

На правах рукописи

Глущенко Андрей Викторович

**ДИНАМИЧЕСКАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ
ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ
И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ОЛИФЕНОМ**

14.00.37 - анестезиология и реаниматология
14.00.16 – патологическая физиология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Екатеринбург - 2005

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего, профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Научные руководители:

доктор медицинских наук профессор

доктор медицинских наук профессор

Лукач

Валерий Николаевич
Семченко

Валерий Васильевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук профессор

доктор медицинских наук профессор

Лидерман

Илья Наумович

Кривохижина

Людмила Владимировна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Изучение патогенеза ожоговой болезни обусловлено широким распространением данной патологии. В Российской Федерации в 2001 году зарегистрировано 434279, в 2002 году – 421709 случаев термической травмы. На 100000 населения было зарегистрировано соответственно 302,1 и 294,2 случаев термической травмы. Некоторое снижение случаев термической травмы в Российской Федерации объясняется уменьшением объемов производства, так как основным поставщиком случаев термической травмы являются именно производственные аварии (Б. А. Парамонов 2000).

В 1998 году летальность среди обожженных в России составила 2,1%, а к 1999 году она возросла до 3,3%. По данным российского ожогового центра в 2000 году из 139 000 пострадавших от ожогов, погибли 4500. В Омской области ежегодно за медицинской помощью обращаются 3000 пострадавших от ожогов, до 1500 тысяч человек требуют специализированного лечения, а 260 человек специализированного лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, летальность составляет 4,5%.

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, генерализованные осложнения ожоговой болезни (сепсис, пневмония, полиорганная недостаточность) по-прежнему занимают ведущее место в структуре летальности обожженных (Х.Ф. Карвалял 1990). В связи с этим особое значение приобретает совершенствование методов ранней диагностики и лечения динамической кишечной непроходимости у больных с термической травмой (Б. А. Парамонов 2000, Х.Ф. Карвалял 1990).

Важнейшей проблемой в лечении пациентов с тяжелой термической травмой является динамическая кишечная непроходимость на фоне полиорганной недостаточности. В результате развития кишечной непроходимости нарушается дезинтоксикационная и барьерная функции кишечной стенки, вследствие чего кишечник становится источником токсинов, что еще больше усиливает проявления синдрома эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности (Кузин М.И., Костюченко Б.М., 1999).

В связи с выше изложенным, представляется актуальным изучение патогенеза динамической кишечной непроходимости и поиск средств эффективного воздействия на основные патогенетические механизмы развития послеожоговых осложнений. Перспективным в этом направлении является патогенетическое обоснование использования в схеме интенсивного лечения пациентов с термической травмой препаратов обладающих антигипоксическими свойствами (Б.А. Парамонов, 2000).

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. Выявить структурно-функциональные изменения тонкой кишки у пациентов с тяжелой термической травмой, осложненной динамической непроходимостью.
3. Изучить закономерности изменения гемодинамики и системы доставки кислорода, механизмы развития эндотоксикоза и гемостазиологических нарушений, процессов липопероксидации у пациентов с тяжелой термической травмой осложненной динамической кишечной непроходимостью.
4. Оценить эффективность включения антигипоксанта олифен в комплексное интенсивное лечение больных с термической травмой, осложненной динамической непроходимостью.

Научная новизна исследования.

Выявлено, что развитие динамической кишечной непроходимости сопряжено со степенью нарушения двигательной активности кишечника, расстройствами гемодинамики, системы доставки кислорода, степенью выраженности эндотоксикоза, гемостазиологическими нарушениями, процессами липопероксидации.

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

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

Доказано, 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 и почечной недостаточности, восстановить систему гемостаза с уменьшением процессов липопероксидации.

Практическая значимость исследования.

Изучение ведущих патогенетических факторов динамической кишечной непроходимости и выявление корреляционной зависимости с выра-

женностью структурно-метаболических изменений, двигательной активностью кишечника и проявлениями полиорганной дисфункции, позволит своевременно прогнозировать и предотвращать развитие тяжелых необратимых осложнений у больных с термической травмой.

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, уменьшению степени выраженности печеночной и почечной недостаточности, циркуляторной недостаточности, восстановлению баланса прооксидантной и антиоксидантной систем организма и снижению летальности.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены: Научно-практическая конференция «Вопросы организации оказания неотложной медицинской помощи в условиях крупного промышленного центра» Омск -1996. Пятая региональная научно-практическая конференция «Проблемы экологии и здоровья матери». Омск- 1998. Седьмая всероссийская научно-практическая конференция по проблеме термических поражений. – Челябинск- 1999. 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, 2 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 168 источников, из них отечественных 63 и 105 зарубежных. Автор благодарит 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

