

Размещено на сайте ДГМУ в сети Интернет 29.03.2018г.

ФГБОУ ВО «ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бациков Хайрула Абдулганиевич

**РОЛЬ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА
И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРИ ОСТРОЙ
КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ**

Экспериментально-клиническое исследование

14.01.17 – хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Магомедов М.М.,

доктор медицинских наук, профессор

Махачкала 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	2
Список сокращений.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Актуальность темы исследования	6
ГЛАВА I. Реперфузионный синдром при острой кишечной непроходимости (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Патофизиологические основы синдрома ишемии-реперфузии	18
1.2. Патоморфологические особенности изменения кишечной стенки	21
1.3. Диагностика реперфузионного синдрома	23
1.4. Системные проявления синдрома ишемии-реперфузии.....	24
1.5. Лечение острой кишечной непроходимости и реперфузионного синдрома.....	27
1.5.1. Методы разрешения острой кишечной непроходимости	27
1.5.2. Лечение синдрома ишемии-реперфузии.....	28
1.5.3. Особенности течения послеоперационного периода	30
Заключение	31
ГЛАВА II. Материалы и методы исследований	33
2.1. Характеристика экспериментального материала	33
2.2. Характеристика клинического материала	36
2.3. Оценка системы гемостаза	37
2.4. Используемые лекарственные средства и методы их введения	40
2.5. Оценка морфологических изменений в слизистой кишечной стенки при ишемии и реперфузии	43
2.6. Метод профилактики реперфузионного синдрома при острой странгуляционной кишечной непроходимости с использованием умеренной гипотермии с введением гипохлорита натрия 0,06% и использованием цитофлавина и вессел ду ф	45
2.7. Статистическая обработка результатов исследования.....	46

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
3.1. Визуальная оценка стенки кишки и органов на различных стадиях ишемии-реперфузии (экспериментальная часть)	47
3.2. Морфологическая оценка реперфузионных повреждений при одночасовой ишемии	49
3.3. Морфологическая оценка реперфузионных повреждений при двухчасовой ишемии	50
3.4. Методика профилактики реперфузионного синдрома с использованием умеренной гипотермии и введением лекарственных средств в комплексном лечении	54
3.5. Колебания гемодинамики в фазе реперфузии.....	55
3.6. Активность антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов при развитии реперфузионного синдрома	58
3.7. Динамика изменения лактата и интраабдоминального давления у экспериментальных животных	60
3.8. Динамика изменения антиоксидантного статуса в условиях умеренной гипотермии с использованием охлажденного гипохлорита натрия и лекарственной коррекции в комплексе.....	61
3.9. Динамика изменения лактата и интраабдоминального давления у экспериментальных животных в условиях умеренной гипотермии с использованием охлажденного гипохлорита натрия и лекарственной коррекции в комплексе	68
3.9.1. Адгезивно-агрегационные свойства крови у экспериментальных животных при реперфузионном синдроме.....	73
Глава IV. Клинические исследования	77
4.1. Оценка общего состояния и лабораторных данных пациентов при ишемически-реперфузионном синдроме в основной группе	80
4.2. Оценка функционального состояния печени и почек при развитии реперфузионного синдрома	83

4.3. Результаты рентгенологического исследования при ОКН.....	84
4.4. Результаты ультразвукового исследования при ОКН.....	86
4.5. Результаты лечения пациентов с реперфузионным синдромом при острой кишечной непроходимости, получавших общепринятую традиционную терапию	89
4.6. Результаты лечения пациентов с реперфузионным синдромом при острой кишечной непроходимости, получавших в комплексе умеренную гипотермию с введением лекарственных средств (цитофлавин, вессел дуэ ф)	99
4.7. Оценка общего состояния и лабораторных данных пациентов при ишемически-реперфузионном синдроме в основной группе	100
ГЛАВА V. Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов с реперфузионным синдромом при окн.....	113
Заключение.....	116
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
Список литературы	123

