	2,743	0,008
Гемоглобин – АлАТ	162	0,34	4,591	0,0001
Гемоглобин – калий	162	0,35	4,725	0,0001
Гемоглобин – общий белок	162	0,40	5,518	0,0001
Гемоглобин – ПОЛ	81	0,44	4,289	0,0001
Гемоглобин – время прохождения метки через ЖКТ	161	0,45	6,373	0,0001
Лейкоциты – альбумин	162	0,29	3,816	0,0001
Лейкоциты – АРАСНЕ II	81	0,32	3,023	0,003
Лейкоциты – ПОЛ	81	0,49	4,984	0,0001
ЛИИ – фибриноген	162	0,28	3,675	0,0001
ЛИИ – натрий	162	0,30	3,959	0,0001
ЛИИ – ПОЛ	81	0,39	3,747	0,0001

Примечание. В таблице даны только статистически значимые корреляционные связи. Параметры расположены по степени увеличения коэффициента "R".

У основной массы пациентов при поступлении ЛИИ в 5-7 раз превышал нормальное значение. Через 3 суток этот показатель уменьшался на 23,5% ($p=0,04$), а через 10 суток – на 36,3% ($p=0,01$). При этом уменьшался интерквартильный разброс и разброс между максимальным и минимальным значениями (рис. 16). Все это косвенно свидетельствует о существовании компенсированной, декомпенсированной недостаточности и даже несостоятельности (ЛИИ более 12,1 усл. ед.) дезинтоксикационной системы больных с термической травмой, у пациентов группы II. Вместе с тем, отмечалась четкая тенденция к его нормализации в конце наблюдения.

Состояние про- и антиоксидантных систем организма. При поступлении у пациентов группы II отмечался низкий уровень антиокислительной активности (АОА.) и высокий уровень перекисного окисления липидов (рис. 17).

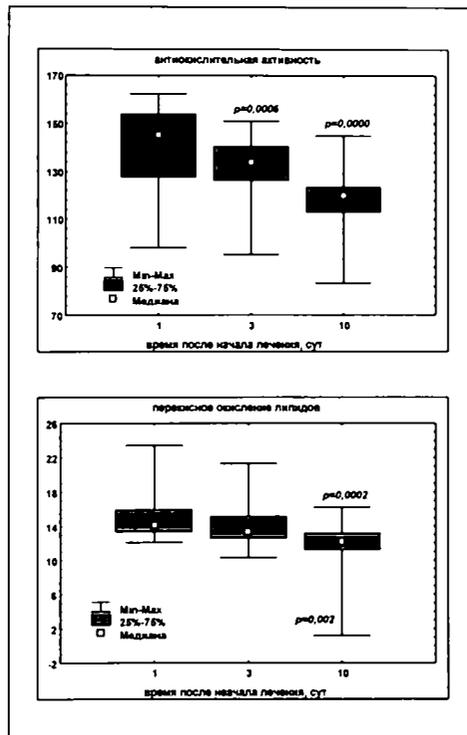


Рис. 17. Показатели, характеризующие состояние про- и антиоксидантных систем организма у пациентов с использованием в комплексном лечении олифена. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

По данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридман), в течение 10 суток наблюдения статистически значимо изменялись показатели характеризующие АОА ($df=2$, $\chi^2=32,89$, $p<0,0000$) и ПОЛ ($df=2$, $\chi^2=17,40$, $p<0,0002$).

В течение 10 суток после поступления АОА уменьшалась на 15,9% ($p=0,0000$), а показатель ПОЛ – на 19,0% ($p=0,0002$, критерий Вилкоксона). При этом через 10 суток разброс максимального и минимального значений этих показателей в группе II составил соответственно от 145 до 80 и 16 и 1 (рис. 17).

Таким образом, у пациентов с термической травмой из группы II также имелась недостаточность антиокислительной системы организма, однако активность процессов ПОЛ через 10 суток статистически значимо снижалась.

Моторная деятельность пищеварительного тракта. При поступлении у пациентов группы I время прохождения метки по ЖКТ 1238 ± 251 мин, что было выше нормального значения (рис. 19).

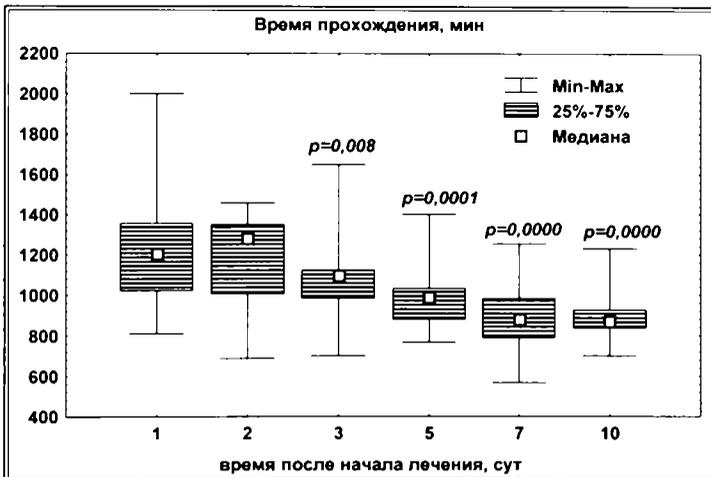


Рис. 18. Влияние олифена на динамику показателей, характеризующих моторику кишечника, у пациентов с термической травмой. Статистическая значимость различий для зависимых выборок (критерий Вилкоксона) рассчитана в сравнении с первыми сутками. Различия статистически значимы при $p<0,05$.

По данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридман), в течение 10 суток наблюдения этот показатель статистически значимо изменялся ($df=5$, $\chi^2=58,11$, $p<0,0000$). Начиная с 3-х суток после поступления, время прохождения метки по желудочно-кишечному тракту прогрессивно уменьшалось и через 10 суток оно оказалось на 27,4% меньше, чем при поступлении. При этом существенно снижались интерквартильный размах и размах между максимальным и минимальным значением показателя (рис. 18).

Таким образом, у основной массы пациентов группы II в течение 10 суток лечения уменьшалось время прохождения метки по желудочно-кишечному тракту, что свидетельствовало о восстановлении моторной деятельности кишечника.

3.3. Сравнительный системный анализ динамики клинико-лабораторных показателей у пациентов с термической травмой без использования и с использованием олифена

По данным многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA), статистически значимые различия между пациентами группы I и II были выявлены по следующим показателям – общее состояние пациентов, содержанию белка в плазме крови, активности АсАТ, ЛИИ, содержанию ВСММ, концентрации венозного лактата, перекисному окислению липидов, показателям полиорганной недостаточности (SOFA), длительности пребывания пациента на реанимационной койки, времени прохождения метки через желудочно-кишечный тракт, а также по клиническим признакам характеризующих энтеральную недостаточность (табл. 14, 15) и ряду показателей, характеризующих состояние гемодинамики и систему доставки кислорода (табл. 16).

Направленность изменений вышеназванных показателей свидетельствовала об улучшении общего состояния пациентов группы II и

нормализации функции соответствующих органов. Наибольшие различия были найдены по показателям, характеризующим степень эндотоксикоза, показателей про- и антиокислительной активности, а также функционального состояния печени и двигательной активности кишечника (табл. 14).

Динамика клинических проявлений энтеральной недостаточности: Сравнительный анализ между группами I и II, выявил статистически значимые различия по динамике отделяемого из желудочного зонда ($F=4,37$, $p=0,04$), наличию и отсутствию перистальтики ($F=67,50$, $p=0,001$), по наличию и отсутствию косвенных рентгенологических признаков энтеральной недостаточности ($\chi^2=0,04$, $df=1$, $p=0,84$). Так у больных группы II, наблюдалась отчетливая тенденция к улучшению практически всех исследуемых параметров, что говорит о восстановлении эвакуаторной функции кишечника с максимальными различиями к 10 суткам интенсивного комплексного лечения (табл. 15).

Таблица 14

Результаты многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) показателей, характеризующих состояние различных систем организма у пациентов группы I (без олифена) и II (олифен)

Системы	Показатели функционального состояния систем	Критерии MANOVA и степень значимости различий				
		Wilks' Lambda	Rao's R	df 1	df 2	P
Общее состояние	APACHE II	0,79	4,23	3	50	0,009*
Гемостаз	ПТИ	0,88	1,08	6	47	0,390
	Тромбоциты	0,87	1,16	6	47	0,346
	АВР	0,86	1,33	6	47	0,265
	Фибриноген	0,83	1,61	6	47	0,164
	Эритроциты	0,91	0,75	6	47	0,611
Печень	Общий белок	0,62	4,77	6	47	0,001*
	Альбумин	0,81	1,88	6	47	0,105
	Билирубин	0,85	1,37	6	47	0,245
	АсАТ	0,73	2,97	6	47	0,015*
	АлАТ	0,79	2,08	6	47	0,073
	Тимоловая проба	0,88	1,09	6	47	0,383
	Сулемовая проба	0,89	1,00	6	47	0,436
Углеводный обмен	Сахар	0,81	1,88	6	47	0,103
Почки	Креатинин	0,90	0,92	6	47	0,490
	Мочевина	0,91	0,78	6	47	0,592
	Калий	0,91	0,75	6	47	0,613
	Натрий	0,92	0,71	6	47	0,645
	Хлор	0,89	0,87	6	46	0,526
Эндотоксикоз	Гемоглобин	0,85	1,40	6	47	0,235
	Лейкоциты	0,86	1,17	6	47	0,337
	ЛИИ	0,67	3,78	6	47	0,004*
	ВСММ	0,59	5,24	6	47	0,0003*
	Лактат	0,44	9,84	6	47	< 0,001*
Про- и антиоксидантные системы	Перекисное окисление липидов	0,68	7,86	3	50	< 0,001*
	АОА	0,69	7,66	3	50	< 0,001*
Моторика кишечника	Время прохождения метки	0,46	8,76	6	44	< 0,001*
По всем системам	Все показатели	0,029	2,67	220	567	< 0,001*

Примечание. * - наличие статистически значимых различий между группами I и II по данному показателю в динамике наблюдения (в течение 10 суток после поступления).

Динамика клинических проявлений синдрома кишечной недостаточности у больных с термической травмой группы I (n=54) и II (n=54)

Показатели	Группы	Время после начала лечения, сутки						
		1	3	5	7	8	9	10
1. Перистальтика, усиление (+), снижение (-)	С олифеном	+--	+--	++-	++-	++	++	+++
	Без олифена	+--	+--	+--	+--	+-	+-	++
	различия между группами статистически значимы (F=67,50, p=0,001)							
2. Стул, есть (+), нет (-) частоты	С олифеном	-	-	-+	+-	++	++	++
	Без олифена	-	-	-+	-+	-+	-+	++
	различия между группами статистически значимы (F=10,80, p=0,002)							
3. Объем отделяемого из желудка, мл в сутки, M±s	С олифеном	832±193	413±78	385±63	340±57	313±78	289±63	182±17
	Без олифена	784±84	621±128*	534±102*	380±61	521±128*	425±87*	210±39*
	различия между группами статистически значимы (F=4,37, p=0,04)							
4. Рентгенологические признаки энтеральной недостаточности, есть-нет	С олифеном	18	19	17	14	13	11	11
	Без олифена	19	22	24	28	25	22	19
		$\chi^2=0,04$, df=1, p=0,84	$\chi^2=0,35$, df=1, p=0,55	$\chi^2=1,93$, df=1, p=0,17	$\chi^2=7,64$, df=1, p=0,006	$\chi^2=5,85$, df=1, p=0,015	$\chi^2=5,28$, df=1, p=0,022	$\chi^2=2,95$, df=1, p=0,086

Примечание. При сравнении показателей 1-3 различия между группами оценивали с помощью F-критерия (MANOVA), показателя 4 – с помощью критерия χ^2 (четырёхпольная таблица). * - статистически значимые различия между группами по срокам при p<0,05 (t-критерий для независимых выборок).

Таблица 16

Результаты многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) показателей, характеризующих состояние гемодинамики и системы доставки кислорода у пациентов группы I (без олифена) и II (олифен)

Показатели	Критерии MANOVA и степень значимости различий				
	Wilks' Lambda	Rao's R	df 1	df 2	p
САД мм. рт. ст.	0,536	9,390	6	65	< 0,001*
АД сист. мм рт. ст.	0,528	9,681	6	65	< 0,001*
АД диаст. мм рт. ст.	0,834	2,157	6	65	0,059
ЧСС уд. мин.	0,440	13,805	6	65	< 0,001*
ЦВД см. вод. ст.	0,750	3,615	6	65	0,004*
УО мл. мин.	0,797	2,756	6	65	0,019*
МОК л.	0,756	3,494	6	65	0,005*
СИ л/мин×м ²	0,622	6,589	6	65	< 0,001*
УИ мл/м ²	0,742	3,766	6	65	0,003*
ОПСС дин×с×см ⁻⁵	0,882	1,445	6	65	0,211
ОЦК л/м ²	0,912	1,040	6	65	0,408
ОВЖ л	0,933	0,773	6	65	0,594
S _a O ₂ , %	0,686	4,964	6	65	< 0,001*
ПИРЛЖ г×м/м ²	0,740	3,805	6	65	0,003*
iDO ₂ , мл×мин/м ²	0,606	7,055	6	65	< 0,001*

Примечание * - наличие статистически значимых различий между группами I и II по данному показателю в динамике наблюдения (в течение 10 суток после поступления).

Данные парного сравнительного анализа по срокам, проведенного с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, свидетельствовали о том, что максимальные различия между группами отмечались через 10 суток наблюдения и различались для параметров, характеризующих различные системы организма (рис. 20-26).

Тяжесть состояния больных. Статистически значимые различия были выявлены через 10 суток лечения (рис. 19). Через 10 суток лечения индекс АРАСНЕ- II был меньше у пациентов группы II – соответственно на 8,6 и 9,6% ($p < 0,005$ и $0,025$). С учетом интерквартильного размаха индекс АРАСНЕ- II в группе I через 10 суток после начала лечения составляет 22-19 баллов, а в группе II – 21,5-14 баллов. Нижняя квартиль в группе II меньше, чем в группе I на 5 баллов. Подобный результат свиде-

тельствует о положительном влиянии олифена на общее состояние пациентов с термической травмой.

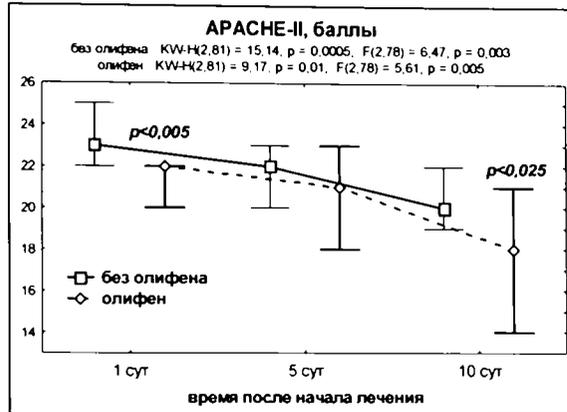


Рис. 19. Показатель, характеризующий общее состояние пациентов группы I и II. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами. Различия статистически значимы при $p < 0,05$. KW – данные дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса по группам I (без олифена) и II (с олифеном). Материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (интерквартильный размах).

Динамика показателей полиорганной недостаточности. Многофакторный дисперсионный анализ показал наличие статистически значимых различий по динамике бальной шкалы SOFA, между сравниваемыми группами ($p = 0,002$, MANOVA). При парном сравнении по срокам (t-критерий для независимых выборок) выявлено наличие достоверных различий через 10 суток после начала лечения, в группе II среднее значение $6,19 \pm 2,87$, что меньше чем группе I. В более раннем периоде статистических различий по шкале SOFA не выявлено (табл. 17). Изменения подобного рода свидетельствовали об уменьшении степени выраженности органических нарушений у пациентов, в лечение которых использовали препарат олифен.

Динамика показателя органной недостаточности у больных с термической травмой (SOFA)

группы I (n=54) и II (n=54), $M \pm s$

Группы больных	Время после начала лечения, сутки		
	1	5	10
Олифен не использовался	11,34±2,50	8,69±3,83	10±5,07
Олифен использовался	10,5±1,65 $p=0,12$; $t=1,59$	7,34±2,88 $t=1,60$; $p=0,12$	6,19±2,87* $t=3,70$; $p=0,0005$
По всем срокам между группами (df1=3, df2=60)	Wilks' Lambda=0,78; Rao's R=5,51; $p=0,002$		

Примечание. * - статистически значимые различия между группами по срокам ($p < 0,05$; t -критерий для независимых выборок. df - 62).

Состояние гемодинамики, работы сердца и системы транспорта кислорода. При сравнении группы I и II в течение 10 суток наблюдения, по данным дисперсионного анализа (MANOVA), были выявлены статистически значимые различия по следующим показателям, характеризующим состояние работы сердца и системы доставки кислорода - САД, АД сист., ЦВД, ЧСС, УО, МОК, СИ, УИ, ПИРЛЖ, iDO_2 (табл. 15). На рисунках 19-23 показана сравнительная оценка всех изученных показателей по срокам (критерий Колмогорова-Смирнова). Согласно приведенных на них данных олифен улучшает состояние гемодинамики, работы сердца и доставку кислорода.