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

I. МАТЕРИАЛИ МЕТОДЫ

2.1. Материал исследования

Ретроспективный анализ ($n=280$) посвящен изучению закономерностей развития динамической непроходимости кишечника у пациентов с тяжелой термической травмой, проходивших лечение в ожоговом отделении МУЗ ГКБСМП №1 г. Омска за 1999-2002 г.г. Диагноз непроходимости устанавливался на основании совокупности данных клинического, рентгенологического и эндоскопического исследований. Среди обследованных пациентов женщин было 33,3%, а мужчин – 66,7% (Хи-квдрат – 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 отделении пациенты провели в среднем $28,1 \pm 12,4$ койко-дней. Индекс «ФРАНКА» в группе без использования олифена соответствовал $68,6 \pm 4,8$, в группе в которой использовался олифен – $68,3 \pm 6,6$ ($p > 0,05$, критерий Колмогорова-Смирнова).

Целью проспективного анализа ($n=198$) было определение эффективности включения в комплексное лечение пациентов с термической травмой препарата олифена, 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, которым олифен не назначался, а в группу II ($n=54$) – пациенты, в комплексном лечении которых препарат использовался. Наблюдение проводилось в течение 10 суток после начала лечения.

2.2. Методы исследования

В исследовании была проведена комплексная сравнительная оценка общего состояния пациентов, электрофизиологических, биохимических и морфологических показателей, отражающих структурно-функциональное состояние кишечника и основных систем жизнеобеспечения пациентов группы I и II.

Тяжесть состояния больных. Для оценки тяжести состояния больных и эффективности олифена использовали шкалу объективной оценки тяжести состояния APACHE II (Marino P.L., 1998).

Функциональное состояние центральной нервной системы определяли по шкале Глазго (Marino P.L., 1998).

Оценка состояния гемодинамики и функции дыхательной системы. Минутный объем сердца определяли с помощью реоплтизографа РПГ-2-02 (Россия). Ударный объем сердца вычислялся по формуле Кубичека. Производные показатели гемодинамики рассчитывались по общепринятым формулам (Marino P.L., 1998).

С помощью прибора «ABL-3» (Дания) определяли основные показатели газового состава крови (p_{iO_2} , p_{iO_2} , p_{iCO_2} , S_aO_2 , S_vO_2). Концентрация гемоглобина оценивалась с помощью оксигеметра «OSM-1,3» (Дания). Кровь для исследований забирали из лучевой и бедренной артерии.

Для оценки состояния центральной гемодинамики, работы сердца и системы транспорта кислорода использовали такие показатели как систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление (АД сист., АД диаст., САД, мм. рт. ст.), объем циркулирующей крови (ОЦК, л.), минутный объем кровотока (МОК, л.), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$), частота сердечных сокращений (ЧСС, мин^{-1}), сердечный индекс (СИ, $\text{л}/\text{мин} \times \text{м}^2$), ударный индекс (УИ, $\text{мл}/\text{м}^2$), ударный объем (УО, мл.), центральное венозное давление (ЦВД, см. вод. ст.), прогностический индекс работы левого желудочка (ПИРЛЖ, $\text{г} \times \text{м}/\text{м}^2$), насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (S_aO_2 , %), содержание кислорода в артериальной (S_aO_2 , $\text{мл}/100$ мл) и венозной (S_vO_2 , $\text{мл}/100$ мл) крови, а также индекс доставки $iDO_2 = \text{СИ} \times (1,34 \times \text{НВ} / 10 \times \text{SpO}_2 / 100 + \text{PaO}_2 \times 0,0031) \times 10$. ($\text{мл}/\text{мин} \cdot \text{м}^2$) (Marino P.L., 1998., Антонов А.А. 2004).

Уровень нарушения кровообращения и тканевой гипоксии определялся по концентрации в крови молочной кислоты (ммоль/л) (Асташенкова К.Ю., 1973).

Система гемостаза. Определяли: время свертывания по Ли-Уайту (сек); содержание тромбоцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$); протромбиновый индекс (%); активированное частичное тромбопластиновое время (сек); фибриноген (г/л); (Баркаган З.С., 1988, 1989; Баркаган З.С. и др., 1989).

Функциональное состояние печени оценивали по следующим показателям: содержание общего белка сыворотки крови (рефрактометрический метод), содержание альбумина, содержание билирубина крови, по уровню активности аспарат-аминотрансферазы (АсАТ) и аланин-аминотрансферазы (АлАТ) (спектрофотометрический метод), тимоловой и сулемовой пробы, а почек – по концентрации в плазме крови мочевины и креатинина (ммоль/л), ионов калия, натрия и хлора (ммоль/л) (метод плазменной фотометрии) (Marino P.L., 1998).