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОС – антиоксидантная система
АОИ – антиоксидантный индекс
АДФ – аденозиндифосфат
АТ III – активность антитромбина III
АТФ – аденозинтрифосфат
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВБД – внутрибрюшное давление
ГР – глутатионредуктаза
ГАГ – гликозаминогликан
ГП – глутатионпероксидаза
ИАД – интраабдоминальное давление
Кат – каталаза
КГ II – кофактор гепарина II
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
МДА – малондиальдегид
НИИ – назоинтестинальная интубация
НИЗ – назоинтестинальный зонд
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПТВ – протромбиновое время
ОКН – острая кишечная непроходимость
ОСКН – острая спаечная кишечная непроходимость
СОД – супероксиддисмутаза
СИАТ – суммирующий индекс агрегации тромбоцитов
СА – скорость агрегации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТВ – тромбиновое время
ИДТ – индекс дезагрегации тромбоцитов
ЭИ – эндогенная интоксикация
УЗИ – ультразвуковое исследование

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острая кишечная непроходимость (ОКН) является серьезной хирургической патологией и считается одной из ведущих причин urgentных хирургических вмешательств. Несмотря на развитие медицинских технологий, смертность в результате кишечной непроходимости остается довольно высокой и может достигать 30% [1, 35, 67, 112]. При отсутствии лечения прогрессирование состояния влечет за собой летальный исход вследствие развития серьезных нарушений гемодинамики, перитонита, кишечной и полиорганной недостаточности. При ранней диагностике и начале адекватного лечения необходимость хирургического вмешательства снижается [3, 6, 9]. Неуспех лечения пациентов с данной патологией тесно связан с не пониманием патофизиологических основ развивающегося процесса.

Было установлено, что особую роль в патофизиологии острой кишечной непроходимости играет реперфузионный синдром [61, 99, 108, 133]. Влияние данного феномена на состояние тканей внутренних органов давно исследуется в мировом научном сообществе [126, 157, 231]. Возобновление кровотока в ишемизированной ткани ведет к ее морфофункциональным изменениям. Реперфузионный синдром, являясь сложным гуморальным и биохимическим процессом, влияет не только на развитие локальных изменений, но и системных. Несложно предположить, что реперфузионные процессы после длительной ишемии усугубляют эндогенную интоксикацию.

Известны исследования о значении реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда, ишемии нижних конечностей, нарушении мозгового кровотока [162, 176, 225]. Однако очень мало работ касающихся патофизиологических основ острой кишечной непроходимости. Изучение реперфузионного синдрома при ОКН является перспективным направлением, так как правильная оценка степени гипоксического поражения кишечной стенки, особенностей гемодинамики

и гомеостаза может способствовать коррективке проводимой терапии и, как следствие, улучшению методов лечения пациентов [106, 146, 220].

Повреждающие эффекты ишемии не становятся очевидными до тех пор, пока в орган не поступит насыщенная кислородом кровь. Этот факт позволяет некоторым авторам называть ишемию и последующую реперфузию «двойным ударом» (а «two-hit» injury). Так, в исследовании М. Schoenberg и соавторов в 1984 г. изучалось морфологическое строение сегментов тонкой кишки у кошек при ишемии и реперфузии. Было установлено, что непосредственно перед началом реперфузии в 90% исследованных сегментов тонкой кишки, подвергшихся ишемии, имеются лишь незначительные гистологические изменения, тогда как через 1 час после реперфузии степень этих повреждений значительно увеличивается и эти изменения характеризуются уже как тяжелые. В работах D. Parks, D. Granger (1986) указывается на то, что картина повреждения тонкой кишки у кошек значительно тяжелее после 3 часов ишемии и 1 часа реперфузии, чем после 4 часов «чистой ишемии» без восстановления кровотока.

В то же время в современной медицинской литературе мы не встречали анализа особенностей клинического течения послеоперационного периода, осложнений и летальности в зависимости от морфологических изменений в ущемленной тонкой кишке (катаральных, флегмонозных, гангренозных), нет упоминания о прогностической значимости выявленных на операции морфологических изменений, оценки степени тяжести реперфузионного процесса. Неясно, можно ли ставить знак равенства между понятиями «послеоперационный период» и «реперфузионный период».

Таким образом, данная работа будет одной из немногих, изучающих патофизиологические основы острой кишечной непроходимости, влияние синдрома ишемии-реперфузии на морфологию кишечной стенки и на состояние гомеостаза. Полученные результаты исследования могут быть применены для создания алгоритма ведения пациентов с ОКН.

Работа выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО ДГМУ МЗ РФ.

Номер госрегистрации темы диссертации: АААА-А17-117092570007-7

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных с острой странгуляционной кишечной непроходимостью.

Задачи исследования.

1. В эксперименте на модели острой странгуляционной кишечной непроходимости выявить особенности развития реперфузионного синдрома с морфологическими изменениями.