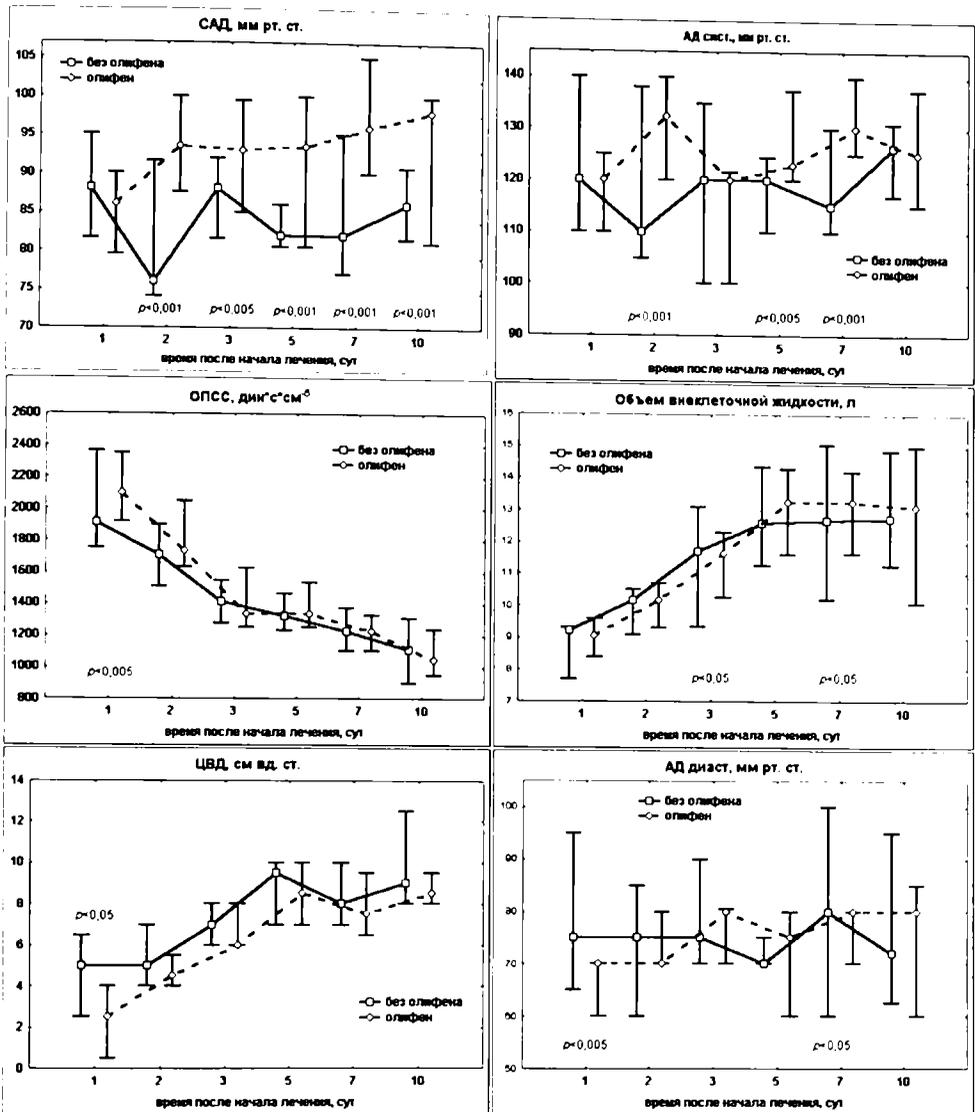


Рис. 20. Сравнительная оценка показателей, характеризующих состояние системной гемодинамики, у пациентов группы I и II. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

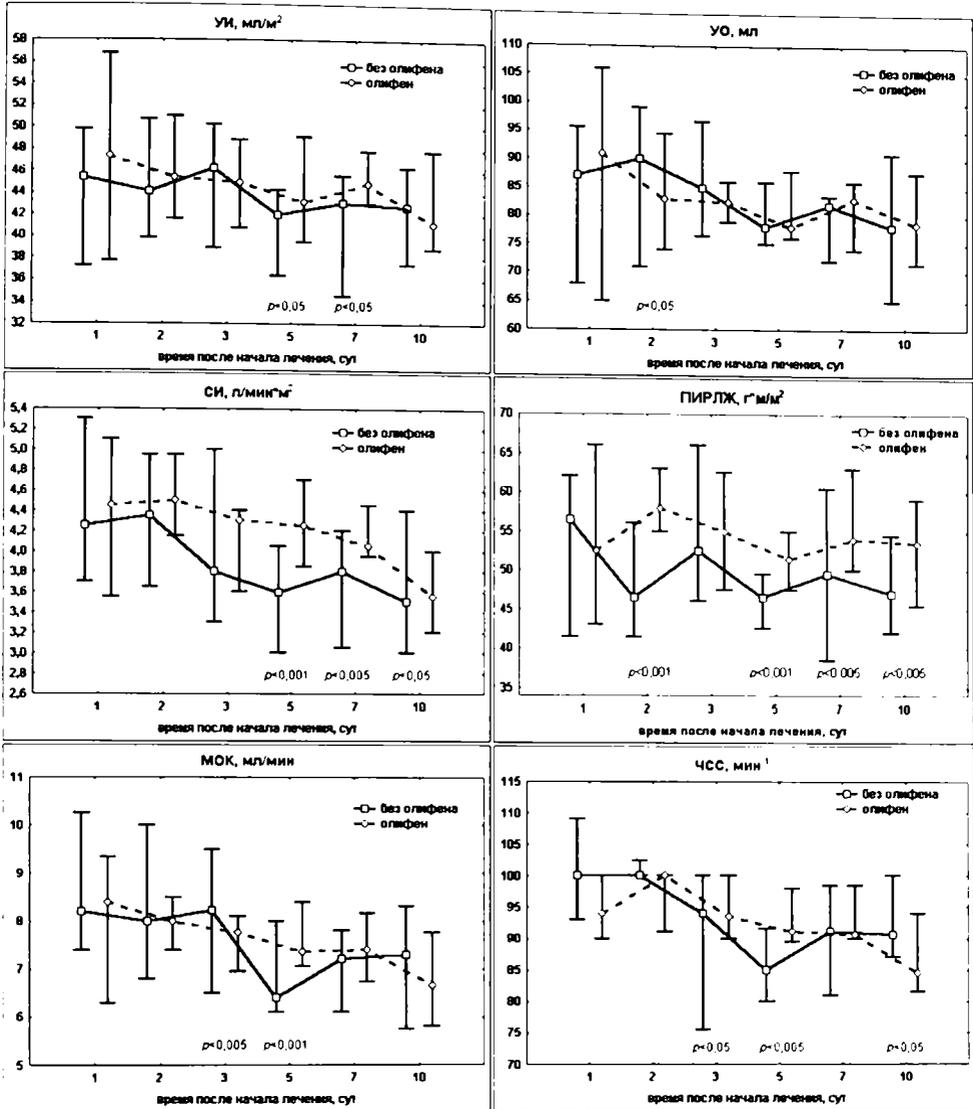


Рис. 21. Сравнительная оценка показателей, характеризующих показатели работы сердца, у пациентов группы I и II. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

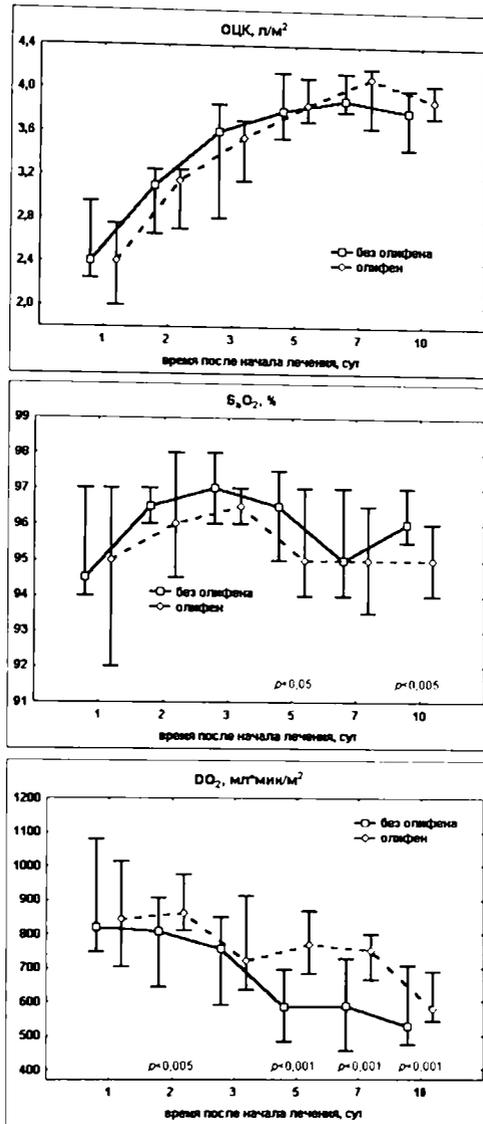


Рис. 22. Сравнительная оценка показателей, характеризующих состояние доставки кислорода, у пациентов группы I и II. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Система гемостаза. С помощью дисперсионного анализа не удалось показать наличия статистически значимых различий между группой I и II ни по одному показателю (табл. 14). Однако с помощью критерия парных сравнений Колмогорова-Смирнова через 10 суток наблюдения были выявлены различия по АВР и содержанию фибриногена. В группе II АВР ниже на 11,8% ($p < 0,05$), а содержание фибриногена выше на 28,6% выше, чем в группе I (рис. 23). Это свидетельствовало в пользу того, что олифен способствует нормализации некоторых показателей гемостаза через 10 суток после начала лечения.

Функциональное состояние печени. С помощью дисперсионного анализа не удалось выявить статистически значимые различия между группой I и II по содержанию общего белка и активности АсАТ (табл. 14). Однако с помощью критерия парных сравнений Колмогорова-Смирнова были выявлены различия по содержанию альбумина и билирубина (через 10 суток), а также по уровню активности АлАТ (все сроки). Через 10 суток лечения, в группе II содержание альбумина было на 8,0% ($p < 0,01$) выше, а содержание билирубина на 13,6% ниже ($p < 0,005$), чем в группе I (рис. 24). Кроме того, уровень активности АлАТ в группе без олифена превосходил таковой в группе с олифеном на 40,0% ($p < 0,001$). Следовательно, использование олифена при комплексном лечении пациентов с термической травмой способствует нормализации функции печени.

Функциональное состояние почек. Дисперсионный анализ не показал наличия статистически значимых различий между группой I и II ни по одному показателю, характеризующему функциональное состояние почек (табл. 14). Однако с помощью критерия парных сравнений Колмогорова-Смирнова через 10 суток наблюдения были выявлены различия по содержанию мочевины и креатинина, а через 3 суток – только креатинина (рис. 25).

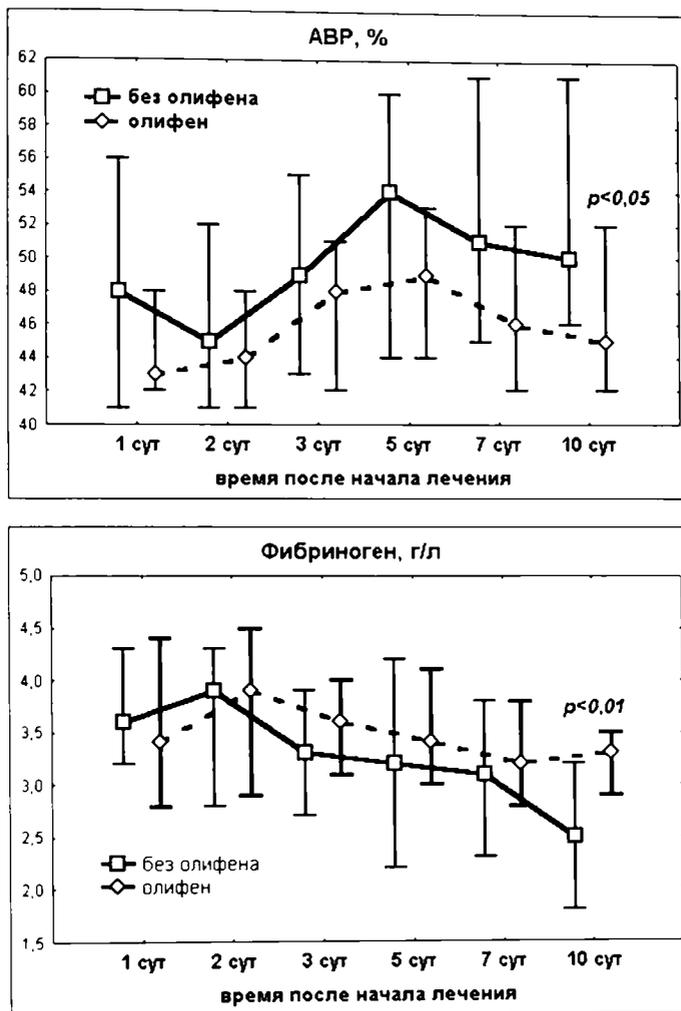


Рис. 23. Показатели гемостаза у пациентов группы I и II, для которых доказана альтернативная гипотеза по одному и более сроку наблюдения. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

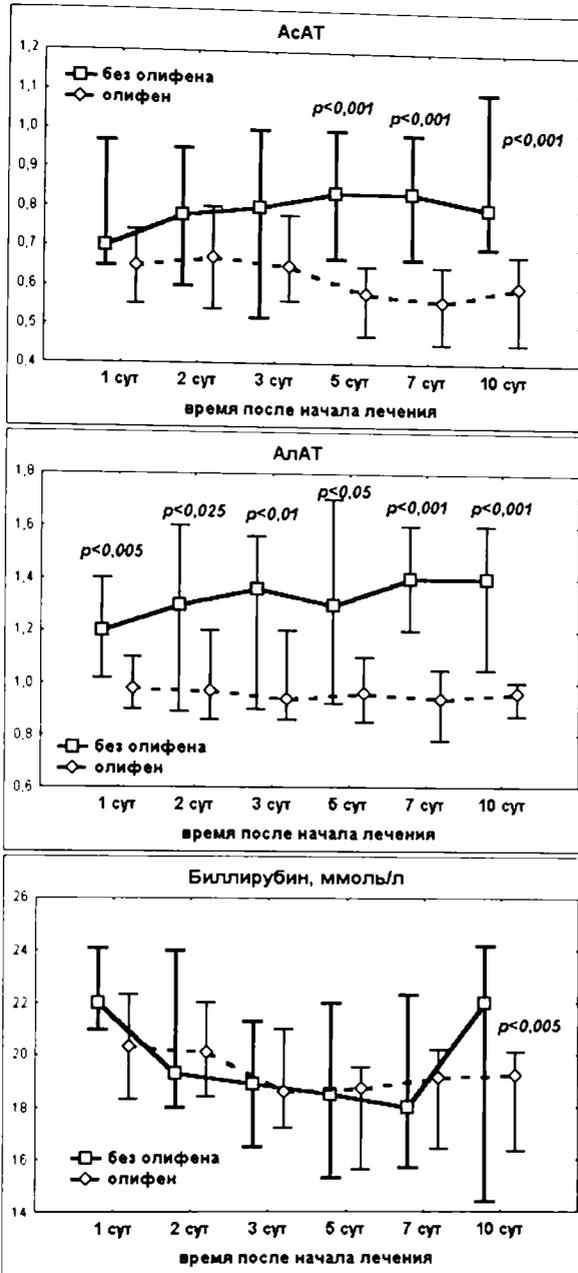


Рис. 24. Показатели повреждения ткани печени у пациентов группы I и II, для которых доказана альтернативная гипотеза по одному и более сроку наблюдения. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

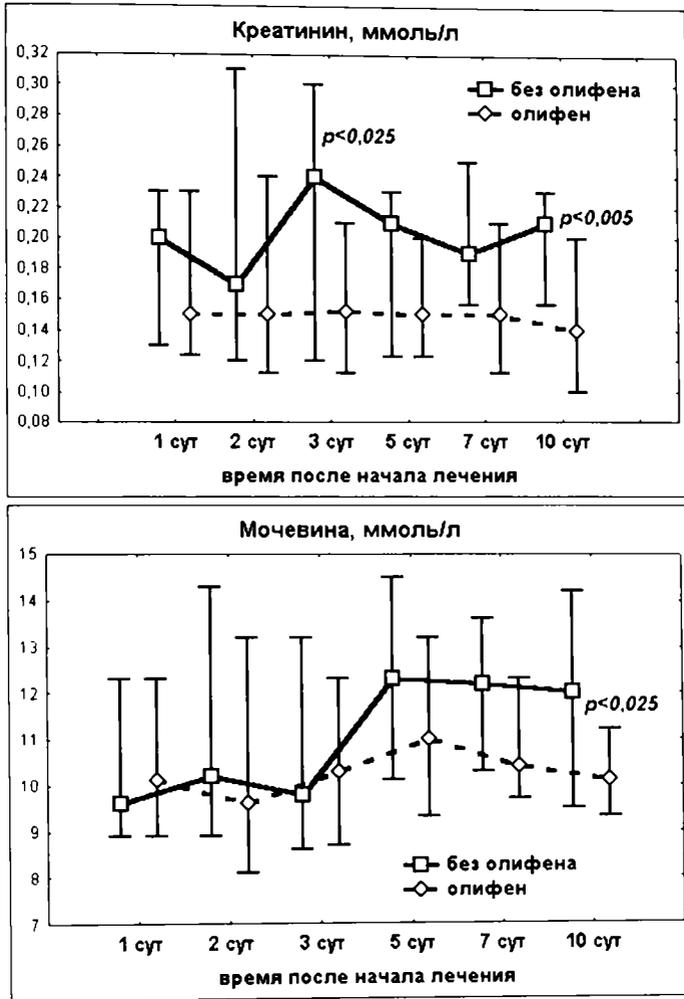


Рис. 25. Показатели функционального состояния почек у пациентов группы I и II, для которых доказана альтернативная гипотеза по одному и более сроку наблюдения. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

В группе I уровень креатинина через 3 суток лечения был выше на 37,5% ($p < 0,025$), а через 10 суток – на 36,4% ($p < 0,005$), чем в группе II. Содержание мочевины в группе I в конце наблюдения превосходило таковое в группе II на 12,5% ($p < 0,025$) (рис. 17). Изменения подобного рода свидетельствовали об улучшении функции почек у пациентов, в лечение которых использовали препарат олифен.