Степень выраженности эндотоксикоза оценивалась по совокупности клинических и лабораторных тестов: сознание, кожные покровы, тем-

пература тела, частота сердечных сокращений (мин⁻¹), САД (мм. рт. ст.), ЭКГ, ЧД (мин⁻¹), активности перисгальтики кишечника, лейкоцитозу, лейкоцитарному индексу интоксикации (ус. Ед.), содержанию гемоглобина (г/л), содержанию билирубина (ммоль/л), содержанию креатинина (ммоль/л), содержанию мочевины (ммоль/л), уровню ВСММ (ус. Ед.) (Врублевский О.П., Иванова Н.Е., 1985; Владыка А.С. и др., 1987; Оболенский С.В., Малахова М.Я., 1991; Ерюхин И.А., Пашков Б.В., 1995; Марусанов В.Е. и др., 1995; Костюченко А.Л., 2000).

Состояние про- и антиоксидантной систем организма оценивали с помощью хемилюминесцентного анализа процессы липопероксидации и антиокислительную активность крови (Гавриленко Г.А. и др., 1999). Определялась индуцированная хемилюминесценция (мВ) и глутатионпероксидаза в венозной крови (мг НВ/мин).

Двигательная активность кишечника. Применяли метод «меток», серийной рентгенографии, регистрировали характер стула, диспепсические расстройства (Гальперин Ю.М. 1975).

Методы морфологических исследований. Биопсийный материал получали при проведении диагностических и лечебных фиброгастродуоденоскопий. Материал слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки пациентов группы I (без олифена, n=10) и II (олифен, n=15) с динамической кишечной непроходимостью фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4). В качестве контроля служили биоптаты пациентов без динамической кишечной непроходимости (n=5). Для светооптического исследования материал обезживали в этаноле возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином с последующим изучением на световом микроскопе при увеличении до 900 раз. Для электронной микроскопии материал после дополнительного контрастирования в 1% растворе четырехокиси осмия (60 мин при +4°C) и обезживания заключали в эпон-аралдитную смесь. Ультратонкие препараты готовили на ультрамикротоме УМТП-4, ЛКВ. Последующий просмотр и фотографирование препаратов осуществляли с помощью электронного микроскопа "Hitachi-600H". (Япония)

В слизистой оболочке подсчитывали объемную плотность кровеносных сосудов микроциркуляторного русла, лимфатических сосудов и интерстициальных пространств, определяли численную 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, 1994).

Оценка степени органической дисфункции: использовалась шкала бальной оценки SOFA. (Марино П.Л. 1998)

Статистический анализ. Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ

“STATISTICA-5” (Боровиков В., 2001; Реброва О.Ю., 2001) и EXCEL согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных.

На первом этапе анализа полученных количественных данных определяли основные статистические характеристики изучаемых параметров. Затем проводили тест на нормальность распределения (критерии Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors, Shapiro-Wilk W-test).

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. 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. 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). $Q = 1/2 (Q_1 - Me) + (Me - Q_2)$, где Q_1 – верхний квартиль, Q_2 – нижний квартиль. В интервале $Me \pm Q$ лежит половина всех вариантов (Урбах В.Ю., 1963; Гланц С.П., 1998).

Все эксперименты и исследования выполнены на базе МУЗ городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Омска, 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).

II. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

2.1. Клинико-лабораторная характеристика 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 показателям, характеризующим работу сердца, систему доставки кислорода (табл. 1), общее состояние пациентов, тяжести органной дисфункции, содержание белка в плазме крови, активности АсАТ, уровню лейкоцитарного индекса, концентрации ВСММ, концентрации плазменного лактата, перекисному окислению липидов и времени прохождения метки через желудочно-кишечный тракт (табл. 2).

Направленность изменений вышеперечисленных показателей свидетельствовала об улучшении общего состояния пациентов группы II и нормализации функции соответствующих органов. Наибольшие различия были найдены по показателям, характеризующим степень эндотоксикоза, уровень липопероксидации, а также функциональное состояние печени и моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта (табл. 1).

Таблица 1

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

Показатели	Критерии MANOVA и степень значимости различий $df_1=6, df_2=65$		
	Wilks' Lambda	Rao's R	p
САД, мм. рт. ст.	0,536	9,390	< 0,001*
АД сист. мм рт. ст.	0,528	9,681	< 0,001*
ЧСС, мин ⁻¹	0,440	13,805	< 0,001*
ЦВД, см. вод. ст.	0,750	3,615	0,004*
УО, мл.	0,797	2,756	0,019*
МОК л.	0,756	3,494	0,005*
СИ л/мин×м ²	0,622	6,589	< 0,001*
УИ мл/м ³	0,742	3,766	0,003*
S ₂ O ₂ , %	0,686	4,964	< 0,001*
ПИРЛЖ Г×м/м ³	0,740	3,805	0,003*
iDO ₂ , л×мин/м ²	0,606	7,055	< 0,001*

Примечание. В таблице 1 и 2 * - наличие статистически значимых различий между группами I и II по данному показателю в динамике наблюдения (в течение 10 суток после поступления) при $p < 0,05$.