2. Изучить особенности течения реперфузионного синдрома в зависимости от патоморфологических изменений кишечника у экспериментальных животных с острой странгуляционной тонкокишечной непроходимостью.

3. На основании изученных механизмов развития реперфузионного синдрома исследовать целесообразность включения в лечебный процесс умеренную гипотермию, антиоксидантную и антикоагулянтную терапию.

4. Определить способы прогнозирования и ранней диагностики реперфузионного синдрома.

Научная новизна результатов исследования. Полученные в ходе экспериментального исследования данные расширяют представления клиницистов о сложных механизмах развития реперфузионного синдрома, о состоянии антиоксидантной системы крови в процессе активации перекисного окисления липидов и указывают новые пути их коррекции. Экспериментально обоснована целесообразность применения умеренной гипотермии с введением гипохлорита натрия 0,06%, цитофлавина и вессел дуэ ф для профилактики реперфузионного синдрома. В работе проведен сравнительный анализ результатов комплексного лечения больных острой странгуляционной кишечной непроходимостью с проявлениями реперфузионного синдрома по общепринятым методам и по разработанному нами варианту.

Практическая значимость результатов работы. Полученные данные об этапах острой ишемии, течении реперфузионного периода, согласно патоморфологическим изменениям кишечника, характеру послеоперационных осложнений и летальности, позволят хирургам разработать более четкие алгоритмы после-

операционного ведения пациентов и осуществлять прогнозирование послеоперационных осложнений при реперфузионном синдроме. Разработан и внедрен в клиническую практику метод комплексной коррекции реперфузионного синдрома, позволяющий стабилизировать метаболические процессы и уменьшить количество осложнений и летальность у пациентов ОКН. Фактически полученные данные могут быть широко использованы в условиях общехирургических стационаров, а также на кафедрах хирургии в учебном процессе студентов, клинических ординаторов, слушателей факультета усовершенствования врачей.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. При экспериментальном ишемически-реперфузионном синдроме при ОКН развитие эндотоксикоза сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантной защиты, которые возможно корректировать умеренной гипотермией охлажденным гипохлоритом натрия 0,06% в комплексе с введением антигипоксанта цитофлавина и антикоагулянта вессел дуэ ф.

2. Умеренная гипотермия с использованием охлажденного до 7°C гипохлорита натрия 0,06% в комплексе с введением антигипоксанта цитофлавина 2 мг/кг, антикоагулянта вессел дуэ ф 600 ЛЕ способствует улучшению микроциркуляции, повышению парциального давления кислорода в кишечной стенке, препятствует разрушению ворсинок слизистой оболочки.

3. Длительность ишемии прямо пропорциональна реперфузионным повреждениям, морфологическим и функциональным изменениям в периоперационном периоде, возникающим при развитии реперфузионного синдрома при острой кишечной непроходимости.

4. Радикальное удаление ущемленного сегмента кишки вместе с брыжейкой является мерой профилактики реперфузионного синдрома.

Личное участие автора в получении результатов исследования, изложенных в диссертации.

Личный вклад автора заключается в обследовании пациентов, заполнении медицинской документации и индивидуальных карт обследования пациентов,

участию в проведении оперативных вмешательств, статистической обработке полученных данных и их анализе, формулировке выводов и практических рекомендаций.

Внедрение результатов работы в клиническую практику и учебный процесс.

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику в хирургических отделениях №1,2 и 3 ГБУ РД «Республиканская клиническая больница – Центр специализированной экстренной медицинской помощи» (Махачкала), используются в научной работе и педагогическом процессе на кафедре ФПК и ППС хирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, о чем имеется акт внедрения.

Степень обоснованности и достоверности результатов.

Полученные автором данные и вытекающие из них выводы и практические рекомендации не вызывают сомнений, что подтверждено детальным анализом результатов комплексного исследования в экспериментах на 25 собаках и клинически на 88 больных. Автором использованы современные высокоинформативные диагностические методики. Статистическая обработка проводилась в полном соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований. Полученные результаты тщательно проанализированы, обработаны статистически с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». Собственные данные исследования подтверждены записями и выписками из историй болезни, актом проверки первичной документации. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что объем клинических исследований и наблюдений, статистических расчетов достаточен для обоснования достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертации.