Пребывание пациента в стационаре: Продолжительность пребывания в стационаре у пациентов группы I (без олифена) составила $27,36 \pm 10,21$, а у пациентов группы II (с олифеном) – $24,92 \pm 7,68$ суток, что статистически значимо ниже на 8,9% ($p < 0,025$, критерий Колмогорова-Смирнова). Изменения подобного рода свидетельствовали о сокращении сроков пребывания больных в стационаре, в лечение которых использовали препарат олифен.

Степень выраженности эндотоксикоза. По данным дисперсионного анализа, статистически значимые различия характерны для ЛИИ, содержанию ВСММ и содержанию лактата в плазме крови (табл. 14). Парное сравнение с помощью критерия Колмогорова-Смирнова показало, что различия существуют и по содержанию гемоглобина и лейкоцитов. Однако статистически значимые различия для этих показателей выявляются только через 10 суток наблюдения (рис. 26). В этот период в группе II содержание гемоглобина было на 20,0% больше ($p < 0,05$), а лейкоцитов на 20,7% меньше ($p < 0,01$), чем в группе I.

Наиболее ранние статистически значимые различия были характерны для содержания лактата. Уже через 3 суток различие между группами по данному показателю составило 24,4% ($p < 0,001$), оставалось на этом уровне через 5 и 7 суток, а через 10 суток лечения увеличивалось до 31,4% ($p < 0,001$) (рис. 26). По содержанию ВСММ различия появлялись через 5 суток, а по ЛИИ – через 7 суток после начала лечения.

Таким образом, через 10 суток лечения олифен клинически значимо нормализует показатели уровня эндотоксикоза. Следовательно, вклю-

чение в комплексное лечение пациентов с термической травмой препарата олифен существенно уменьшает степень клинико-лабораторных проявлений синдрома эндогенной интоксикации, что закономерно оказывает положительное влияние на все системы организма.

Выявленная бактериемия: Сравнительный анализ между группами I и II не выявил статистически значимых различий по уровню бактериемии по срокам наблюдения. ($\chi^2=1,24$, $df=1$, $p=0,27$; $F=1,22$ $p=0,27$)

Летальность в группах наблюдения: В группах наблюдения сравнительный анализ выявил статистически значимые различия ($\chi^2=4,0$; $df=1$; $p=0,048$). В группе больных, которым в программе интенсивного лечения олифен назначался, летальность на 6,9% ниже.

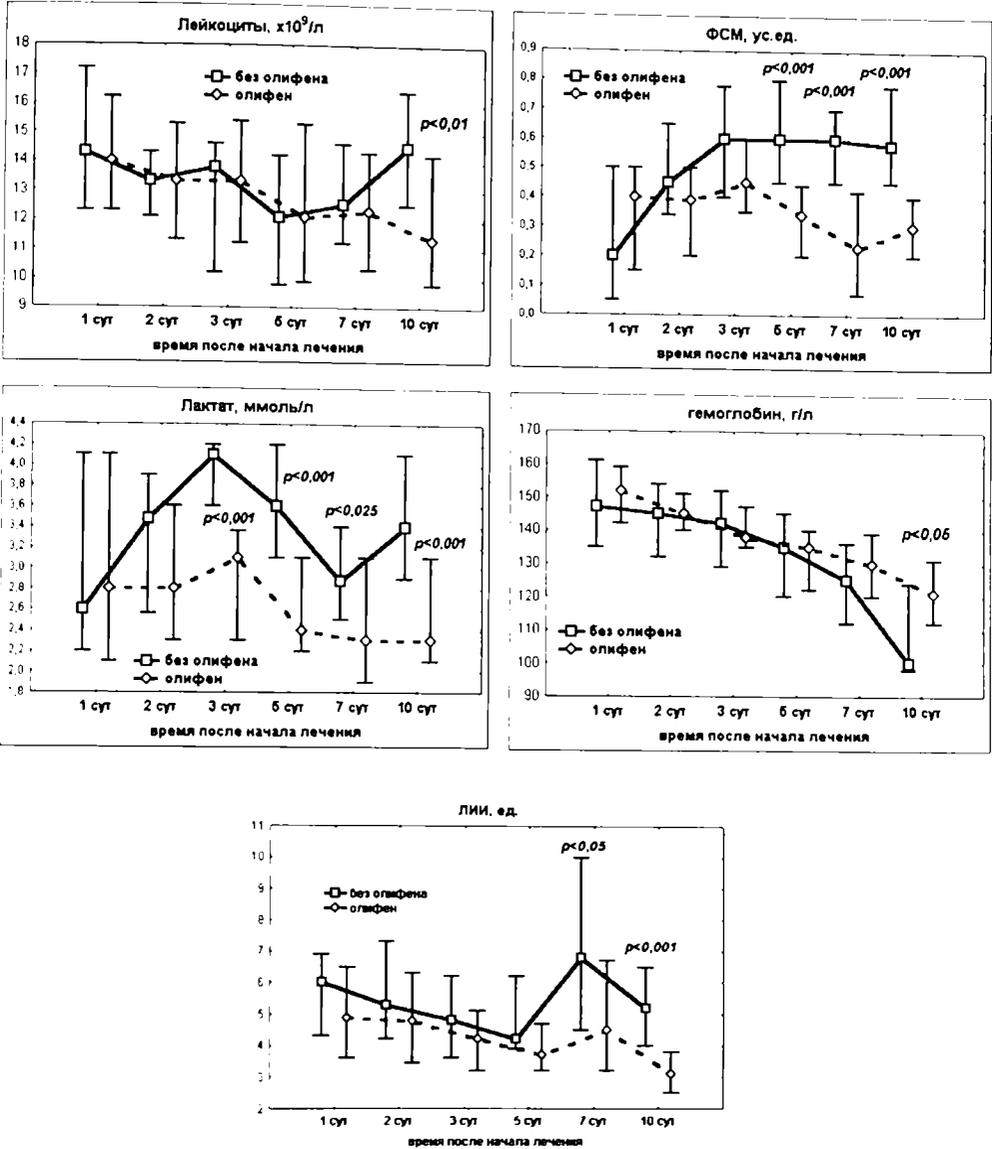


Рис. 26. Показатели, характеризующие степень эндотоксикоза у пациентов группы I и II. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Состояние про- и антиоксидантных систем организма. По данным дисперсионного анализа, динамика активности про- и антиоксидантной систем у пациентов группы I и II существенно различается (табл. 14). Использование олифена приводит к снижению активности липопероксидации. Через 10 суток после начала лечения уровень ПОЛ в группе II был на 20,0% ниже ($p < 0,001$, критерий Колмогорова-Смирнова), а АОА – на 11,1% ($p < 0,001$) ниже, чем в группе I (рис. 27).

Таким образом, при использовании олифена на фоне незначительной разницы АОА (11,1%) происходит существенное (20,0%) увеличение расхождения показателей, характеризующих состояние липопероксидации у пациентов группы I и II. Следовательно, включение в комплексное лечение пациентов с термической травмой препарата олифен положительно влияет на процессы липопероксидации.

Моторная деятельность пищеварительного тракта. Время прохождения метки по ЖКТ в группе II статистически значимо снижалось уже через 3 суток после начала лечения, а в группе I – сохранялось на уровне 1-х суток и через 10 суток после поступления (рис. 28). Максимальные различия по этому показателю между группами были выявлены через 7 и 10 суток после начала лечения. Статистически значимые различия составили 28,0 ($p < 0,025$) и 21,7% ($p < 0,001$, критерий Колмогорова-Смирнова) соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что использование препарата олифен в комплексном интенсивном лечении, способствует нормализации моторно-эвакуаторной деятельности желудочно-кишечного тракта.

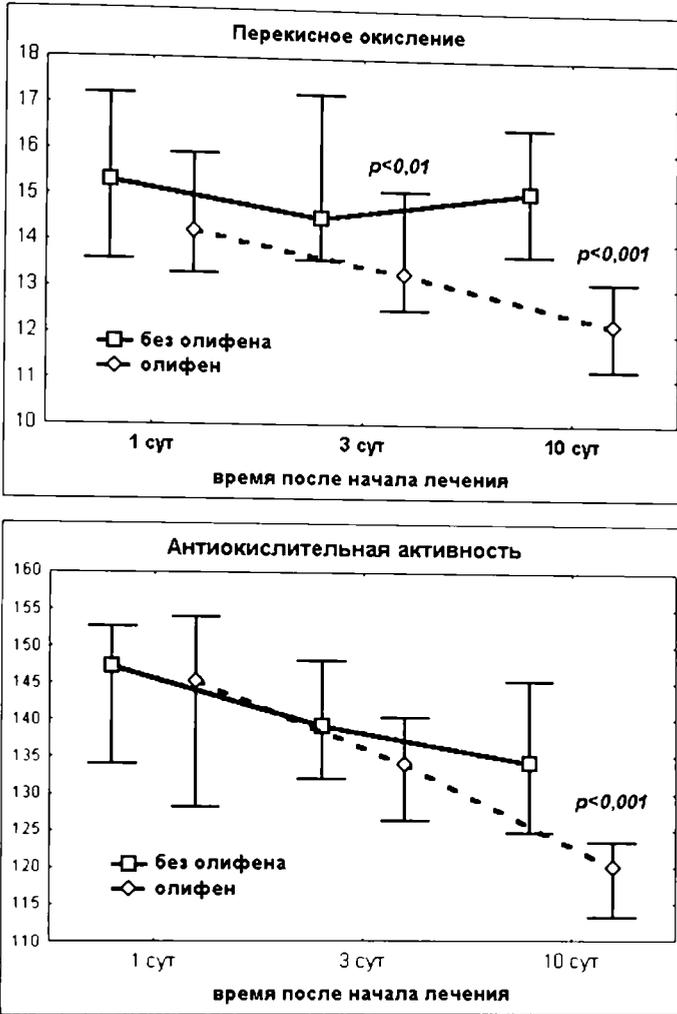


Рис. 27. Показатели, характеризующие про- и антиокислительную активность у пациентов группы I и II. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

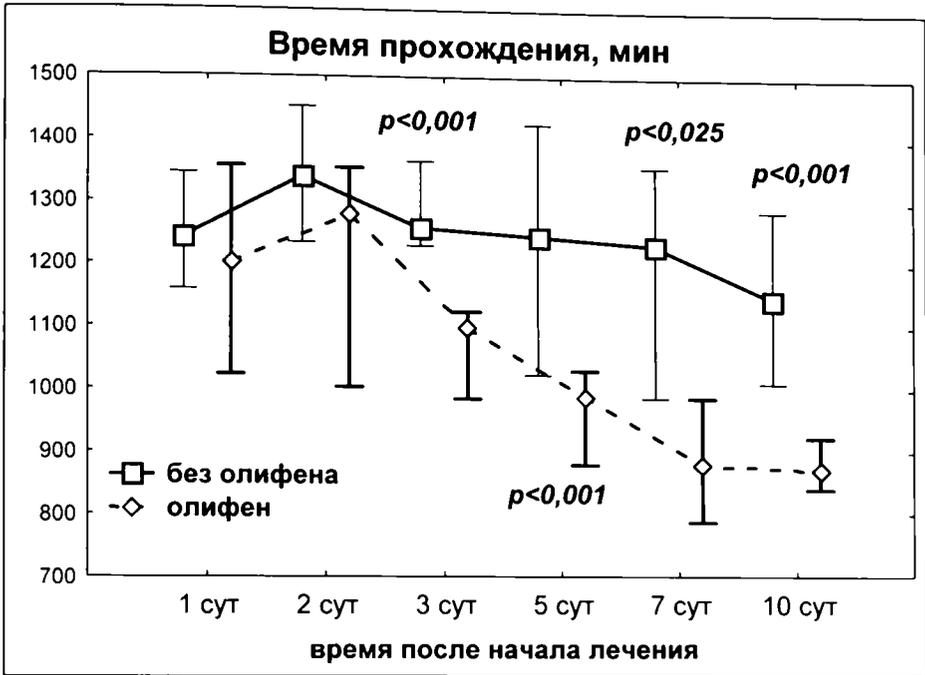


Рис. 28. Время прохождения метки по ЖКТ у пациентов группы I и II. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$. Материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (интерквартильный размах).

Корреляционный анализ показал существенное изменение структуры стохастических связей между параметрами, характеризующими различные системы организма на фоне применения олифена (табл. 18).

Выявлены статистически значимые различия по индексу общего состояния APACHE-II, группе показателей, характеризующих функциональное состояние печени, почек, процессы липопероксидации. Все это, наряду с данными многофакторного дисперсионного анализа свидетельствует о статистически значимом влиянии олифена на течение ожоговой болезни, а парный сравнительный анализ по срокам внутри группы (критерий Вилкоксона) и между группами (критерий Колмогорова-Смирнова) показал, что это влияние имеет положительную направленность по большинству изученных параметров

Таблица 18

Структура стохастических связей между параметрами, характеризующими различные системы организма у пациентов группы I (без олифена) и II (олифен)

Системы	Показатели функционального состояния систем	Наличие стохастической связи в группах*			
		Группа I		Группа II	
		Есть	Нет	Есть	Нет
Общее состояние $\chi^2=4,13, df=1, p=0,04$	АРАСНЕ-II	6	20	1	25
Гемостаз $\chi^2=7,89, df=1, p=0,005$	ПТИ	6	20	4	22
	Тромбоциты	9	17	3	23
	АВР	2	24	1	25
	Фибриноген	4	22	2	24
	Всего:	27	103	11	119
Печень $\chi^2=7,50, df=1, p=0,006$	Общий белок	7	19	3	23
	Альбумин	6	20	3	23
	Билирубин	1	25	0	26
	АсАТ	1	25	1	25
	АлАТ	3	23	1	25
	Тимоловая проба	4	22	1	25
	Сулемовая проба	2	24	0	26
	Всего:	24	158	9	173
Поджелудочная железа	Сахар	1	25	1	25
Почки $\chi^2=0,43, df=1, p=0,71$	Креатинин	4	22	2	24
	Мочевина	1	25	2	24
	Калий	2	24	4	22
	Натрий	6	20	3	23
	Хлор	2	24	2	24
	Всего:	15	115	13	117
Эндотоксикоз $\chi^2=1,54, df=1, p=0,22$	Гемоглобин	7	19	10	16
	Лейкоциты	1	25	3	23
	ЛИИ	0	26	3	23
	ВСММ	2	24	0	26
	Лактат	0	26	0	26
	Всего:	10	120	16	114
Про- и антиоксидантные системы $\chi^2=7,32, df=1, p=0,007$	Перекисное окисление липидов	2	24	7	19
	АОА	1	25	6	20
	Всего:	3	49	13	39
Моторика кишечника $\chi^2=1,6, df=1, p=0,30$	Время прохождения метки	1	25	3	23

Примечание. * - связь с любым другим из 26 параметров, цифра в столбике «Есть» означает количество параметров, с которыми имеется статистически значимая стохастическая связь, в столбике «Нет» - количество параметров, с которыми связь не установлена. Статистическая значимость различий между группами определена с помощью критериев χ^2 и Фишера из «2x2 Таблица» пакета прикладных программ "Statistica 5". Нулевая гипотеза отвергается при $p < 0,05$.

Таким образом, в настоящей главе представлены результаты сравнительного клинико-лабораторного исследования различных систем и органов пациентов с термической травмой. Все пациенты были разбиты путем методик рандомизации на две группы. Пациентам группы II в комплексное лечение был включен препарат олифен. Продолжительность наблюдения составила 10 суток. С помощью системного статистического анализа установлено, что применение препарата олифен существенно изменяло динамику практически всех изученных показателей. Различия между группами были найдены с помощью многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) и парного критерия Колмогорова-Смирнова. Следовательно, использование препарата олифен, в комплексном лечении пациентов с термической травмой оправдано, поскольку способствует улучшению общего состояния, нормализации функции печени, почек и моторной деятельности желудочно-кишечного тракта, нормализует некоторые показатели гемостаза, существенно уменьшает степень клинико-лабораторных проявлений эндотоксикоза, уменьшает процессы липопероксидации.

Глава 4

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЛИФЕНА

4.1. Характеристика слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных без использования олифена

У 25 пациентов проведено гистологическое и ультраструктурное исследование биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на 2-е сутки после поступления.

При морфологическом исследовании оценивались следующие признаки: состояние эпителиального пласта слизистой оболочки; объемные доли межэпителиальных лимфоцитов; характер и степень выраженности инфильтрата собственной пластинки слизистой; отек собственной пластинки слизистой; объемная доля интерстициального пространства, кровеносных и лимфатических сосудов.

При морфометрическом исследовании установлено увеличение объемной доли межэпителиальных лимфоцитов в эпителии ворсинок и крипт двенадцатиперстной кишки по сравнению с контролем (табл. 19). Следует отметить большое количество межэпителиальных лимфоцитов в двенадцатиперстной кишке у пациентов группы I.

Инфильтрат собственной пластинки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки представлен, в основном, мононуклеарными клетками: лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги (рис. 29-30, 33, 35). Инфильтрация носила слабый или умеренный характер. Общее количество клеток инфильтрата – 5810 ± 453 на 1 мм^2 слизистой оболочки (табл. 19).