Таблица 2

Результаты многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) показателей, характеризующих состояние различных систем организма 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
APACHE II	0,79	4,23	3	50	0,009*
Время прохождения метки мин.	0,46	8,76	6	44	< 0,001*
ЛИИ у. е.	0,67	3,78	6	47	0,004*
ВСММ у. е.	0,59	5,24	6	47	0,0003*
Лактат ммоль/л	0,44	9,84	6	47	< 0,001*
Общий белок г/л	0,62	4,77	6	47	0,001*
АсАТ ммоль/л	0,73	2,97	6	47	0,015*
Перекисное окисление липидов мВ	0,68	7,86	3	50	< 0,001*
Все показатели	0,029	2,67	220	567	< 0,001*

Тяжесть состояния больных. Статистически значимые различия были выявлены через 10 суток лечения. Через 10 суток лечения индекс APACHE II был меньше у пациентов группы II – соответственно на 8,6 и 9,6% ($p < 0,005$ и $p < 0,025$). С учетом интерквартильного размаха индекс APACHE II в группе I через 10 суток после начала лечения составил 22-19, а в группе II – 21,5-14. Нижняя квартиль в группе II меньше, чем в группе I на 5 баллов. Подобный результат свидетельствует о положительном влиянии олифена на общее состояние пациентов с термической травмой. (Рис. №3)

Многофакторный дисперсионный анализ показал наличие статистически значимых различий по динамике балльной шкалы оценки органических нарушений 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 более раннем периоде различий оценки органических расстройств по шкале SOFA не выявлено (Wilks' Lambda=0,78; Rao's R=5,51; $p = 0,002$).

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.

Моторная деятельность пищеварительного тракта. Время прохождения метки по желудочно-кишечному тракту в группе II статистически значимо снижалось уже через 3 суток после начала лечения, а в группе

I – сохранялась на уровне 1-х суток и через 10 суток после поступления. 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 олифена в комплексном лечении пациентов с термической травмой способствует нормализации двигательной активности кишечника.

Эвакуаторная деятельность пищеварительного тракта 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 ($\chi^2=0,04$, $df=1$, $p=0,84$). Полученные данные свидетельствуют о том, что использование олифена в комплексном лечении пациентов с термической травмой способствует нормализации эвакуаторной функции кишечника больных группы II.

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 системной гемодинамики, работы сердца и системы доставки кислорода – среднего артериального давления, систолического артериального давления, ЦВД, ЧСС, УО, МОК, СИ, УИ, пульсового индекса работы левого желудочка и iDO_2 . Сравнительная оценка всех изученных показателей по срокам (критерий Колмогорова-Смирнова) свидетельствовала о том, что олифен улучшает состояние гемодинамики, показателей работы сердца и системы доставки кислорода больных группы II. (Рис. №1., Рис №2)

Степень выраженности эндотоксикоза. По данным дисперсионного анализа, статистически значимые различия характерны для содержания ВСММ, уровня ЛИИ и содержания лактата. Парное сравнение показало, что различия существуют также по содержанию гемоглобина и лейкоцитов. Однако статистически значимые различия для этих показателей выявляются только через 10 суток наблюдения. 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 различия между группами, по данному показателю, составили 24,4% ($p < 0,001$), оставаясь на этом уровне через 5 и 7 суток, а через 10 суток лечения увеличивались до 31,4% ($p < 0,001$). По содержанию ВСММ различия (93,3%) появились через 5 суток, а по уровню лейкоцитарного индекса – через 7 суток после начала лечения. (Рис. №3)