Апробация работы. Основные результаты исследований представлены и обсуждены на: 63-й Научной конференции молодых ученых и студентов (Махачкала, 2015), Республиканской научно-практической конференции, посвященной

30-летию кафедры хирургии ФПК и ППС ДГМА «Актуальные проблемы хирургии» (Махачкала, 2015), VII Республиканской научно-практической конференции «Новое в хирургии Дагестана» (Махачкала, 2015), Всероссийской конференции хирургов, посвященной 95-летию члена-корреспондента АМН СССР, профессора Рашида Пашаевича Аскерханова (Махачкала, 2015), IV съезде хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2016). Аprobация диссертации состоялась 15 июня 2017 года (протокол № 21) на совместном заседании кафедр хирургии ФПК и ППС, общей хирургии с лучевой диагностикой, госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ДГМУ МЗ РФ с участием врачей ГБУ РД «Республиканская клиническая больница – Центр специализированной экстренной медицинской помощи».

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 15 научных работ, в том числе 4 работы – в рекомендуемых ВАК МОН РФ журналах, один из которых входит в международную базу цитирования Scopus.

1. Магомедов М.М., **Бациков Х.А.** Оптимизация комплексного лечения острой кишечной непроходимости // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 4. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5204.pdf>.
2. Магомедов М. М., Иманалиев М. Р., **Бациков Х. А.** Регионарная лимфотропная терапия и иммунокоррекция у больных при острой кишечной непроходимости //Хирург. 2015. № 5/6. С. 31–40.
3. Магомедов М.М., **Бациков Х.А.**, Иманалиев М.Р., Дамадаев Д.М. Роль окислительного стресса как компонента реперфузионного синдрома при острой кишечной непроходимости // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25746>.
4. **Бациков Х.А.**, Магомедов М.М. Реперфузионный синдром при острой кишечной непроходимости // Новости хирургии. 2017. № 4. Т. 25. С. 404–411. URL: http://www.surgery.by/pdf/full_text/2017_4_10_ft.pdf.

5. Магомедов М.М., **Бациков Х.А.**, Иманалиев М.Р., Дамадаев Д.М. Роль и место окислительного стресса как компонента реперфузионного синдрома при острой кишечной непроходимости // Актуальные вопросы хирургии. 4-й съезд хирургов Юга России с международным участием. Россия. Пятигорск, 2016. (Доклад).
6. **Бациков Х.А.**, Дамадаев Д.М., Магомедов М.М. Технические особенности экспериментальной модели острого ишемически-реперфузионного повреждения кишечника // V Ежегодная Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины». 2016. Баку. С. 116.
7. **Бациков Х.А.**, Магомедов М.М., Дамадаев Д.М. Регионарная холодовая перфузия в профилактике реперфузионного синдрома // V Ежегодная Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины». 2016. Баку. – С. 108.
8. Магомедов М.М., **Бациков Х.А.** Роль и место кишечного лаважа в лечении пациентов с острой кишечной непроходимостью // Актуальные вопросы хирургии. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. 2015. № 2. С. 135.
9. Магомедов М.М., **Бациков Х.А.** Коррекция энтеральной недостаточности при острой кишечной непроходимости // Актуальные вопросы хирургии. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского 2015. № 2. С. 134.
10. **Бациков Х.А.**, Магомедов М.М., Нурмагомедова П.М., Дамадаев Д.М. Динамика изменений цитокинового профиля в процессе лечения у пациентов с острой кишечной непроходимостью (тезисы) // VII Республиканская научно-практическая конференция «Новое в хирургии Дагестана». 2015. Махачкала. С. 61.
11. **Бациков Х.А.**, Магомедов М.М., Нурмагомедова П.М., Дамадаев Д.М. Диагностика показателей энтеральной дисфункции при острой кишечной непроходимости (тезисы) // VII Республиканская научно-практическая конференция «Новое в хирургии Дагестана». 2015. Махачкала. С. 61.

12. Магомедов М.М., **Бациков Х.А.**, Нурмагомедова П.М. Роль и место острой кишечной непроходимости в структуре ургентной хирургии // Сборник научных трудов по материалам IV Международной научно-практической конференции. [Статья]. 2014. Белгород. С. 33–35.

13. Магомедов М.М., **Бациков Х.А.**, Нурмагомедова П.М. Обоснование выбора критериев тяжести острой кишечной непроходимости с позиции системного воспаления // Сборник научных трудов по материалам IV Международной научно-практической конференции. [Статья]. 2014. Белгород. С. 29-32.