При светооптическом исследовании обращали на себя внимание выраженный отек собственной пластинки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (рис. 30), нарушения микроциркуляции различной

степени выраженности. Микроциркуляторные расстройства проявлялись паретическим расширением капилляров и мелких вен, переполнением их кровью, формированием эритроцитарных сладжей и тромбов, дистрофическими, деструктивными и отечными изменениями эндотелиоцитов и базальной мембраны микрососудов, периваскулярным отеком (рис. 30, 34). При морфометрическом исследовании выявлено увеличение объемной доли кровеносных сосудов (табл. 19).

В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки при электронно-микроскопическом исследовании выявлены дистрофические изменения эпителиальных клеток (рис. 32). Наблюдалась дезинтеграция эпителиального пласта, исчезновение межклеточных контактов, конденсация и маргинация ядерного хроматина, вакуолизация цитоплазмы.

В результате отека происходило сдавление лимфатических капилляров, уменьшение их объемной доли (табл. 17) и, как следствие, затруднение транспорта лимфы.

Нарушение микроциркуляции и гипоксия приводили к дистрофическим изменениям интрамуральных ганглиев и нервных волокон, преимущественно по типу "светлой" дегенерации (рис. 31).

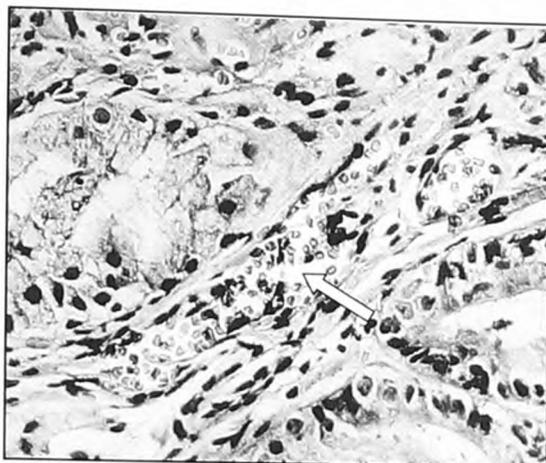


Рис. 29. Отек мышечной пластинки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, сладжирование эритроцитов в кровеносных капиллярах. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$. Больной К., 43 года (исследование № 1873).

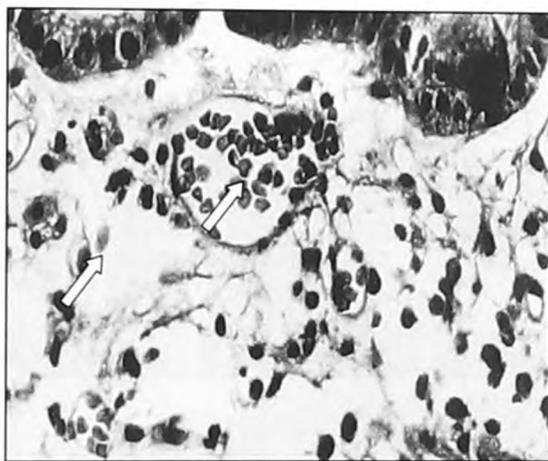


Рис. 30. Выраженный отек поверхностных отделов собственной пластинки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Кровеносные капилляры паретически расширены, сладжирование форменных элементов и тромбоз в субэпителиально расположенных капиллярах. Полутонкий срез. Окраска азуром-II. $\times 400$. Больной С., 35 лет (исследование № 679).



Рис. 31. Ультраструктурные проявления дегенерации нервного волокна в собственной пластинке слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Электронограмма. $\times 30000$. Больной Б., 44 года (исследование № 2410).

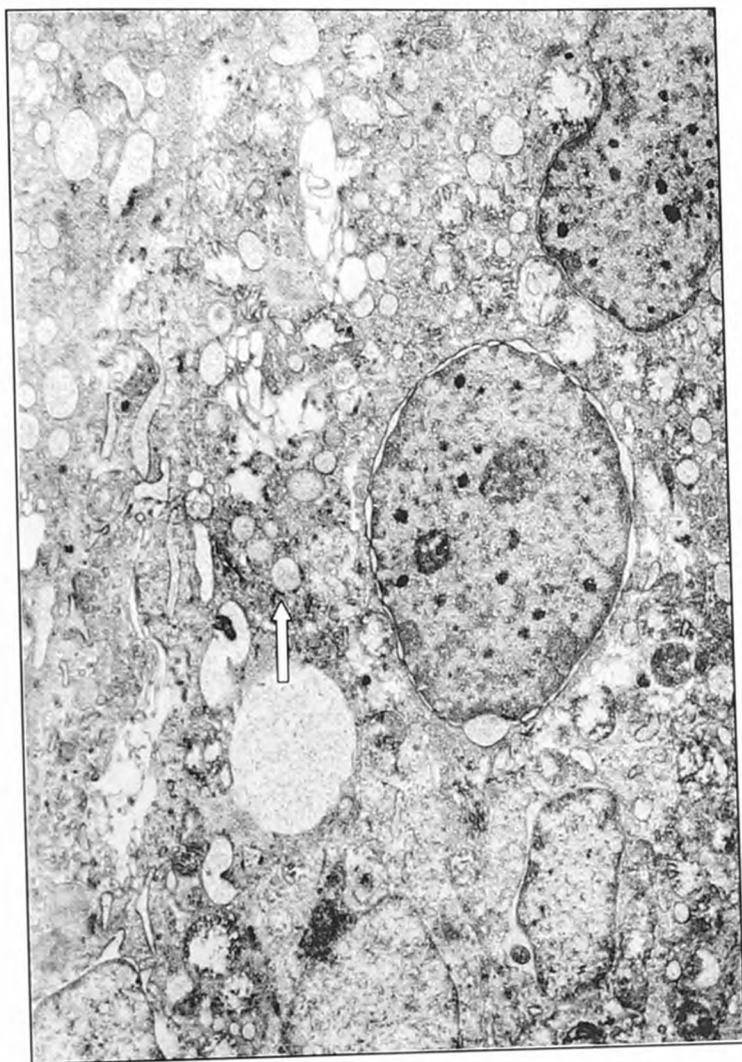


Рис. 32. Ультраструктурные признаки дистрофии экзокринных клеток дуоденальных желез. Электронограмма. $\times 8000$. Больная К., 18 лет (исследование № 2515).

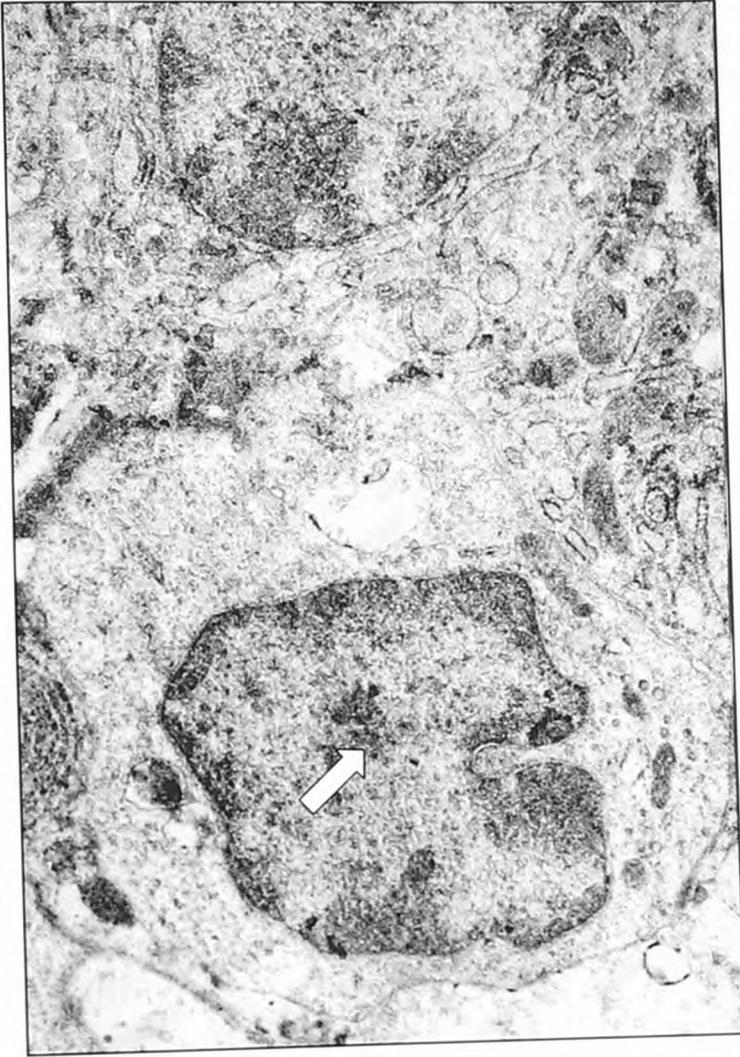


Рис. 33. Активно фагоцитирующий макрофаг собственной пластинки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Электронограмма. $\times 8000$. Больной С., 33 года (исследование № 1186).



Рис. 34. Эозинофильный гранулоцит, моноцит, сладжированные эритроциты и белковые агрегаты в собственной пластинке слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Электронограмма. $\times 8000$. Больной С., 46 лет (исследование № 1243).

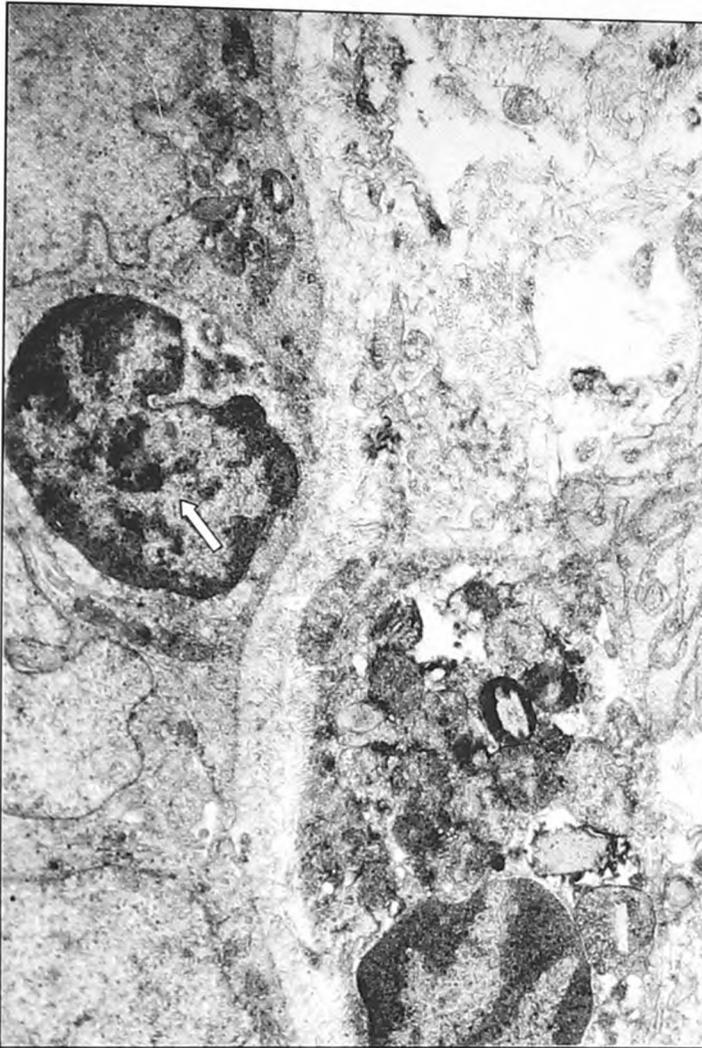


Рис. 35. Активированный межэпителиальный лимфоцит, субэндотелиальный эозинофильный лейкоцит, отек собственной пластинки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Электронограмма. $\times 8000$. Больной П., 44 года (исследование № 1128).

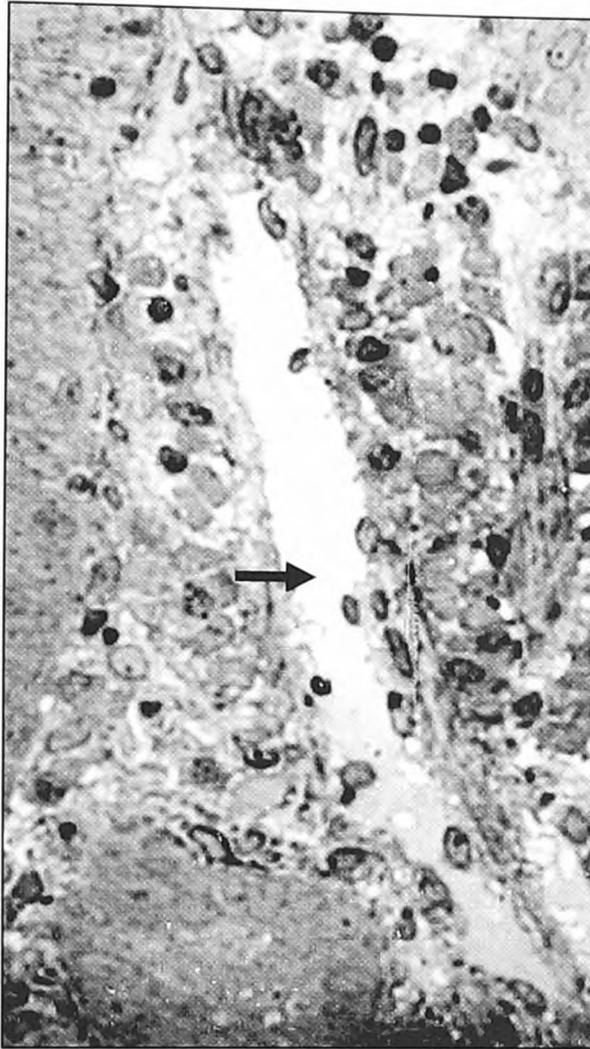


Рис. 36. Расширенный лимфатический сосуд собственной пластинки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Полутонкий срез. $\times 300$. Больная Н., 31 год (исследование № 1098).

4.2. Характеристика слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне комплексной интенсивной терапии с использованием олифена

Все больные были обследованы повторно через 10 суток интенсивной терапии. Мы сформировали 2 группы больных в зависимости от того, получали ли пациенты препарат "Олифен" в течение всего периода консервативной терапии или нет.

При гистологическом и ультраструктурном исследовании слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки оценивались те же показатели, что и на вторые сутки.

На 10-е сутки проведения интенсивной терапии выявлено существенное восстановление ультраструктуры эпителиальных клеток слизистой двенадцатиперстной кишки. Наблюдалось выраженное уменьшение дистрофических изменений в клетках, восстановление микроворсинок, уменьшение числа вакуолей в цитоплазме и увеличение количества митохондрий.

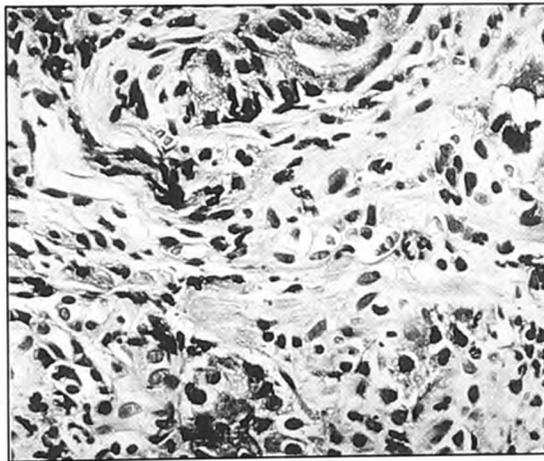


Рис. 37. Восстановление гемомикроциркуляции поверхностных отделов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне применения олифена. Полутонкий срез. Окраска азуром-II. $\times 400$. Больная С., 37 лет (исследование № 645).

Таблица 19

Морфометрические показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных с термической травмой до лечения и после лечения с использованием олифена и без него ($Me \pm Q$)

Показатели	Контроль (n=17) (1)	До лечения (n=18) (2)	После лечения (10-е сутки)	
			Олифен (n=15) (3)	Без олифена (n=15) (4)
Объемная доля межэпителиальных лимфоцитов ворсинок и крипт (%)	12,5±4,0	17,5±5,5 ^{***}	14,0±4,0 ^{vv}	16,0±5,0
Объемная доля интерстициального пространства (%)	14,5±4,5	8,0±4,0 ^{***}	12,0±5,0 ^{vv}	10,0±4,0 ^{***}
Объемная доля кровеносных сосудов (%)	8,5±2,0	12,5±3,5 ^{**}	9,0±3,0 ^{vv}	11,0±1,0 ^{***xxx}
Объемная доля лимфотических сосудов (%)	7,5±3,0	4,5±1,0 ^{***}	7,0±2,5 ^{vvv}	5,5±1,0 ^{** xxx}
Общее количество клеток инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки на 1 мм ²	3240±885	5810±1455 ^{***}	3925±1210 ^{^vvv}	4560±1390 ^{**}

Примечание. В таблице 17: n – число больных. (1), (2), (3), (4) – подгруппы больных с неизменной слизистой оболочкой (1), после термической травмы до (2) и после лечения с олифеном (3) и без него (4); p – степень достоверности различий между подгруппами, определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия между подгруппами 1-2: ** - p<0,01; *** - p<0,001; различия между подгруппами 1-3: ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; различия между подгруппами 1-4: ** - p<0,01; *** - p<0,001; различия между подгруппами 2-3: vv - p<0,01; vvv - p<0,001; различия между подгруппами 2-4: - p<0,05; - p<0,01; - p<0,001; различия между подгруппами 3-4: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001. Материал представлен как медиана ± среднее квартильное отклонение ($Me \pm Q$).