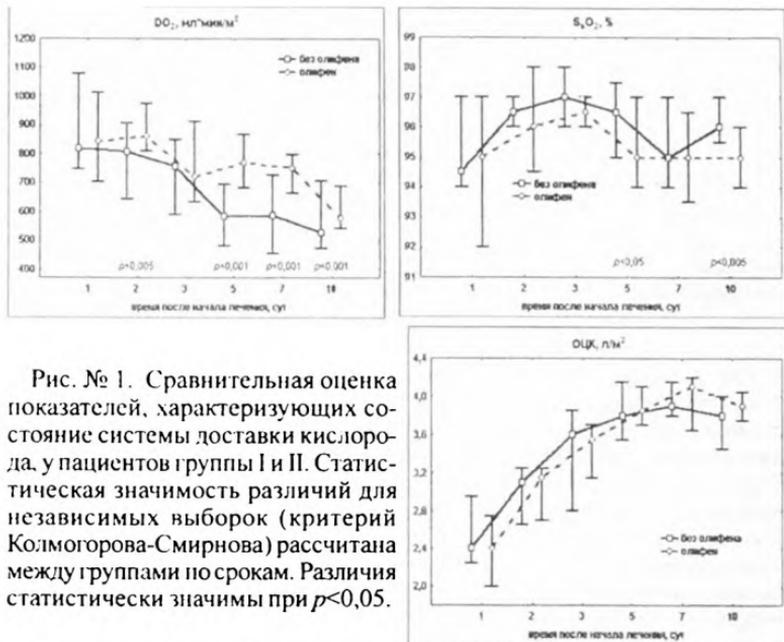


Рис. № 1. Сравнительная оценка показателей, характеризующих состояние системы доставки кислорода, у пациентов группы I и II. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Через 10 суток, после начала использования препарата содержание лактата было ниже на 31,4%, количество лейкоцитов крови – на 20,7%, уровень ЛИИ – на 60,6%, содержание ВСММ – на 93,3%, а содержание альбумина и гемоглобина – выше соответственно на 8,0 и 20,0%, чем в группе I. (Рис. №3)

Таким образом, через 10 суток лечения олифен клинически значимо нормализует показатели уровня эндотоксикоза. Следовательно, включение в комплексное лечение пациентов с термической травмой данного препарата существенно уменьшает степень клинико-лабораторных проявлений синдрома эндогенной интоксикации, что неизбежно оказывает положительное влияние на все системы организма. (Рис. №2)

Функциональное состояние печени и почек. С помощью дисперсионного анализа удалось показать наличия статистически значимых различий между группой I и II по показателю общего белка и активности АсАТ (табл. 2). 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 билирубина на 13,6% ниже ($p < 0,005$), чем группе I. Кроме того, уровень активности АлАТ в группе без олифена превосходил таковой в группе с олифеном на 40,0% ($p < 0,001$).

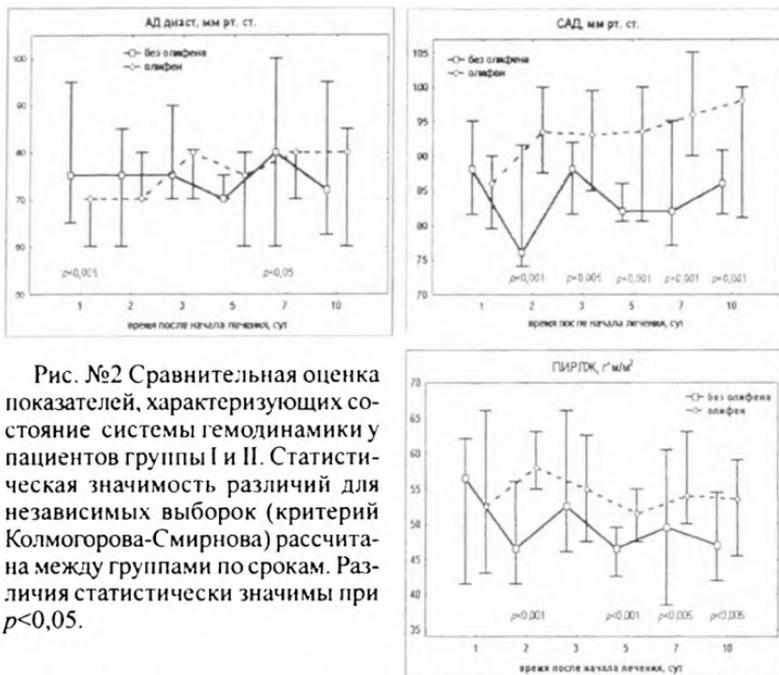


Рис. №2 Сравнительная оценка показателей, характеризующих состояние системы гемодинамики у пациентов группы I и II. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Дисперсионный анализ не показал наличия статистически значимых различий между группой I и II ни по одному показателю, характеризующему функциональное состояние почек (табл. 2). Однако с помощью критерия парных сравнений Колмогорова-Смирнова через 3 суток наблюдения были выявлены различия по содержанию креатинина, а через 10 суток – мочевины и креатинина. В группе I (без олифена) уровень содержания 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 к 10 суткам наблюдения, превосходило таковое в группе II на 12,5% ($p < 0,025$). Следовательно, использование олифена при комплексном лечении пациентов с термической травмой способствует нормализации функции печени и почек.

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. 2). Использование олифена приводит к снижению активности прооксидантной системы организма. Через 10 суток после начала лечения уровень липопероксидации в группе II был на 20,0% ($p < 0,001$, критерий Колмогорова-Смирнова) ниже, чем в группе I. Таким образом, при использовании олифена на фоне незначительной разницы антиоксидантной актив-

ности крови (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 положительно влияет на процессы липопероксидации.