14. Полсачев В.И., Словоходов Е.К., Басанов Р.В. **Бациков Х.А.** Определение жизнеспособности кишки и необходимых пределов резекции при обтурационной кишечной непроходимости // Актуальные проблемы хирургии: сборник тезисов по материалам научно – практической конференции, посвященной 30 – летию кафедры хирургии ФПК и ППС ДГМА. Махачкала, 2015. С. 57.

15. Полсачев В.И., Словоходов Е.К., Басанов Р.В. **Бациков Х.А.** Спектрометрическая оценка флюоресценции в определении жизнеспособности кишки при странгуляционной кишечной непроходимости осложненный реперфузионным синдромом // Актуальные проблемы хирургии: сборник тезисов по материалам научно – практической конференции, посвященной 30 – летию кафедры хирургии ФПК и ППС ДГМА. Махачкала, 2015. С. 52.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах, состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Список использованной литературы включает 249 источников, из них 95 отечественных и 154 зарубежных авторов. Работа содержит 18 таблиц, иллюстрирована 55 рисунками и графиками.

ГЛАВА I. РЕПЕРФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Острая кишечная непроходимость не является отдельной нозологией, а представляет собой синдромокомплекс, который является осложнением различных заболеваний, в результате которых нарушается пассаж пищи от пищевода к заднему проходу [5, 37, 45, 54, 67].

В основе классификаций, опубликованных в многочисленных зарубежных и российских трудах, лежит одна из наиболее старых и общепризнанных классификаций, составленная и опубликованная А.С. Норенбергом-Черквиани [4, 157, 210]. Разделение основывается на ряде признаков, которые помогают описать клиническую картину, определить тактику лечения и ее прогноз. К ним следует отнести: уровень обструкции, этиологию и причины, особенности пассажа химуса и клинического течения [7, 37]. Согласно рекомендациям Российского общества хирургов, наиболее важной из всех классификаций в плане лечения и прогноза является разделение больных с обтурационной и странгуляционной кишечной непроходимостью. В отличие от обтурационной, при странгуляционной ОКН происходит нарушение кровоснабжения, что ведет к ишемии и некрозу кишечной стенки, что делает данную форму более опасной в плане прогноза здоровья пациента.

Согласно клинической классификации О.С. Кочнева, различают 3 фазы в течении острой непроходимости: фазу «илеусного крика», которая заключается в остром нарушении пассажа пищи и протекает в первые 12 часов от начала заболевания; фазу интоксикации (до 36 часов); фазу перитонита (спустя 36 часов). На последней стадии на фоне текущего воспаления брюшины развивается синдром системной воспалительной реакции, расстройство гемодинамики, нарастает общая интоксикация.

В.В. Плечев с соавторами выделяют кишечную непроходимость по стадиям течения патофизиологического процесса: энтеральная гипертензия, энтеральная недостаточность, перитонит, полиорганная недостаточность [62].

Согласно рекомендациям Всемирного общества неотложной хирургии, тонкокишечную непроходимость классифицируют в зависимости от завершенности (частичной и полной или высокой и низкой степени), от этиологии (спаечная и неспаечная) и от времени возникновения (ранняя и поздняя: более 30 суток после оперативного вмешательства) [112].

Согласно российской статистике, встречаемость острой кишечной непроходимости отмечается у 5 человек на 100 тыс. населения, что составляет около 5% от всех urgentных хирургических состояний [2, 11, 80, 88].

Несмотря на совершенствование методов лечения, смертность от острой кишечной непроходимости остается высокой [12, 17, 19, 57]. В среднем летальность, по данным как зарубежных, так и российских авторов, составляет 3–8%, причем при развитии ишемии кишечника этот показатель достигает 30% [13, 18, 1533, 124, 203, 155]. Согласно международным исследованиям, ишемия кишечной стенки наблюдается в 3–6% всех случаев острой кишечной непроходимости (EAST, 2012). Причем на смертность особенно влияют возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, невыявленная странгуляция кишечника, а также задержка лечения более чем на 24 часа [15, 128].

Наиболее часто встречающейся является тонкокишечная непроходимость. По данным статистики, она обнаруживается более чем в $\frac{3}{4}$ случаев [25, 27, 95, 154].