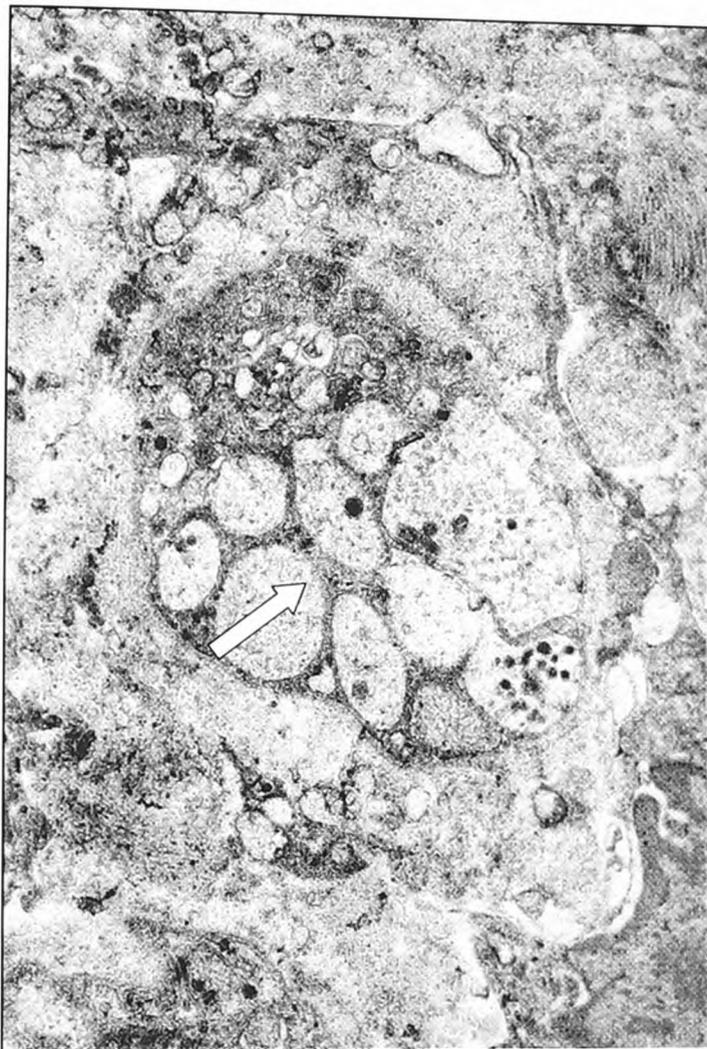


Рис. 38. Восстановление ультраструктурной организации нервных волокон в собственной пластинке слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне лечения олифеном. Электронограмма. $\times 20000$. Больная С., 32 года (исследование № 1125).

Морфометрически установлено, уменьшение объемной доли межэпителиальных лимфоцитов в двенадцатиперстной кишке, причем, наиболее значимое - у больных на фоне приема олифена (табл. 19).

В собственной пластинке слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выявлена слабая лимфоплазмочитарная инфильтрация. Наблюдалась тенденция к более значительному уменьшению инфильтрации у больных с применением олифена, чем без него (табл. 19).

Уменьшился интерстициальный отек (рис. 37). В значительной степени регрессировали микроциркуляторные нарушения, снизилась объемная доля кровеносных капилляров, крайне редко встречались эритроцитарные сладжи и тромбы. Существенно возросла объемная доля лимфатических сосудов, что свидетельствовало о выраженном восстановлении лимфоциркуляции (табл. 19).

В нервных окончаниях реже выявлялись дегенеративно-дистрофические изменения (рис. 38).

Следует отметить более выраженную положительную динамику морфометрических показателей в группе больных, получавших олифен, чем у пациентов после стандартной терапии (табл. 19).

Все вышеописанные микроциркуляторные нарушения, изменения эпителиального пласта, инфильтрация слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, являются обратимыми, и, вероятно, обусловлены эндотоксикозом, гипоксией и ишемией. Олифен, являясь антигипоксантом, снижает действие этих факторов на стадии обратимых морфологических и ультраструктурных изменений, что дает возможность более быстро и эффективно восстановить гистофизиологию кишечника у пациентов с термической травмой, осложненной динамической кишечной непроходимостью.

*Глава 5***ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Интенсивный поиск средств профилактики и лечения гипоксических и ишемических, полиорганных повреждений при системных ответах организма на тяжелую термическую травму, изучение механизмов патогенеза и саногенеза, закономерностей структурно-функционального восстановления поврежденных органов определяется тем, что количество больных с травмой данного типа неуклонно растет и становится причиной длительной инвалидизации пострадавших [47, 65, 154].

При ожогах описан ряд осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта: паралитическая кишечная непроходимость, желудочно-кишечные кровотечения, острые язвы «Курлига», панкреатит, острый холецистит, дуоденальная обструкция вследствие синдрома верхней мезентеральной артерии, тромбоэмболии. Поэтому особое значение в комплексном лечении пациентов с тяжелой термической травмой имеет нормализация функции желудочно-кишечного тракта. По данным нашего ретроспективного анализа, у 49,5% подобных пациентов развивается динамическая кишечная непроходимость разной степени выраженности. На этом фоне нарушается барьерная и дренажная дезинтоксикационная функция кишечной стенки, а кишечник превращается в мощный источник интоксикации, развивается синдром эндогенной интоксикации, который включает в себя проявления различных патологических состояний, неоднородных по структуре и тяжести, обусловленных избыточным накоплением и тканях и биологических жидкостях организма эндотоксинов.

В норме организм надежно защищен от воздействия токсичных веществ мощной системой естественной детоксикации, включающей в себя иммунную систему, детоксикационную систему печени, систему экскреторных органов (желудочно-кишечный тракт, почки, легкие, кожа). При этом особое значение имеет состояние дренажно-детоксикационной

функции региональной лимфатической системы кишечника. Вследствие дисфункции кишечника, при тяжелой термической травме, из его просвета в кровь и в брюшную полость поступают микроорганизмы и токсины, увеличивается нагрузка на печень и на иммунную систему организма, что, как правило, приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности [27, 65, 134].

При развитии полиорганной дисфункции наблюдается клинический парадокс:

1) органы, функция которых нарушается, часто не подвергаются прямому воздействию повреждающего фактора (типично для термической травмы);

2) практически всегда необходимо время (от нескольких дней до нескольких недель) от первоначального повреждения до развития органной недостаточности (типично для термической травмы);

3) не у всех пациентов с клиническими проявлениями сепсиса и ПОН имеется микробиологическое доказательство инфекции (типично для термической травмы); [47, 65, 126].

4) более чем у 30% пациентов с бактериемией, умерших на фоне развернутой картины сепсиса и полиорганной недостаточности, не обнаружено септических очагов ни клинически, ни на аутопсии (типично для термической травмы);

5) идентификация и лечение гнойной инфекции у пациентов с полиорганной недостаточностью не приводит к значительному увеличению их выживаемости.

Последовательность развития ситуации представляется следующим образом. Слизистая тонкого кишечника богата ксантиндегидрогеназой, которая в условиях даже непродолжительной ишемии трансформируется в ксантиноксидазу с последующим появлением большого количества активных форм кислорода. Супероксидные радикалы повреждают слизистую кишечника и создают условия для проникновения из кишечника в

кровоток микроорганизмов, токсинов, агрессивных ферментов. При термической травме, ишемии кишечника усугубляется и за счет кровопотери, гиповолемии, вазоспазма. Все это дало основание расценивать роль желудочно-кишечного тракта как «мотор полиорганной недостаточности» [147].

Попадание в порталный кровоток бактерий и токсинов приводит к возникновению печеночной недостаточности. Последующая динамика патологического процесса может быть разнонаправленной. В одних случаях наблюдается инактивация микробов и токсинов, и картина заболевания имеет положительную динамику, в других же случаях избыточная активация макрофагов и неконтролируемый выброс медиаторов ведут к развитию системного воспалительного ответа организма и прогрессирующей полиорганной недостаточности [20, 45, 63, 28, 71]. Формирование синдрома полиорганной недостаточности, сопровождается резким активированием метаболических процессов. Последние же ведет к повышению потребности кислорода. Обеспеченность кислородной потребности не всегда достигается даже при нормальном уровне кислородного транспорта. В случаях снижения содержания кислорода в крови или нарушения его экстракции компенсационные реакции оказываются тем более несостоятельными. При полиорганной недостаточности нормальный показатель pO_2 не отражает благополучия в общей системе транспорта кислорода [65, 70, 71, 157].

В процессе развития повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта участвуют различные механизмы, из них ведущими являются: гипоперфузия, ишемия с последующей реперфузией, феномен «no-reflow». По механизму возникновения выделяют три вида ишемии кишечника: ангиоспастическая, компрессионная, обтурационная. По глубине процесса - обратимую и необратимую. В клинической практике обычно приходится сталкиваться с ишемией смешанного генеза, когда одна из причин возникновения патологической ситуации запускает «по-

рочный круг».

Особенную чувствительность слизистой кишечника к ишемическому повреждению обуславливают следующие анатомические особенности его строения и кровоснабжения.

1. Архитектоника построения кровоснабжения кишечной ворсинки: кровоток осуществляется по центральной артериоле, проходящей от основания до верхушки и окруженной многочисленными венулами. Напряжение кислорода снижается по направлению к верхушке ворсинки (до 30 мм рт. ст.), так как обмен кислородом между приносящими сосудами (артериолой) и уносящими (венулами) осуществляется по всей длине ворсинки. Напряжение кислорода у верхушки особенно уменьшается при шоковых состояниях, когда время прохождения крови через артериолу увеличивается и, как следствие, возрастает время для возможной диффузии O_2 к венулам [138, 155].

2. Феномен «сепарации плазмы» объясняется тем, что питающая ворсинку артериола отходит от приносящего сосуда под углом, в связи с чем неравномерно распределенные в потоке крови эритроциты попадают в нее в меньшем количестве.

3. Кишечник имеет более высокий критический порог доставки кислорода, чем остальные органы, особенно при проявлениях системного воспалительного ответа. Вазоконстрикция в этой области более выражена, чем в других областях. Этим обеспечивается перераспределение кровотока к жизненно важным органам, таким как головной мозг и сердце, поддержание центральной гемодинамики.

При состояниях, сопровождающихся нарушениями центральной гемодинамики, таких как геморрагический, гиповолемический, кардиогенный шок, перфузия кишечника снижается не пропорционально уменьшению сердечного выброса. Возможно, это вызвано воздействием ангиотензина II. Его циркулирующий уровень часто повышается во время и после кардиохирургических операций с использованием искусственно-

го кровообращения, чем, видимо, и обусловлено нарушение сплахнического кровотока при этих видах вмешательств [113, 137].

Известно, что кишечник является органом с избыточной перфузией по отношению к его потребностям. Кроме того, интестинальная сосудистая сеть может компенсировать снижение кровотока путем увеличения экстракции O_2 . Следовательно, уменьшение кишечного кровотока до 50% от исходного уровня не оказывает существенного влияния на местное потребление O_2 . Если продолжительность гипоперфузии ткани кишечника невелика, то интестинальное потребление кислорода, снижение которого вызвано дефицитом транспорта O_2 , может быть восстановлено после коррекции доставки кислорода. Если гипоперфузия продолжалась достаточно долго, то реперфузия не обеспечивает восстановления уровня потребления O_2 . Восстановление магистрального кровотока в кишке при продолжительной ишемии не приводит к восстановлению гемодинамики в связи с развитием феномена «no-reflow» [136, 99].

В подобной ситуации зоны контроля кровотока в системе микроциркуляции кишечника не способны поддерживать адекватную перфузию и оксигенацию слизистой, несмотря на более чем достаточный объем кровообращения всего желудочно-кишечного тракта. Также показано, что относительно короткий период повреждения кишечника по типу ишемии и реперфузии настолько избыточно активизирует воспалительный каскад, что даже малые дозы эндотоксина приводят к его усилению, определяя развитие полиорганной недостаточности. Биологический феномен, когда первичное повреждение лишь подготавливает организм «хозяина» к избыточному ответу на вторичное повреждение, был назван E.Deitch (1992) феноменом «двух ударов».

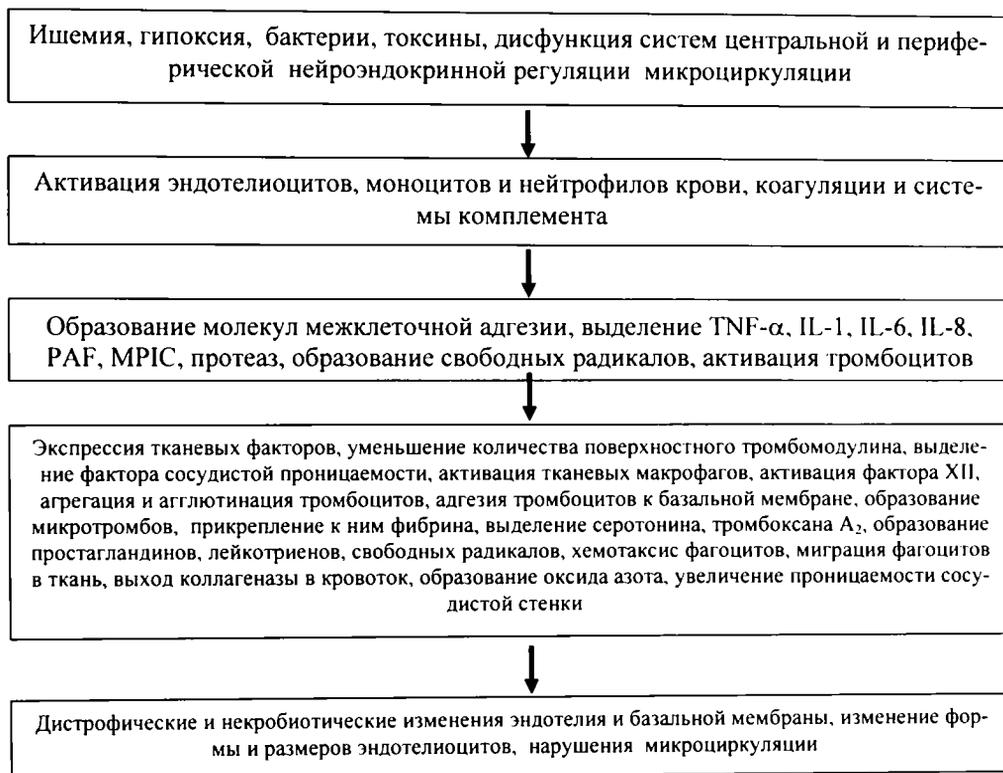
Таким образом, гипоксия и ишемия кишечника играют весьма важную роль в возникновении и дальнейшем прогрессировании полиорганной недостаточности у пациентов с термической травмой. При этом центральную роль играют реактивные, дистрофические и некробиотические

изменения эндотелия. Особенно это наглядно это проявляется при развитии синдрома системного воспалительного ответа.

Однако кроме гипоксии в патогенезе полиорганной недостаточности важную роль играют и другие факторы. Так, рядом исследователей показано значение эндогенной интоксикации. При этом под эндогенной интоксикацией эти авторы понимают поступление из очага инфекции и дальнейшее накопление в организме большой определенной группы веществ различного происхождения. Такие вещества оказывают повреждающее воздействие на жизненно важные системы организма, нарушают его функционирование как биологического целого.

К числу факторов эндогенной интоксикации при повреждении дренажно-детоксикационной системы кишечника относятся: 1) бактериальные эндо- и экзотоксины; 2) микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности; 3) промежуточные и конечные продукты нормального обмена веществ за пределами допустимых концентраций (лактат, мочевины, креатинин, билирубин); 4) компоненты регуляторных систем в предельных (патологических) концентрациях (ферменты свертывающей, фибринолитической и других систем, циркулирующие иммунные комплексы, биогенные амины, нейромедиаторы, продукты перекисного окисления липидов; 5) продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты, карбоновые кислоты); 6) цитолокализированные ферменты (трипсин, амилаза и др.); 7) вещества кишечного происхождения (индол, скатол, путресцин).

Схема 1 Блок схема системного поражения эндотелия и нарушения микроциркуляции.



Нарастающая эндогенная интоксикация ведет к быстрому прогрессированию заболевания, динамика клинической картины которого приобретает необратимый характер, а на фоне мультисистемной недостаточности или наличия предшествующей соматической патологии (заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы) смена стадий эндотоксикоза происходит особенно быстро и часто процесс становится необратимым.

Следовательно, нормальное функционирование кишечника во многом определяется состоянием процессов гемоциркуляции, лимфомикроциркуляции и проницаемости гистогематических барьеров в его стенке. В рамках современных концепций для понимания закономерностей нарушения и восстановления функций кишечника необходимо изучение всех

уровней микроциркуляции - гемоциркуляции и лимфоциркуляции, интерстициального и трансэпителиального переноса жидкости.

Кровеносные капилляры слизистой оболочки кишечника относятся к фенестрированному типу, их стенки имеют фенестры диаметром до 0,1 мкм. покрытые тончайшей мембраной, что обуславливает их высокую фильтрационную способность. Лимфатическая система кишечника выполняет своеобразную функцию посредника между замкнутым кровеносным руслом и клетками кишечника. Как и в других отделах организма, она состоит из лимфатических щелей, лимфатических капилляров, лимфатических сосудов и лимфатических узлов. К лимфатическим щелям относятся интерстициальные пространства – лимфатиксы, куда через тонкую стенку кровеносных капилляров в норме поступает жидкая составная часть крови с примесью питательных веществ и форменных элементов крови (кроме эритроцитов). Кроме того, к лимфатическим щелям относят брюшную полость. Особую роль в резорбции жидкости из брюшной полости играют лимфатические микрососуды брюшины – терминальные лимфатические лакуны. Они сообщаются с брюшной полостью через субмикроскопические отверстия между мезотелиоцитами – стоматы. Стоматы, в свою очередь, открываются в канал, сообщающийся с лимфатической лакуной. Лимфоотток брюшины развит хорошо, так как ее лимфатические капилляры сосредоточены главным образом в пределах покровных оболочек.