Система гемостаза. С помощью дисперсионного анализа не удалось показать наличия статистически значимых различий между группой I и II ни по одному показателю (табл. 2). Однако при использовании критерия парных сравнений Колмогорова-Смирнова через 10 суток наблюдения были выявлены различия по активированному времени рекальцификации и содержанию фибриногена. В группе II АВР ниже на 11,8% ($p < 0,05$), а содержание фибриногена выше на 28,6%, чем в группе I. Это свидетельствовало в пользу того, что олифен способствует нормализации некоторых показателей гемостаза через 10 суток после начала лечения.

Корреляционный анализ показал существенное изменение структуры стохастических связей между параметрами, характеризующими различные системы организма на фоне применения олифена (табл. 3).

Таблица 3

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

Результаты анализа по совокупности показателей	Наличие стохастической связи показателей в группах*			
	Группа I		Группа II	
	Есть	Нет	Есть	Нет
Общее состояние $\chi^2=4,13, df=1, p=0,04^*$	6	20	1	25
Двигательная активность кишечника $\chi^2=1,6, df=1, p=0,30^*$	1	25	3	23
Эндотоксикоз $\chi^2=1,54, df=1, p=0,22^*$	10	120	16	114
Печень $\chi^2=7,50, df=1, p=0,006^*$	24	158	9	173
Почки $\chi^2=0,43, df=1, p=0,71^*$	15	115	13	117
Про- и антиоксидантная системы $\chi^2=7,32, df=1, p=0,007$	3	49	13	39
Гемостаз $\chi^2=7,89, df=1, p=0,005^*$	27	103	11	119

Примечание * - 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, выявлены статистически значимые различия по индекс-у общего состояния АРАСНЕ II, группе показателей, характеризующих функциональное состояние печени, баланс про- и антиоксидантных систем организма. Все это, наряду с данными многофакторного дисперсионного анализа свидетельствует о клинически значимом влиянии олифена на течение посттравматического периода, а парный сравнительный анализ по срокам внутри группы (критерий Вилкоксона) и между группами (критерий Колмогорова-Смирнова) показал, что это влияние имеет умеренную положительную направленность по большинству изученных параметров.

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).

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

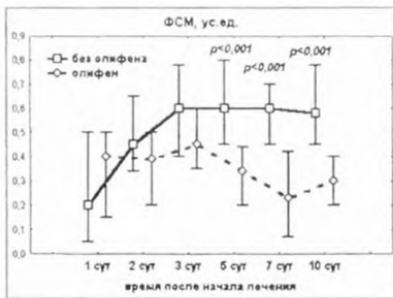
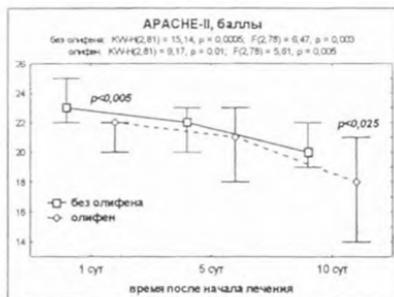
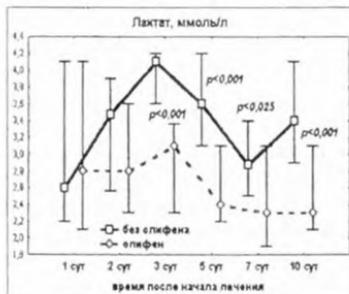


Рис. №3 Сравнительная оценка показателей, характеризующих состояние систем детоксикации и тяжести состояния АРАСНЕ II у пациентов группы I и II. Статистическая значимость различий для независимых выборок (критерий Колмогорова-Смирнова) рассчитана между группами по срокам. Различия статистически значимы при $p < 0,05$.



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

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что использование препарата олифена в комплексном интенсивном лечении пациентов с термической травмой способствует улучшению общего состояния, нормализации функции печени, почек, моторной и эвакуаторной деятельности кишечника, нормализует показатели гемостаза, существенно уменьшает степень клинико-лабораторных проявлений синдрома эндогенной интоксикации, положительно влияет на процессы липопероксидации, а также уменьшает время пребывания больного в стационаре.

2.2. Структурно-функциональная организация слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с термической травмой без использования и с использованием олифена

Морфологическое исследование показало, что структурно-функциональной основой динамической кишечной непроходимости у пациентов с тяжелой термической травмой являются: системный эндотоксикоз, смешанная гипоксия и ишемия, обратимые деструктивные изменения эпителиального пласта, нервного аппарата, инфильтрация, отечные изменения, микроциркуляторные нарушения в стенке кишки.

По сравнению с контролем, объемная доля межэпителиальных лимфоцитов в двенадцатиперстной кишке увеличивается на 87,5%, гемокапилляров - на 47,1%, а объемная доля лимфокапилляров снижается на 40,0%. При этом общая численная плотность инфильтрата увеличивается в 1,8 раза.