По данным крупного зарубежного мета-анализа, проведенного на основании данных за 20 лет, риск возникновения тонкокишечной непроходимости после любого хирургического вмешательства на органах брюшной полости составляет 9%, из них спаечная кишечная непроходимость составляет около 2% [30, 110]. Вероятность возникновения спаечной кишечной непроходимости у детей, перенесших оперативное вмешательство на органах брюшной полости в раннем детстве, также высока – 12,6% [129].

Согласно данным российских исследований, наиболее часто встречающейся формой спаечной кишечной непроходимости является обтурационная (до 75% случаев), тогда как на странгуляционную ОКН приходится менее 25% [29, 52, 59, 88].

Острая кишечная непроходимость не является самостоятельным заболеванием, а возникает как осложнение предшествовавших хирургических вмешательств или имеющихся патологий у пациента. Развитие острой кишечной непроходимости встречается у 0,1–5% пациентов, перенесших в прошлом оперативное вмешательство [32, 38, 105, 141, 156]. Основной причиной, по мнению многих авторов, является спаечная болезнь. Она становится причиной кишечной непроходимости в 60% случаев. Другими частыми причинами являются опухолевые заболевания (20%), ущемленные грыжи (10–35%). К наименее частым относят заворот тонкой кишки, воспалительные заболевания кишечника [8, 39, 153]. Среди редких причин обтурационной кишечной непроходимости некоторые авторы определенное место отводят фитобезоарам, желчным камням и аскаридам [40, 236].

При анализе спектра оперативных вмешательств, после которых может следовать развитие кишечной непроходимости, в первую очередь выделяют абдоминальные операции (аппендэктомии, колоректальные вмешательства, в том числе по поводу кишечной непроходимости). Частота возникновения ОКН у данных пациентов составляет более 30%. В меньшей степени развитие данного осложнения после гинекологических операций, грыжесечения [51, 57, 64, 168].

По мнению O'Leary с соавторами, основными факторами риска развития кишечной непроходимости можно назвать наличие онкологического заболевания в анамнезе, лучевой терапии, спаечной болезни [171].

Осложнения после проведенного лечения, согласно российским авторам, могут наблюдаться в 21,8% случаев, а летальный исход – в 11,5%. Среди осложнений описано формирование кишечных свищей, абсцессов, инфильтратов брюшной полости, развитие перитонита вследствие несостоятельности кишечного шва [41, 43, 46, 49, 57].

Основными начальными симптомами развития острой кишечной непроходимости является боль в области живота, рвота, напряжение передней брюшной стенки и запор. Причем важно дифференцировать острый процесс от хронического [48, 57, 69, 210]. Кроме основной симптоматики, отмечается наличие таких

признаков, как усиление перистальтики, контурирующие петли кишечника [154]. Среди основной симптоматики наибольшей специфичностью обладают рвота, боль и напряжение передней брюшной стенки [204].

O'Leary выделил несколько основных диагностических критериев, необходимых не только для постановки диагноза, но и для определения тяжести состояния пациента с ОКН. Основная симптоматика: боль в животе, напряжение передней брюшной стенки, тошнота, рвота, запор, лейкоцитоз, фебрильная лихорадка в течение 48 часов, наличие признаков обструкции по результатам КТ. Согласно проведенному исследованию, 85% пациентов без данных факторов риска были благополучно пролечены консервативно. 4 из этих признаков являются предикторами проведения оперативного вмешательства: боль, напряжение передней брюшной стенки, КТ-признаки, лихорадка. 92% пациентов с 3 из 4 признаков потребовали хирургического лечения [58, 70, 171].

В основе развития непроходимости лежит ограничение пассажа пищи по кишечнику в связи с развитием препятствия или снижением моторики участка. Проксимальнее места обструкции петли кишечника расширяются в связи с накоплением в них интестинального секрета и проглоченного воздуха. Потеря жидкости в связи со рвотой, отеком кишечной стенки, снижением способности кишечной стенки к реабсорбции ведет к дегидратации, электролитному дисбалансу (снижение хлоридов, фосфора, ОН), что способствует развитию метаболического алкалоза. Дисбаланс электролитов, кишечный стаз ведут к избыточному росту кишечной микрофлоры, что в свою очередь обеспечивает бактериальную транслокацию, развитие местного воспалительного процесса [8, 44, 55, 71, 114]. Нарастающее расширение кишечника способствует повышению внутрипросветного давления. Как только оно начинает превышать венозное, нарушается отток крови от кишечной стенки, повышается отек и гиперемия.