Из межтканевых щелей интерстициальное содержимое резорбируется в терминальные лимфатические капилляры – образуется лимфа. Терминальные лимфатические капилляры – это слепые мешочки, состоящие из одного слоя эпителиальной ткани. Они с помощью активных (трансэндотелиальный транспорт) и пассивных (коллоидо-осмотические градиенты) механизмов вбирают в себя избытки тканевой жидкости и мелкие твердые частицы. Стенка лимфатического капилляра проницаема не только для воды и растворенных в ней веществ, но и для сравнительно

крупных частиц, попавших в межклеточное пространство. Образовавшаяся в них лимфа оттекает по лимфатическим сосудам, которые сливаются друг с другом образуя более крупные сосуды 2-3 порядка. Ток жидкости в лимфатических сосудах медленный и направлен к центру. Лимфатические сосуды более многочисленны, более тонкостенны и имеют меньший диаметр, чем кровеносные.

На микроциркуляторном уровне различия между кровообращением и лимфооттоком обусловлены особенностями микроциркуляции лимфы, которые заключаются в том, что лимфатическое микроциркуляторное русло является полуоткрытой системой, начинающейся слепыми выростами в межтканевом пространстве. Кровеносная система имеет закрытый цикл. В целом на микроуровне взаимоотношения между кровеносной и лимфатической микроциркуляцией определяется соотношением процесса фильтрации через венулы и резорбции через лимфатические капилляры, которые подчиняются общим гидродинамическим закономерностям микроциркуляции, определяющим тканевой гомеостаз. На макроуровне, лимфоотток непосредственно связан с венозным руслом.

Основной функцией лимфатической системы кишечника, помимо иммунологического контроля, является удаление из интерстициального пространства межтканевой жидкости вместе с находящимися там нормальными и патологическими клетками, микроорганизмами и антигенами, электролитами и коллоидами для фильтрации и обезвреживания в лимфоузлах. Значительная часть белков и других веществ, которые удаляются посредством лимфоттока не реабсорбируются в кровеносных капиллярах. Препятствуя накоплению жидкости в тканевом пространстве при повышенной фильтрации в капиллярах, лимфатическая система выполняет важную дренажную функцию.

Таким образом, понять закономерности нарушения функций стенки кишечника при тяжелой термической травме можно только на основании комплексного анализа всех вышеназванных составляющих микроцирку-

ляции, компонентов нервной регуляции, состояния эндотелиального пласта слизистой и оценке степени дисфункции основных систем жизнеобеспечения организма.

Несмотря на важность изучения структурно-функциональной основы реализации патогенетических и саногенетических механизмов в кишечной стенке, при развитии динамической кишечной непроходимости и сопоставления их с состоянием системной гемодинамики, степенью эндотоксикоза, состоянием системы регуляции агрегатного состояния крови, уровнем дисбаланса про- и антиоксидантных систем организма, работ в этом направлении при термической травме практически нет.

Особое значение имеет профилактика динамической кишечной непроходимости и связанных с ней нарушений дренажно-детоксикационной функции и снабжения кислородом стенки кишечника, обусловленных изменениями всех уровней микроциркуляции.

Для снижения степени гипоксических и ишемических повреждений тканей организма в настоящее время широко применяют различные антигипоксанты. В настоящей работе дана оценка эффективности использования антигипоксанта олифен. Этот препарат (антигипоксант полифенольной структуры) положительно действует на дыхательную цепь митохондрий, ингибирует свободно-радикальные процессы, защищает биологические мембраны от действия свободных радикалов, восстанавливает микроциркуляцию, обладает иммуномодулирующим действием. Препарат применялся во все периоды ожоговой болезни в/в в дозе 5 мг./кг. в сутки после коррекции волевических расстройств, внутривенно капельно на растворе глюкозы 5%. Оценка его эффективности по клинико-лабораторным показателям и морфологическому исследованию биоптатов проводилась на 2 е и 10е сутки интенсивной терапии. Кроме того, в сравниваемых группах оценивали уровень летальности и нахождение пациентов в стационаре.

Опыт применения олифена в комплексном лечении пациентов с тяжелой термической травмой, осложненной энтеральным синдромом, отсутствует, не изучена терапевтическая эффективность данного препарата при его использовании на ранних стадиях ожоговой болезни.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение патогенеза динамической кишечной непроходимости и обоснование применения антигипоксанта олифен для ее коррекции в комплексном лечении термической травмы

В процессе проспективного рандомизированного исследования, представлена сравнительная оценка динамики морфологических изменений стенки желудка и двенадцатиперстной кишки ($n=25$), клинико-лабораторных проявлений синдрома полиорганной дисфункции и недостаточности, эндогенной интоксикации, особенностей изменения про- и антиоксидантных систем организма, гемостазиологических нарушений у пациентов с тяжелой термической травмой без ($n=54$) и при использовании олифена ($n=54$) в комплексном лечении. Наблюдения продолжались в течение 10 суток после поступления. Соблюдались следующие критерии отбора пациентов для сравнительного анализа: а) больные с тяжелой термической травмой, осложненной ожоговым шоком и паралитической кишечной непроходимостью, поступающие на всех этапах лечения в ожоговый центр г. Омска; б) возраст от 16 до 45 лет; в) наличие дермального термического повреждения 25-30% поверхности тела; г) наличие динамической кишечной непроходимости; д) отсутствие сопутствующей тяжелой соматической патологии и сочетанной травмы (сахарный диабет, нарушение мозгового кровообращения, ишемические и атеросклеротические повреждения сосудистой стенки); е) информированное согласие пациента на включение в программу интенсивной терапии олифена.

У пациентов, поступивших по поводу тяжелой термической травмы, с помощью световой, электронной микроскопии и морфометрического анализа биоптатов было определено состояние всех уровней микро-

циркуляции, нервного аппарата стенки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (желудок и двенадцатиперстная кишка). Кроме того была оценена моторная деятельность кишечника по времени прохождения метки и эвакуаторная функция по клиническим данным. Данные по структурно-функциональному состоянию стенки кишечника были сопоставлены с динамикой основных показателей, характеризующих уровень полиорганной дисфункции и недостаточности. На основании полученных результатов была обоснована целесообразность использования олифена в лечении пациентов с тяжелой термической травмой.

Системный статистический анализ результатов клинико-лабораторного и морфологического морфометрического исследований был проведен в несколько этапов. На первом этапе по данным о характере распределения и дисперсиям подбирали приемлемые методы параметрического или непараметрического анализа результатов. На этапе дисперсионного анализа проверяли нулевую и альтернативную гипотезы по показателям, характеризующим динамику изученных параметров внутри группы по срокам (ANOVA Краскела-Уоллиса) и между группами I (без олифена, $n=54$) и II (с олифеном, $n=54$) с помощью MANOVA. Затем с помощью критериев парного сравнения определяли степень различий по срокам внутри группы Вилкоксона (зависимые выборки) и между группами и Колмогорова-Смирнова (независимые выборки). Характер зависимости между изученными показателями определяли с помощью корреляционного анализа Спирмена. Данный системный подход является одним из основных требований доказательной медицины

По данным свето- и электронномикроскопического исследования, у больных с динамической кишечной непроходимостью были выявлены дистрофические и некробиотические изменения эпителиальных клеток слизистой оболочки, морфологические признаки нарушения дренажно-детоксикационной функции: реактивные изменения формы эндотелиоцитов, очаговая и тотальная деструкция эндотелиоцитов, сдавление лимфа-

тических капилляров отечной жидкостью, появление в просвете капилляра большого количества цитоплазматических отростков, скоплений некротических масс, лейкоцитов (преимущественно лимфоцитов), эритроцитов, сгустков фибрина с высоким содержанием микрофлоры.

Основными факторами, определяющими развитие патологических процессов в стенке кишечника при ишемии, как и в других отделах организма, являются энергетический дефицит, накопление в ткани мозга лактата, ионов аммония, ацил-коэнзимов А, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, лизосомальных ферментов, некоторых аминокислот с выраженной физиологической активностью (нейромедиаторы, цитокины), перераспределение ионов (калий, натрий, кальций, хлор) и воды между вне- и внутриклеточными секторами, появление веществ, способных усилить образование свободных радикалов.

Реакция эндотелиальных клеток на патологическое воздействие сопровождается изменением их формы, объема, тинкториальных свойств цитоплазмы, появлением вакуолей и различных включений. Реактивные и деструктивные изменения эндотелия сопровождаются агрегацией тромбоцитов, лейкоцитов в результате действия медиаторов воспаления – продуктов цикло- и липооксигеназного обмена арахидоновой кислоты (тромбоксан А₂, простаглицин, лейкотриены).

Кроме того, активация эндотелиоцитов повышает концентрацию свободного цитоплазматического кальция, что приводит к сокращению эндотелиальных клеток и их отдаления друг от друга, повышению сосудистой проницаемости. Увеличение сосудистой проницаемости, структурно проявляется: сокращением эндотелиальных клеток, реорганизацией цитоскелета и контактов этих клеток, повреждением эндотелия с ретракцией, лизисом, отслойкой или отслойкой эндотелия без лизиса.

Нарушение «насосной» функции терминальных лимфатических микрососудов, вероятно, было связано с сочетанием дисфункции и повреждения эндотелиоцитов и разрывом стропных филаментов, обеспечи-

вающих фиксацию лимфатических капилляров к элементам окружающей соединительной ткани, препятствующих их спадению и способствующих раскрытию межклеточных контактов для резорбции содержимого интерстициального пространства. Вероятно, это способствовало формированию динамической недостаточности региональной лимфатической системы – лимфатические сосуды не резорбцировали содержимое интерстициальных пространств, что приводило к значительному расширению последних и сдавливанию окружающей ткани и находящихся в ней сосудов. Скопление в интерстициальном пространстве большого количества жидкости, продуктов обмена, некротических масс и нарушение дренажно-детоксикационной функции приводило к перегрузке региональной лимфатической системы.

Отечные изменения вызывают ухудшение тканевого газообмена, создают питательную среду для микроорганизмов и способствуют повреждению слизистой оболочки кишечника.

Как правило, причиной лимфо- и гемомикроциркуляторных расстройств была не деструкция сосудистой стенки, а скорее дисфункция и дисбаланс всех компонентов микроциркуляции – механизмов гемо-, лимфоциркуляции, циркуляции интерстициальной жидкости и трансэпителиального переноса жидкости. То есть, некробиотические изменения гемо- и лимфоциркуляторного русла являются вторичными и возникают на фоне длительной циркуляторной гипоксии и усиления концентрации токсических веществ в стенке кишечника при дисфункции ее физиологических барьерных систем.

Нарушения микроциркуляции, на фоне дисфункции дренажно-детоксикационной системы сопровождаются увеличением проницаемости сосудистой стенки капилляров для форменных элементов крови: общая численная плотность клеток инфильтрата в стенке достигает 5810 ± 1455 на 1 мм^2 (в контроле - 3240 ± 885 на 1 мм^2). В воспалительном инфильтрате преобладают лимфоциты и нейтрофилы.

Использование в комплексном интенсивном лечении олифена приводило к выраженному уменьшению отека, снижению степени инфильтрации слизистой и подслизистой основы кишечной стенки. Так, через 10 суток после начала применения олифена общая численная плотность клеток инфильтрата уменьшалась на 32,5%, а без использования олифена - на 21,5%. В эпителиальном пласте в большей степени уменьшалось количество энтероцитов с дистрофическими и некробиотическими структурными проявлениями, объемная доля лимфоцитов.

Все это происходило на фоне более значительного восстановления микроциркуляции крови и лимфы, чем у больных, которым препарат олифен не использовался. Об этом свидетельствовали нормализация кровяного и лимфонополнения сосудов, некоторое уменьшение агрегации форменных элементов крови и тромбирования сосудов, периваскулярного отека, инфильтрации собственной пластинки слизистой и подслизистой основы.

По данным анализа объемных долей различных составляющих стенки желудка и кишечника, олифен, вероятно, способствовал нормализации биоэнергетики частично поврежденных клеток кишечной стенки, увеличению сброса жидкой части крови из гемокапилляров в терминальные отделы лимфатической системы (тканевые каналы и лимфатические капилляры). Это можно объяснить региональным усилением функции дренажно-детоксикационной функции и гемо-микроциркуляции при применении олифена.

Таким образом, некробиотические изменения сосудистого русла кишечной стенки при термической травме следует рассматривать как вторичные проявления, возникающие на фоне циркуляторной гипоксии и усиления концентрации токсических веществ в результате дисфункции физиологических барьерных систем кишечной стенки. Именно развитие интерстициального отека, как результата дисбаланса составляющих микроциркуляции, делает возможным массовый перенос различных биоло-

гически активных веществ и токсических продуктов в направлении просвет кишки → стенка → перитонеальная полость и обратно. При отсутствии патологического процесса, интерстициальное пространство кишечной стенки является функциональным барьером, препятствующим такому переносу. Объем интерстиция определяется степенью гидратации основного вещества соединительной ткани и зависит от соотношения фильтрации и реабсорбции жидкости через стенки кровеносных, лимфатических микрососудов и слизистую. Это соотношение, а следовательно, и объем интерстиция определяется содержанием протеинов плазмы крови в межклеточном пространстве (коллоидно-осмотическое давление) и связано с результирующим градиентом интерстициального давления (сумма градиентов гидростатического и коллоидно-осмотического давления). В норме потоки интерстициальной жидкости ориентированы в направлении от слизистой оболочки и серозной поверхности в толщу мышечной оболочки. В условиях отечно-воспалительных изменений барьерные свойства интерстиция мышечной оболочки нарушаются вследствие повышенной фильтрации жидкости из кровеносных капилляров, снижения ее реабсорбции в плазму крови и увеличения объема интерстициального пространства. В основе нарушения водного баланса лежит высокое коллоидноосмотическое давление белка в интерстиции, обусловленное усилением его транспорта из кровеносных микрососудов. Повышенный транспорт протеинов крови в интерстиций связан в основном с активацией существующих транспортных каналов (межклеточные контакты и система плазмалеммальных везикул) и в меньшей степени – с необратимым повреждением эндотелия микрососудов.

Следовательно, в основе нарушения водного баланса в стенке кишечника при термической травме, скорее всего, лежит не повышение проницаемости стенок микрососудов для воды в результате ее необратимого повреждения, а инверсия потоков жидкости через капиллярную стенку, вследствие нарушения равновесия сил «Старлинга» (увеличение

коллоидоосмотического давления интерстициальных протеинов). Все это существенно изменяет баланс сил в интерстициальных пространствах и тем самым направление потоков интерстициального содержимого. Подобные изменения свидетельствуют о нарушении дренажно-детоксикационной функции региональной лимфатической системы кишечника и при значительной степени выраженности, в сочетании с воспалительной инфильтрацией, становятся причиной гипоксии и интоксикации стенки кишечника, что в свою очередь приводит к некробиотическим изменениям ее компонентов. Олифен, вероятно, препятствует развитию этих механизмов в силу своих выраженных антигипоксических, антиоксидантных свойств и способности нормализации процессов гемомикроциркуляции.

Таким образом, деструктивные изменения эпителиального пласта, нервного аппарата, инфильтрация, отечные изменения, микроциркуляторные нарушения в стенке кишки у пациентов с тяжелой термической травмой являются обратимыми и обусловлены системным эндотоксикозом, смешанной гипоксией и ишемией при термической травме. Использование в комплексном лечении олифена снижает действие этих факторов на стадии обратимых морфологических изменений, что дает возможность более быстрого и эффективного структурно-функционального восстановления кишечника при термической травме.

Дисперсионный анализ (MANOVA) результатов клинко-лабораторного исследования показал наличие статистически значимых различий между группами сравнения по следующим показателям: САД, АД, ЧСС, ЦВД, УО, МОК, СИ, УИ, ПИРЛЖ, S_aO_2 и $i DO_2$. Это свидетельствует о том, что включение олифена в комплексное лечение пациентов с тяжелой термической травмой оказывало влияние на системную гемодинамику, работу сердца и доставку кислорода. Парный сравнительный анализ (критерий Колмогорова-Смирнова) свидетельствовал о том, что характер этого воздействия был положительным. Статистически зна-

чимо увеличивались САД, СИ, ПИРЛЖ, S_aO_2 и iDO_2 ., все это способствует усилению снабжения тканей организма кислородом и снижает степень их гипоксического и ишемического повреждения.

При использовании олифена нормализация системной гемодинамики, работы сердца и системы доставки кислорода, сопровождается статистически значимыми изменениями по следующим показателям, характеризующим степень мультисистемной дисфункции и недостаточности (MANOVA): APACHE-II, SOFA, содержание общего белка, активности АсАТ, ЛИИ, содержанию ВСММ, содержанию молочной кислоты, активности липопероксидации, время прохождения метки через желудочно-кишечный тракт, уменьшению клинических признаков энтеральной недостаточности, а также к уменьшению нахождения больного на реанимационной койке.