Через 10 суток после начала комплексной терапии с использованием олифена выявлено более значительное восстановление ультраструктуры эпителиальных клеток слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Наблюдалось уменьшение дистрофических изменений клеток, восстановление микроворсинок, уменьшение вакуолей в цитоплазме, увеличение количества митохондрий в каёмчатых энтероцитах.

В собственной пластинке слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выявлена слабая лимфоплазмодитарная инфильтрация. Количество клеток на 1 мм^2 слизистой оболочки у пациентов группы II было заметно ниже. Наблюдалась тенденция к более значительному уменьшению инфильтрации у больных с применением олифена, чем без него, вследствие уменьшения интерстициального отека. Значительно регрессировали микроциркуляторные нарушения: уменьшилась объемная доля кровеносных капилляров, уменьшилось количество эритроцитарных сладжей и тромбов, практически нормализовалась лимфоциркуляция. В

нервных волокнах количество признаков дегенеративно-дистрофических изменений сократилось.

Следует отметить более выраженную положительную динамику морфометрических показателей в группе больных, получавших олифен, чем у пациентов после стандартной терапии. У пациентов группы II в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки на 16,2% снижается плотность инфильтрата, на 26,7% увеличивается объемная доля лимфокапилляров, а объемная доля гемокапилляров уменьшается на 22,2% по сравнению с группой пациентов, у которых олифен не использовался.

В результате через 7-10 суток применения олифена усиливается перистальтика кишечника, а время прохождения метки становится на 28,0% меньше, чем в группе пациентов, у которых олифен не использовался.

Таким образом, все вышеописанные деструктивные изменения эпителиального пласта, нервного аппарата, инфильтрация, отечные изменения, микроциркуляторные нарушения в стенке кишки являются обратимыми и обусловлены системным эндотоксикозом, смешанной гипоксией и ишемией при термической травме. Использование в комплексном интенсивном 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. Вполне вероятно, что в основе положительного влияния олифена лежит его действие на дыхательную цепь митохондрий, процессы липопероксидации, на состояние биологических мембран клеток, микроциркуляцию и как следствие на степень выраженности эндотоксикоза.

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 гемокапилляров (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 лимфомикроциркуляции, уменьшает степень выраженности деструктивных и отеч-

ных 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, приводит 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 антигипоксикант олифен.

4. Олифен рекомендуется применять в ранние сроки тяжелой термической травмы, после коррекции волевических 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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Боженков Ю.Г. Динамическая кишечная непроходимость и синдром полиорганной недостаточности у больных с тяжелой термической травмой / Ю.Г. Боженков, А.В. Глущенко // Организационные, диагностические и лечебные проблемы неотложных состояний: сб. науч. тр. НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. – М.; Омск, 2000. – Т.2. – С.289 – 290.
2. Боженков Ю.Г. Динамическая кишечная непроходимость у больных с тяжелой термической травмой – пусковой механизм синдрома полиорганной недостаточности / Ю.Г. Боженков, А.В. Глущенко // Скорая медицинская помощь. – 2001. – № 3. – С.8-10.
3. Глущенко А.В. Морфо-функциональные изменения слизистой двенадцатиперстной кишки у пациентов с тяжелой термической травмой и их коррекция антигипоксантом олифеном / А.В. Глущенко, В.В. Семченко // Материалы международного научного симпозиума «Югра-Эмбрио». – Ханты-Мансийск, 2004. – С.208-211.
4. Глущенко А.В. Олифен в комплексном лечении синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с динамической кишечной непроходимостью, возникшей при тяжелой термической травме / А.В. Глущенко, В.Н. Лукач // VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов : тез. докл., (11-15 сент. 2002 г., г. Омск). – Омск, 2002. – С.173.
5. Глущенко А.В. Опыт применения антигипоксанга олифен в комплексном лечении синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с динамической кишечной непроходимостью на фоне тяжелой термической травмы / А.В. Глущенко // Омский научный вестник. – 2002. – Вып.18, прил. – С.25-27.
6. Глущенко А.В. Системная энзимотерапия у больных с тяжелой термической травмой / А.В.Глущенко, В.М.Федоров // Организационные, диагностические и лечебные проблемы неотложных состояний: сб. науч. тр. НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. – М.; Омск, 2000. – Т.2. – С.444 .
7. Глущенко А.В. Характеристика видового состава микрофлоры у больных с тяжелой термической травмой в Омской ожоговом центре / А.В. Глущенко, В.М. Федоров // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции по проблеме термических поражений. – Челябинск, 1999. – С.54-55.
8. Глущенко А.В. Шок ожоговый / А.В. Глущенко // Фармакотерапия неотложных состояний / Ю.Г. Боженков, Ю.Л. Степанков, Т.В. Ткаченко, Н.В. Говорова. – Омск: ГУИП «Омский дом печати», 1999 – С.85-88.

9. Детоксикация при эндотоксикозах на догоспитальном и госпитальном этапах / Ю.Г. Боженов, Ю.П. Степанков, Т.В. Ткаченко, С.А. Шалин, А.В. Глущенко // Омский научный вестник. – 2001. – Вып. 16, прил. – С. 92-94.
10. Диастолическая дисфункция при сепсисе и септическом шоке / Г.А. Байтугаева, В.Н. Лукач, В.Т. Долгих, Н.В. Говорова, А.В. Глущенко // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 4. – С. 47-49.
11. Динамическая кишечная непроходимость – причина полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелой термической травмой / А.В. Глущенко, В.Н. Лукач, В.В. Семченко // Омский научный вестник. – 2004. - № 26, прил. – С. 125-126.
12. Клинико-патогенетическое обоснование коррекции микроциркуляторных и гемостазиологических нарушений при полиорганной недостаточности у пациентов с термической травмой с помощью олифена / А.В. Глущенко, В.В. Семченко, С.С. Степанов // Омский научный вестник. – 2005. – № 30, прил. – С. 110-113.
13. Криогепаринопреципитация в комплексной интенсивной терапии сепсиса и септического шока : методические рекомендации / Г.А. Байтугаева, В.Н. Лукач, В.Т. Долгих, А.В. Глущенко. – Омск, 2004. - с.
14. Лечение тяжелообожженных на установке «Клиниatron» / М.З. Шолк, А.В. Глущенко, А.А. Рыбаков // Вопросы организации оказания неотложной медицинской помощи в условиях крупного промышленного центра: сб. науч. тр. – Омск: Изд-во ОГМА, 1996. - С. 169-170.
15. Миокардиальная дисфункция и «жесткий» миокард при сепсисе и септическом шоке / Г.А. Байтугаева, В.Н. Лукач, В.Т. Долгих, Н.В. Говорова, А.В. Глущенко // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Омск, 2004. – С. 13-15.
16. Ожоговый сепсис и основные направления всего лечения / М.З. Шолк, А.А. Рыбаков, А.В. Глущенко. // Вопросы организации оказания неотложной медицинской помощи в условиях крупного промышленного центра: сб. науч. тр. – Омск: Изд-во ОГМА, 1996. - С. 167-168.
17. Организация специализированной помощи больным с ожоговой травмой в Омской области / М.З. Шолк, В.М. Федоров, А.В. Глущенко. // Вопросы организации оказания неотложной медицинской помощи в условиях крупного промышленного центра: сб. науч. тр. – Омск: Изд-во ОГМА, 1996. - С. 21-22.
18. Оценка эффективности метода экстракорпоральной криогепаринопреципитации по уровню циркулирующих иммунных комплексов / Г.А. Байтугаева, В.Н. Лукач, В.Т. Долгих, А.В. Глущенко // Реаниматология и ее роль в современной медицине: материалы конф., 13-15 мая 2004 г., Москва. – М.: НИИ общей реаниматологии РАМН, 2004. – С. 23-25.

19. Рыбаков А.А. Профилактика острых кровоточений у больных с тяжелой термической травмой / А.А. Рыбаков, А.В. Глушенко // Проблемы экологии и здоровья : материалы 5 регион. науч. - практ. конф. – Омск: Изд-во ОГМА, 1998. – С.215-216.

Список сокращений, использованных в диссертации

АД _{диаст}	– диастолическое артериальное давление
АД _{ист}	– диастолическое артериальное давление
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
ЛИИ	– лейкоцитарному индексу интоксикации
МОК	– минутный объем кровообращения
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПТИ	– протромбиновый индекс
САД	– среднее артериальное давление
СВ	– сердечный выброс
СИ	– сердечный индекс
УИ	– ударный индекс
УО	– ударный объем
ВСММ	– вещества средней молекулярной массы
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ПИРЛЖ	– пульсовой индекс работы левого желудочка
APACHE	– Acute Physiology and Chronic Health Evaluation – оценка острых и хронических функциональных изменений
S_vO_2	– содержание кислорода в венозной крови
S_aO_2	– содержание кислорода в артериальной крови
iDO_2	– индекс доставки кислорода
P_vO_2	– напряжение кислорода в венозной крови
P_aCO_2	– напряжение углекислоты в артериальной крови
S_vO_2	– насыщение гемоглобина венозной крови кислородом

Глущенко Андрей Викторович

**ДИНАМИЧЕСКАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ
ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ
И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ОЛИФЕНОМ**

14.00.37 - анестезиология и реаниматология
14.00.16 – патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2005

Лицензия ЛР № 020845

Подписано в печать 19.05.05
Формат 60x84/16
Бумага офсетная
П.л. – 1,0
Способ печати – оперативный
Тираж 100

Издательско-полиграфический центр ОмГМА
644099, Омск, ул. Ленина, 12; тел. 23-05-98