Парный сравнительный анализ групп I и II по срокам (критерий Колмогорова-Смирнова) свидетельствовал о том, что характер этих изменений был в направлении снижения степени выраженности органной недостаточности. Через 10 суток лечения индекс APACHE - II меньше у пациентов группы II (олифен) на 9,6%. По нижнему квартилю индекс APACHE- II в группе II был меньше, чем в группе I, на 5 баллов. Это свидетельствует об эффективности включения олифена в комплексное лечение пациентов с термической травмой.

Через 10 суток после начала лечения олифен клинически значимо нормализует показатели уровня эндотоксикоза. В этот период в группе II содержание гемоглобина было на 20,0% больше ($p<0,05$), а лейкоцитов на 20,7% меньше ($p<0,01$), чем в группе I. Наиболее ранние статистически значимые различия были характерны для содержания лактата. Уже через 3 суток различие между группами по данному показателю составило 24,4% ($p<0,001$), оставалось на этом уровне через 5 и 7 суток, а через 10 суток лечения увеличивалось до 31,4% ($p<0,001$) (рис. 26). По содержа-

нию ВСММ различия появлялись через 5 суток, а по ЛИИ – через 7 суток после начала лечения.

Белковосинтезирующей функции печени, содержание альбумина было на 8,0% выше, а билирубина на 13,6% ниже, уровень активности АЛАТ в группе без олифена превосходил таковой в группе с олифеном на 40,0%. Почечной функции, уровень креатинина был на 36,4%, а мочевины – на 12,5% ниже, чем в группе I. В конце периода наблюдения уровень активности липопероксидации в группе II был на 20,0% ниже, чем в группе I.

Корреляционный анализ показал существенное изменение структуры стохастических связей между параметрами, характеризующими различные системы организма на фоне применения олифена. Выявлены статистически значимые различия по индексу общего состояния APACHE II, SOFA, группе показателей, характеризующих функциональное состояние печени, почек, активности липопероксидации. Все это, наряду с данными многофакторного дисперсионного анализа свидетельствует о клинически значимом влиянии олифена на течение послеожогового периода.

Таким образом, по нашим данным, включение в комплексное лечение пациентов с термической травмой олифена кроме нормализации структурно-функционального состояния и восстановления перистальтики кишечника, существенно уменьшало степень клинико-лабораторных проявлений синдрома эндогенной интоксикации, что неизбежно оказывает положительное влияние на все системы организма

На схеме 2 представлены основные точки патогенетические механизмы развития динамической кишечной непроходимости у пациентов с термической травмой.

Патогенетическое обоснование применения олифена у пациентов с динамической кишечной непроходимостью и поли-органной недостаточностью при термической травме



В заключении необходимо отметить, что данные, подтверждающие высокую эффективность препарата олифена в комплексном лечении пациентов с термической травмой получены на достаточно большом количестве пациентов ($n=108$), клинически значимы (мощность – 0,45-0,70 в зависимости от степени принятой статистической значимости), получены с соблюдением требований доказательной медицины к рандомизированным, проспективным исследованиям и могут быть основанием для патогенетически обоснованного применения препарата в клинике при лечении ожоговой болезни.

ВЫВОДЫ

1. Динамическая кишечная непроходимость развивается у 49,5% пациентов с тяжелой термической травмой, клинические проявления которой являются составной частью синдрома полиорганной недостаточности.

2. Структурно-функциональной основой динамической кишечной непроходимости у пациентов с тяжелой термической травмой являются обратимые микроциркуляторные нарушения в стенке кишки, деструктивные изменения эпителиального пласта, нервного аппарата, инфильтрация и отечные изменения. Выраженное увеличение объемной доли гемокпилляров (на 47,1%) и снижение объемной доли лимфокапилляров (на 40,0%) приводит к нарушению дренажно-детоксикационной функции стенки кишечника.

3. Использование в комплексном интенсивном лечении пациентов с тяжелой термической травмой, осложненной динамической кишечной непроходимостью, олифена способствует нормализации гемо- и лимфо-микроциркуляции, уменьшает степень выраженности деструктивных и отечных изменений в стенке тонкой кишки, восстанавливает дренажно-детоксикационную, двигательную и эвакуаторную функцию кишечника.

4. Применение в комплексной интенсивной терапии олифена оказывает положительное влияние на системную гемодинамику и приводит к более быстрому устранению дефицита венозного возврата, увеличению индекса доставки кислорода к тканям и органам, уменьшению интенсивности анаэробного гликолиза, а также снижает продолжительность пребывания пациента на реанимационной койке (на 8,9%) со снижением летальности (на 6,9%).

5. Олифен в комплексном интенсивном лечении ожоговой болезни, вызывает снижение уровня эндотоксикоза, уменьшение активности цитолиза гепатоцитов, восстановление фильтрационной и концентрационной функции почек, способствует нормализации показателей гемостаза, при-

водит к уменьшению степени липопероксидации и как закономерный исход уменьшает степень выраженности органной недостаточности.

Практические рекомендации

1. В комплексе исследований у больных с тяжелой ожоговой травмой необходимо определять степень нарушения двигательной активности кишечника с помощью рентгеноконтрастного исследования, регистрации диспепсических расстройств и скорости продвижения, метки по желудочно-кишечному тракту.

2. Для своевременной диагностики критического нарушения системного кровообращения и полиорганной недостаточности у больных с термической травмой рекомендуется определять индекс доставки кислорода, пульсовой индекс работы левого желудочка и содержание лактата венозной крови.

3. Для уменьшения тяжести проявлений основных патогенетических факторов, развития динамической кишечной непроходимости в программу интенсивной терапии целесообразно включать антигипоксанта олифен.

4. Олифен рекомендуется применять в ранние сроки тяжелой термической травмы, после коррекции волевых расстройств в дозе 5 мг/кг в виде внутривенной инфузии на 5% растворе глюкозы в объеме 200-400 мл, 30-40 капель в минуту, продолжительность терапии не менее 7 суток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему / [Б.Р. Гельфанд и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 1996. – № 4. – С. 29-35.
2. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
3. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
4. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1994. – 512 с.
5. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
6. Алимов Г.А. Сосудистый эндотелий / Г.А. Алимов, В.В. Банин, И.И. Бобрик. – Киев: Здоров'я. – 1986. – 248 с.
7. Антонов А.А. Гемодинамика для клиницистов/ А.А. Антонов. – М: Аркомис-ПрофиТТ.-2004.-256 с.
8. Апоптоз нейтрофилов / А.Н. Маянский, Н.А. Маянский, М.И. Заславская, Н.М. Поздеев Н.М // Иммунология. – 1999. – № 6. – С.11-20.
9. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Триада-Х, 1998. - 496 с.
10. Аруин Л.И. Структурные особенности компенсаторно-приспособительных процессов в различных органах / Л.И. Аруин // Общая патология человека: в 2 т.: руководство / под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – Т. 2. – С. 233-291.
11. Асташенкова К.Ю. Экспресс-метод определения молочной кислоты в крови / К.Ю. Асташенкова // Лабораторное дело. – 1973. – №3. – С. 57.

12. Банин В.В. Механизмы образования отека стенки тонкой кишки при перитоните / В.В. Банин, Н.В. Сынова // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1, №3. – С. 46-52. (9)
13. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение / Е.К. Баранская // Consilium-medicum – 2000. – Т.2, № 7. – С. 287-292.
14. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. – 2-е изд. перераб. и доп. - М.: Медицина, 1988. – 525 с.
15. Баркаган З.С. Общие принципы исследования системы гемостаза и анализ новых методов выявления внутрисосудистого свертывания крови / З.С. Баркаган // Терапевтический архив. – 1989. – №5. – С. 104-110.
16. Богатова Н.П. Использование биологически активных пищевых добавок на основе природных минералов для детоксикации организма / Н.П. Богатова, Я.Б. Новоселов. – Новосибирск, 2000. – 240 с.
17. Белоусова Е.А. Патогенез и лечение воспалительных заболеваний кишечника: современные представления / Е.А. Белоусова // Врач. – 2000. – № 3. – С. 14-17.
18. Белоусова Е.А. Проблема резистентности к лечению при воспалительных заболеваниях кишечника, клинические аспекты и возможности прогнозирования / Е.А. Белоусова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии –2001. – Т.11, № 5. – С.51. – Прил. № 15.
19. Белушкина Н.Н. Молекулярные основы патологии апоптоза / Н.Н. Белушкина, С.Е. Северин // Архив патологии. – 2001. – Т. 63, № 1. – С. 51-60.
20. Беляков Н.А. Эндогенные интоксикации и лимфатическая система / Н.А. Беляков // Эфферентная терапия. – 1998. – № 2. – С. 11-16.
21. Бородин Ю.И. Лимфология как наука: некоторые итоги и перспективы / Ю.И. Бородин // Проблемы клинической и экспериментальной лимфологии: материалы междунар. конф. – Новосибирск, 1996. – С.31-42.

22. Бородин Ю.И. Регионарная гемолимфоциркуляция и ее место в реализации общей циркуляторной схемы организма / Ю.И. Бородин // Лимфология. Эксперимент, клиника: тр. ИКиЭл СО РАМН. – Новосибирск, 1995. – Т. 3. – С. 5-8.

23. Блэк Р. Патология септического шока / Р. Блэк // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: 9 Европ. конгр. анестезиологов, 2-7 окт. 1994 г, Иерусалим (Израиль). – 1995. – С.140-145.

24. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез / В.А. Воинов. – СПб.: Эскулап, 1999. – 250 с.

25. Вопросы медицинской статистики : учеб.-метод. пособие для студентов / под ред. С.Г. Резникова, В.Г. Лопушанского. – Омск: Изд-во ОГМА, 1988. – 132 с.

26. Врублевский О.П. Роль расчета с помощью ЭВМ ЛИИ в изучении динамики инфекционно-септических процессов / О.П. Врублевский, Н.Е. Иванова // Анестезиология и реаниматология. – 1985. – 5. – С.45-47.

27. Гальперин Ю.М. Парезы, параличи и функциональная непроходимость кишечника / Ю.М. Гальперин. – М: Медицина, 1975. – 287 с.

28. Гемодинамика и транспорт кислорода при септическом шоке / В.А. Гологорский, Б.Р. Гельфанд, В.Е. Багдатов и др. // Хирургический сепсис (клиника и лечение) : всесоюз. конф. – М., 1982. – С. 161-174.

29. Гистофизиология капилляров / В.И. Козлов, Е.П. Мельман, Е.М. Нейко, Б.В. Шутка. – СПб.: Наука, 1994. – 233 с.

30. Григорьев П.Я. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения : руководство / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко. – 3-е изд. – СПб.: СОТИС, 1997. – 520 с.

31. Грицман Н.Н. Определение диагностической информативности некоторых морфологических признаков / Н.Н. Грицман, И.С. Ласкавый // Вопросы ревматологии. – 1975. – № 4. – С.12-16.

32. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л., 1973. – 186 с.
33. Детоксикация в комплексной интенсивной терапии больных с ПОН / В.Е. Марусанов, В.А. Михайлович, В.В. Петраш и др. // Вестник хирургии -1991. – № 4. – С. 104-109.
34. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н.Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.
35. Ерюхин И.А. Эндотоксикоз в хирургической клинике / Б.В. Шашков, И.А. Ерюхин. – СПб.: Logos, 1995. – 303 с.
36. Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость: руководство для врачей / И.А. Ерюхин В.П. Петров, М.Д. Ханевич. – СПб.: Изд-во ПИТЕР, 1999. – 443 с.
37. Жданов Д.А. Сравнительное электронномикроскопическое исследование строения стенок кровеносных и лимфатических капилляров / Д.А. Жданов, В.А. Шахламов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1964. – Т. 47, №10. – С.13-18.
38. Журавлева Т.Б. Введение в количественную гистохимию ферментов / Т.Б. Журавлева, Р.А. Прочуханов. – М.: Медицина, 1978. – 245 с.
39. Заварзин П.И. Эндоскопия желудочно-кишечного тракта. / П.И. Заварзин - Омск: Омский диагност. центр, 1998. – 110 с.
40. Заварзин П.И. Эндоскопия: диагностика, морфология, лечение : метод. рекомендации / П.И. Заварзин, В.Ф. Павловский. – Омск, 1993. – 120 с.
41. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2001 году // Сборник статистических материалов. – 2002. М.: ФГУП Медсервис. – С.189-190.

42. Звягин А.А. Интенсивная терапия сепсиса и тяжелой анаэробной неклостридиальной инфекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Звягин. – М., 1992. – 51 с.
43. Зербино Д.Д. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови / Д.Д. Зербино, Л.Л. Лукасевич. – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
44. Зиновьев А.С. Хроническое воспаление слизистых оболочек: интеграция иммунитета и регенерации / А.С. Зиновьев, А.В. Кононов // Архив патологии. – 1997. – Т. 59, № 3. – С. 18-24.
45. Златкина А.Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения / А.Р. Златкина. – М.: Медицина, 1994. – 336 с.
46. Иммуногистологическое изучение слизистой оболочки желудка человека в норме и при хроническом гастрите / К.К. Пугачев, Т.А. Белоус, И.Б. Шимбирева и др. // Архив патологии. – 1987. – Т.49, № 4. – С. 14-19.
47. Карваял Х.Ф. Ожоги у детей : пер. с англ. / Х.Ф. Карваял, Д.Х. Паркс. – М.: Медицина, 1990. – 510 с.
48. Кишечный диализ и энтеросорбция / А.Х. Умеров, М.А. Кацадзе, А.Г. Мирошниченко, Л.О. Соломенникова // Эфферентная терапия. – 1996. – №. 2. – С. 11-15.
49. Копьева Т.Н. Определение диагностической информативности неспецифических морфологических признаков / Т.Н. Копьева, Л.В. Кактурский // Архив патологии. – 1976. – № 12. – С. 60-63.
50. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высш. шк., 1980. – 293 с.
51. Левитан М.Х. Неспецифические колиты / М.Х. Левитан, В.Д. Федоров, Л.Л. Капуллер. – М.: Медицина, 1980. – 280 с.
52. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М.: Мир, 1969. – 645 с.
53. Лимфокоррекция в клинической практике с позиций концепции многоуровневой лимфодетоксикации / Ю.И. Бородин, М.С. Лобарский, А.А. Смагин и др. // Бюллетень СО РАМН. – 1999. – №2. – С.8-12.

54. Логинов А.С. Болезни кишечника: руководство для врачей / А.С. Логинов, А.И. Парфенов. – М.: Медицина, 2000. – 632 с.
55. Логинов А.С. Иммунная система и болезни органов пищеварения / А.С. Логинов, Т.М. Царегородцева, М.М. Зотина. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
56. Марино П.Л. Интенсивная терапия : пер. с англ., доп. / П.Л. Марино; гл. ред. А.И. Мартынов. – М.: ГЭОТАР-мед, 1998. – 639 с.
57. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия / Н.В. Медуницын // Иммунология. – 1999. – № 5. – С. 5-9.
58. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем = МКБ-10: десятый пересмотр: пер. с англ. – М.: Медицина, 1995. – Т.1 (Ч. 1.). – 698 с.
59. Микролимфология / В.В. Куприянов, Ю.И. Бородин, Я.Л. Караганов, Ю.Е. Выренков. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.
60. Мягкова Л. Патология печени при желудочно-кишечных заболеваниях / Л. Мягкова, Г. Григорьева, О. Скланская // Врач. – 1999. - № 5. – С. 25–26.
61. Новикова Р.И. Инфекция в отделении реанимации и интенсивной терапии / Р.И. Новикова, В.П. Шано, А.В. Логвиненко // Материалы IV Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. – М., 1994. – С. 83-84.
62. Новые методы лабораторной диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома): методические рекомендации / З.С. Баркаган, В.А. Макаров, В.Г. Лычев и др. - М., 1989. – 23 с.
63. Оболенский С.В. Лабораторная диагностика интоксикаций в практике интенсивной терапии : учебное пособие / С.В. Оболенский, М.Я. Малахова. – СПб., 1991.
64. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях / М.А. Пальцев // Архив патологии. – 1996. – № 6. – С. 3-7. (63)

65. Парамонов Б.А. Ожоги : руководство для врачей / Б.А. Парамонов, Я.О. Порембский, В.Г. Яблонский. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 488 с.
66. ПОЛ в генезе эндотоксикоза при остром разлитом перитоните и возможности его коррекции гемосорбцией / И.А. Ерюхин, В.Я. Белый, М.Д. Ханевич и др. // Вестник хирургии. – 1987. – №10. – С. 104-109.
67. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении / М.П. Потапнев // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 34-40.
68. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 305 с.
69. Робинсон М.В. Апоптоз и цитокины / М.В. Робинсон, В.А. Труфякин // Успехи современной биологии. – 1999. – Т. 119, № 4. – С. 359-367.
70. Роль ЛИИ в оценке тяжести эндотоксикоза при сепсисе / А.С. Владыка, Н.П. Юзнак, О.В. Борозенко и др. // Клиническая хирургия. – 1987. – № 1. – С.65.
71. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний / Г.А. Ребров. – М.: Медицина, 1988. – 287 с.
72. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний / Г.А. Ребров. – М.: Медицина, 1994. – 368 с.
73. Серов В.В. Воспаление : руководство для врачей / В.В. Серов, В.С. Пауков. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
74. Симбирцев С.Л. Патофизиологические аспекты эндогенной интоксикации / С.Л. Симбирцев, Н.А. Беляков // Эндогенные интоксикации : тез. междунар. симпоз. – СПб., 1994. – С. 5-9.
75. Синдром полиорганной недостаточности при хирургическом сепсисе / В.А. Гологорский, Б.Р. Гельфанд, В.Е. Багдатьяев, Е.Н. Топазова // Хирургический сепсис (клиника и лечение) : всесоюз. конф. – М., 1982. – С. 158-159.
76. Социально значимые заболевания населения России в 2002 году // Статистические материалы: – М., 2003. – С. 83-84.

77. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения: приказ М-ва здравоохранения РФ от 17.04.98г. № 125 // Практикующий врач. – 1998. – № 13, вып. 2. – С. 2-13.

78. Существует ли полная ремиссия при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) / Е.А. Белоусова, Т.С. Мишуровская, Н.В. Никитина, Л.И. Винницкий, К.К. Пугачев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – Т.10, № 5. – С.51. – Прил. №11.

79. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины : пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – 3-е изд. – М.: Медиа-Сфера, 2004. – 352 с.

80. Хаитов Р.М. Иммунная система желудочно-кишечного тракта в норме и патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С.4-7.

81. Характеристика стадий эндогенной интоксикации / В.Е. Марусанов, В.А. Михайлович, И.А. Доманская, С.Л. Гуло // Эфферентная терапия. – 1995. – Т.1, № 2. – С. 26-30.

82. Чернух А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. – М: Медицина, 1975. – 455 с.

83. Шархун О.О. Морфологические эквиваленты синдрома раздраженной толстой кишки (биопсийное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.О. Шархун. – Омск, 1998. – 24 с.

84. Шевченко Ю.Л. Гипоксия: профилактика, лечение и особенности мониторинга у больных при операциях на открытом сердце / Ю.Л. Шевченко, Л.А. Новиков // Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. – СПб, ЭЛБИ-СПб, 2000. – С. 216-235.

85. Щербаков И.Т. Патоморфология слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при острых бактериальных, вирусной кишечной инфекциях и хронических колитах (экспериментальное и клиническое исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.Т. Щербаков. – М., 1995. – 44 с.

86. Эндотоксикоз как проблема клинической хирургии / И.А. Ерюхин, О.С. Насонкин, Б.В. Шашков и др. // Вестник хирургии. – 1989. – №3. – С.3-7.
87. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России./ Ежегодный сборник. – М: Медицина 2003. – С.229-230.
88. Эфферентная терапия / под ред. А.Л. Костюченко. – СПб.: Фолиант, 2000. – 432 с.
89. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 17-24.
90. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы / А.А. Ярилин // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 16-20.
91. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
92. Acute gastric disease after cutaneous thermal injury / A. I Czaja, J. C. Mc Alhan., W. A. Andes et al. // J. Arch. Surg. – 1975 –Vol. 110. – P. 600—606
93. A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma: Global oxygen transport indices versus organspecific gastric mucosal pH / R.R. Ivatury, R.S. Simon, S. Islam et al. // J. Amer. Coll. Surg. – 1996. – Vol. 183. – P. 145-154.
94. Assessment of gastric blood flow with laser Doppler flowmetry / H. Ahn, J Lindhagen, G.E. Nilsson et al // Scand. J. Gastroenterology. – 1986. – Vol. 21. – P. 863-870.
95. Association between gastric intramucosal pi I and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin and tumor necrosis factor alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass / L.W. Anderssen, L. Landow, L. Back et al. // Crit. Care Med. – 1993. – Vol. 21. – P. 210-217.
96. Barns J. Predicting outcome after cardiac surgery: comparison of global

haemodynamic and tonometric variables / J. Barns, M. Mariani, A. Groen-eved / *BJA: Brit. J Anaesth.* – 1999. – Vol. 41. – P. 33-37.

97. Bergfolsky E.H. Determination of tissue O₂ tensions by hollow visceral tonometers: effect of breathing enriched O₂ mixtures E.H. Bergfolsky // *J. Clin. Invest.* – 1964. – Vol. 43. – P. 193-200.

98. Bjarnason I. Intestinal permeability: an overview / J. Bjarnason, A. Macferson, D. Hollander // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 108. – P. 1566-1581.

99. Bjorck M. Early detection of major complications after abdominal aortic surgery: predictive value of sigmoid colon and gastric intramucosal pH monitoring / M. Bjorck, B. Hedberg // *Brit. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P. 25-30.

100. Bochlen H.G. Intestinal tissue pO₂ and microvascular responses during glucose exposure / H.G. Bochlen // *Amer. J. Physiol.* – 1980. – Vol. 238. – P. 164-171.

101. Boda D. Gastrotonometry. An aid to the control of ventilation during artificial respiration / D. Boda, L. Muranyi // *Lancet.* – 1959. – Vol. 273. – P. 181-182.

102. Bone R.C. Сепсис и септический шок / R.C. Bone // *Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии : 9 Европ. конгр. анестезиологов, 2-7 окт. 1994 г., Иерусалим (Израиль).* – 1995. – С.125-139.

103. Boyle N.H. Scanning laser Doppler flowmetry and intraluminal recirculating gas tonometry in the assessment of gastric and jejunal perfusion during oeso-phageal resection / N.H. Boyle, A. Pearce, D. Hunter // *Brit. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85, № 10. – P. 1407-1411.

104. Burn epidemiology: Focus on youngsters and the aged / I. Feller, C.A. Jones, M.H. James // *J. Burn Care Rehabil/* – 1982. – Vol. 285, №3.

105. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury / B.C. White, J.M. Sullivan, D.J. DeGracia et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2000. – V.179, №1-2. – P. 1-33.

106. Brinkmann A. Does gastric juice influence tonometric Pco₂ meas-

measured by automated air tonometry / A. Brinkmann, P. Radermacher // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol 163. – P. 1150-1152.

107. Brinkmann A. Monitoring of hepato-splannchnic region in the critically ill patient / A. Brinkmann, I. Calsia, P. Radermacher // *Intens. Care Med.* – 1998. – Vol. 24. – P. 542-526.

108. Cines D.B. et al., 1998 В кн. Эндотелиальные дисфункции. – 2003.(103)*

109. Curling's ulcer in childhood: Review of the literature and report of five cases / *D. J. Abramson* // *J. Surgery* – 1964. Vol. 51. P. 321—336.

110. Cohnheim J. Local disturbance of the circulation, in Cohnheim J. – *Lectures on General Pathology*. London, New Sydenham Society, 1889 – 109-171.

111. Creteur J. A dobutamine test can disclose hypoperfusion in septic shock / J. Creteur, D. De Backer // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160, №3. – P. 839-845.

112. Dawson A.M. Small bowel tonometry; assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man / A.M. Dawson // *Nature*. – 1965. – Vol. 206. – P. 943-944.

113. De Marco. Red blood cell transfusion does not increased oxygen consumption in critically ill septic patients / J. Constantino, J. Femandes, Nelson Akamine, V.C. Femanado // *J. Crit. Care.* – Vol. 5, № 6. – P. 362-367.

114. Deitch E.A. Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy / E.A. Deitch // *Ann. Surg.* – 1992. – Vol. 216. – P. 117-124.

115. Deitch E.A. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure / E.A. Deitch // *Arch. Surg.* – 1990. – Vol. 125. – P. 403-404.

116. Early changes in the depth of burns / L.R. Hitlshaw // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1968. – P. 150, 548.

117. Edwards I.D. Practical application of oxygen transport principles / I.D. Edwards // *Crit. care med.* – 1990. – V.18. – P.45-48.
118. Effect of ranitidine on gastric intramucosal pH in critically ill patients / X. Calvet, F. Biagiocchi, M. Duarte et al. // *Intens. Care Med.* – 1998. – Vol. 43. – P. 738-742.
119. Evans W.E. Effect of enterectomy in endotoxine shock / W.E. Evans, J.C. Darin // *Surgery.* – 1966. – Vol. 66. – P. 1026-1029.
120. Failure of splanchnic resuscitation in the acutely injured trauma patient correlates with multiple organ system failure and length of stay in ICU / P.C. Kirton, J. Windsor, R. Wedderburn et al. // *Chest.* – 1998. – Vol.113. – P. 1064-1069.
121. Feddian-Green R.G. Back-diffusion of O₂ and its influence on the intramural p_i I in gastric mucosa / R.G. Feddian-Green, G. Pittenger // *J. Surg. Res.* – 1982. – Vol. 33. – P. 39-48.
122. Feddian-Green R.G. Gastric intramucosal pH, tissue oxygenation and acid-base balance / R.G. Feddian-Green // *BJA: Brit. J. Anaesth.* – 1995. – Vol. 74. – P. 591-606.
123. Fine J. Current status of the problem of traumatic shock / J. Fine // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1965. – Vol. 120. – P. 537-544.
124. Fine J. Transmural migration of intestinal bacteria / J. Fine, G.V. Schewenberg // *New Engl. J. Med.* – 1950. – Vol. 242. – P. 747-775.
125. Gastric intramucosal pH and intraluminal pCO₂ during weaning from mechanical ventilation / F.G. Shurtado, M. Beron, W. Olivera et al. // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29, № 1. – P. 70-76.
126. Gastric acid secretion and acute gastro duodenal disease after burns / A. J. Czaja, B. A. Pruitt, J. C. McAlhany // *Jr. Arch. Surg.* – 1976. – Vol. 111. P. 243–245.
127. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patient / G. Gutierrez, P. Palisas, G. Doglio et al. // *Lancet.* – 1992. – Vol. 339. – P. 195-199.

128. Gutierrez G. Gastrointestinal tonometry: a monitor of regional dysoxia / G. Gutierrez, S.D. Brawn // *New Horizons*. – 1996. – Vol. 4. – P. 413-419.
129. Influence of different volume therapy regimens on regulators of circulation in the critically ill / J. Boldt, M. Mueller, T. Menges et al. // *BJA: Brit. J. of Anaesth.* – 1996. – Vol. 77. – P. 480-487.
130. Jackson D.M. The diagnosis of the depth of burning / D.M. Jackson // *Br. J. Surg.* – 1953. – P. 40, 588.
131. Jacob S.M. Assessment of the adequacy of systemic and regional perfusion after cardiac surgery / S.M. Jacob, E. Ruokonen, J. Takala // *Brit. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 84, № 5. – P. 571-577.
132. Jodal M Plasma skimming in the intestinal tract / M. Jodal, O. Lundgren // *Acta Physiol. Scand.* – 1970. – Vol. 80. – P. 50-60. (127)
133. Joly Luc-Marie. Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock / Joly Luc-Marie, M. Mechran // *AJRCCM*. – 1999. – Vol.160, №6. – P. 1983-1986.
134. Kinney I. M. The metabolic response to injury and infection / J.M. Kinney, P. Fetig // *Endocrinology* / ed. L.J. DeGroot. – New York: Grune & Stratton, 1979. – V.3. – P. 1963-1986.
135. Kivilaakso E. Gastric mucosal acid-base balance / E. Kivilaakso, T. Kiviluoto, H. Mustonen // *J. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 732. – P. 63-68.
136. Kivisaari J. Use of silastic tube and capillary sampling technique in the measurement of tissue pO_2 and pCO_2 / J. Kivisaari, J. Niinikoski // *Amer. J. Surg.* – 1973. – Vol. 125. – P. 623-627.
137. Kolkman J.J. Effect of ranitidine on basal and bicarbonate enhanced intragastric P_{CO_2} : A tonometric study / J.J. Kolkman, A.B.J. Groeneveld, S.M. Meuwissen // *Gut*. – 1994. – Vol. 35. – P. 737-741.
138. Kolkman J.J. Gastrointestinal luminal tonometry: an update on physiology, methodology and clinical applications / J.J. Kolkman, J.A. Otte, A.B.J. Groeneveld // *BJA: Brit. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 84. – P. 74-86.

139. Kolkman J.J. Increased gastric pCO₂ during exercise is indicative of gastric ischemia: a tonometric study / J.J. Kolkman, A.B.J. Groeneveld // *Gut*. – 1999. – Vol. 44. – P. 163-167.
140. Kowal-Vern A. Ischemic necrotic bowel disease in thermal injury / A. Kowal-Vern, V. McGill, R.L. Gamelly // *Arch surg.* – 1997. – Vol. 132. – P. 440-443.
141. Kristian T. Calcium in ischemic cell death / T. Kristian B.K. Siesjo // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29, N3. – P.705-718.
142. Kuchenreuther S. The Eriander Mi-crolightguide Photometer: A new concept for monitoring intracapillary oxygen supply of tissue—first results and a review of the physiological basis / S. Kuchenreuther, J. Adier, M. Georgieff // *J. Clin. Monit.* – 1996. – Vol. 12. – P. 211-224.
143. LY1883 preserves mesenteric perfusion in porcine endotoxic shock / S.M. Cohn, M.P. Fine, P.C. Lee et al. // *J. Surg. Res.* – Vol. 49. – P. 37-44.
144. Mallinder P.A. A comparison of opiate and epidural induced alterations in splanchnic blood flow using intra-operative gastric tonometry / P.A. Mallinder // *Anaesthesia*. – 2000. – Vol. 10. – P. 659-665.
145. Marshall J.C. The gastrointestinal tract. The «drained abscess» of multiple organ failure / J.C. Marshall, J.L. Meacins // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 218. – P. 111-119.
146. McNeill J.R. Intestinal vaso-constriction after hemorrhage: Roles of vasopressine and angiotensine / J.R. McNeill, B.D. Stark, C.V. Greenway // *Amer. J. Physiol.* – 1970. – Vol. 219. – P. 1342-1347.
147. Meakins J.L. The GI-tract: the motor of multiple organ failure / J.L. Meakins, J.G. Marshal // *Arch. Surg.* – 1986. –Vol.121. – P.197-201.
148. Moritz A.R. Studies of thermal injury: The relative importance of time and surface temperature in the causation of cutaneous burns / A.R. Moritz, F.C. Henrique Jr. // *Am. J. Pathol.* – 1947. – Vol. 23 – P. 695.

149. Morrison D.C. Endotoxine and disease mechanisms / D.C. Morrison, I.L. Ryan // *Ann. Rev. Med.* – 1987. – Vol. 38. – P.417-432.
150. Nathens A.B. Sepsis, SIRS, and MODS: what's in a name? / A.B. Nathens, J.C. Marshall // *World J. Surg.* – 1996. – Vol.20, №4. – P.386-391.
151. Order S. E., Moncrief J. A. *The Burn Wound.* Charles C. Thomas, Publ. sher, Springfield, III., 1965.
152. Pastinjury shock and early bacteremia. A lethel combination / F.A. Moore, E.E. Moore, R.S. Poggetti, R.A. Read // *Arch. Surg.* – 1992. – Vol.127. – P.893-897.
153. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia / D.P. Nelson, R.W. Samsel, L.D. Wood, P.T. Schumacker // *J. Appl. Physiol.* – 1988. – Vol. 64. – P. 2410-2419.
154. Pathophysiology of the thermal burns. Microvascular pathophysiology of burned tissue. Part 1 / R.I. Branemark, U. Breine, M. Ioshi M. et al. // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1968. – Vol. 150. – P. 474.
155. pH-tonometry des Magens – Simvolle Ergänzung des heutigen perioperativen und intensivmedizinischen Methodenrper-toire? / A. Brinkmann, P. Radermacher, N. Vogt, C. Wolf // *Act. Errahr. Med.* – 1998. – Vol. 23. – P. 72-77.
156. Resuscita-tion of critically ill patients based on the results of gastric tonormctry: A prospective, randomized, controlled trial / C.D. Gomersall, G.M Joint, R.C. Freebairn et al. // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, №3. – P. 607-614.
157. Russel J.A. Gastric tonometry : does it work? / J.A. Russel // *Intens. Care Med.* – 1997. – Vol. 23. – P. 3-6.
158. Schilchitig R. Tissue-arterial P_{C02} difference is a better marker of ischemia than intramural pH or arterial pH-pH_i difference / R. Schilchitig, N. Mehta, T.J. Gayowski // *J. Crit. Care.* – 1996. – Vol. 11. – P. 51-56.

159. Sevitt S. Inflammatory changes in burned skin: Reversible and irreversible effects and their pathogenesis / S. Sevitt. – Burns, Pathology, and Therapeutic Implications. London, Butterworth & Co., 1957.
160. Sodium bicarbonate administration affects the diagnostic accuracy of gastrointestinal tonometry in acute mesenteric ischemia / E. Benjamine, E. Polokoff, J.M. Opoello, F.B. Lebowitz // Crit. Care Med. – 1992. – Vol. 20. – P. 1181-1183.
161. The influence of controlled hypotension on splanchnic mucosal perfusion using gastric tonometry in patients undergoing resection of meningioma / C. Pakulski, R. Nowicki, P. Kovaiczuk et al. // Med. Sci. Monit. – 2002. – Vol. 8, №1. – P. 28-30.
162. Use of a gut protection protocol in a multidisciplinary intensive care unit — a randomized controlled trial / S. Atkinson, N. Maynard, R. Crover et al. // Intens. Care Med. – 1995. – Vol-21, Suppi 1. – P. S 85.
163. Uusaro A. Estimation of splanchnic blood flow by tick principle in man and problems in the use of IGG / A. Uusaro, E. Ruokonen, J. Takala // Cardiovasc. Res. – 1995. – Vol. 30. – P. 106-112.
164. Validation of tonometric measurements of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs / J.B. Antonsson, C.C. Boyle, K.L. Kruithoff et al. // Amer. J. Physiol. – 1990. – Vol. 259. – P. 519-523.
165. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willats S. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996; 22: 707-710.
166. Vincent J.L., de Mendonza A., Cantraine F. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicentric, prospective study. Crit. Care Med. 1998; 26: 1793-1800.
167. Volume expansion using pentastarch does not change gastric-arterial CO² gradient or the gastric intramucosal pH in patient who have sepsis

syndrome / D.M. Forrest. F. Biagiorri, D.R. Chittock et al // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 2254-2258.