Это в свою очередь может спровоцировать снижение притока артериальной крови к кишечной стенке, вызывая тем самым ишемию, а при прогрессировании и ухудшении состояния – кнекрозу и перфорации [153]. Данные процессы под-

держивают друг друга, формируя несколько порочных кругов. Из-за возникающей ишемии повреждается капиллярная стенка, что в свою очередь также ведет к потере плазмы, формированию петехиальных кровоизлияний в стенке кишечника и в конечном итоге к развитию шока [56, 73, 137, 175]. На фоне непроходимости перистальтика приводящего отдела усиливается и учащается, могут возникать антиперистальтические движения.

Таким образом, острая кишечная непроходимость, развивающаяся на начальных этапах с изменений в кишечной стенке, при прогрессировании процесса оказывает серьезное влияние на состояние всего организма в целом. С этим связана высокая смертность при данной патологии. При своевременной постановке диагноза улучшаются результаты лечения данных пациентов. Однако при наблюдении пациентов с острой кишечной непроходимостью необходимо принимать во внимание особенности патофизиологических процессов, протекающих после восстановления кровообращения и разрешения непроходимости, а именно явления реперфузии.

1.1. Патофизиологические основы синдрома ишемии-реперфузии

Впервые явления, возникающие при восстановлении кровотока в ишемизированной ткани, были описаны Tennant и Wiggers в 1935 году, когда они отметили появление фибрилляции желудочков во время реперфузии миокарда собаки [82, 133, 222]. В дальнейшем при патоморфологических исследованиях было отмечено, что повреждения, возникающие после восстановления кровотока, более значительны, чем только при нарушении – ишемии [179, 207]. Полученные данные позволили говорить об ишемии и восстановлении кровотока в ишемизированной ткани, как о едином патофизиологическом процессе – синдроме ишемии-реперфузии.

Фундаментальные работы по изучению патофизиологических механизмов данного явления в кишечной стенке относятся к середине 60-х годов [10]. По данным Д.А. Басараб с соавторами, гипоксические повреждения кишечника мо-

гут проявляться в различной степени, в зависимости от вида, тяжести и длительности ишемии: от умеренного повышения проницаемости капилляров до трансмурального геморрагического инфаркта кишечной стенки, нередко с последующим гангренозным распадом, что может привести к прободению кишечной стенки и развитию перитонита [10].

Устойчивость ткани к гипоксии зависит от ее функциональности. С наступлением ишемии прекращается не только доставка кислорода в клетки, но и питательных веществ. В здоровой ткани имеется некоторый запас необходимых субстратов (аминокислоты, глюкоза). На фоне недостаточности кислорода и субстратов накапливаются промежуточные продукты обмена, что лежит в основе патофизиологии гипоксических изменений. Также кислород в митохондриях приобретает только один электрон и переходит в радикальную форму (активная форма кислорода – АФК), причем при уменьшении парциального давления кислорода в крови количество АФК увеличивается. Активные формы кислорода ведут к избыточному поступлению кальция в клетку, изменению рН, катаболизму АТФ, что приводит к повреждению клеточных органелл и гибели клетки [122, 235, 240]. Катаболизм АТФ происходит с формированием гипоксантина, который не окисляется до ксантина, как это происходит в норме. Гипоксантин трансформируется в ксантиноксидазу, концентрация которой в ткани пропорциональна времени ишемии [131]. Во время реперфузии молекула кислорода реагирует с ксантиноксидазой и гипоксантином с формированием супероксид-аниона, который трансформируется в перекись водорода под действием супероксиддисмутазы. В дальнейшем перекись водорода может преобразовываться в гидроксильный радикал, который обладает высокой цитотоксичной активностью и способностью нитровать тирозиновые остатки в белках, окислять сульфгидрильные группы, повреждать ДНК, запускать процессы перекисного окисления липидов [239].

Усиление поступления кальция внутрь клетки ведет к выраженному повышению активности фосфолипазы А₂. Запускаются реакции с участием арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы и липооксигеназы, результатом

которых является синтез простагландинов, тромбоксанов, простаглицина и лейкотриенов. Некоторые из этих субстанций обладают вазодилатирующим действием, другие вазоконстрикторным, усиливают проницаемость сосудов и стимулируют агрегацию тромбоцитов [114, 130, 226].

В свою очередь повреждение клеточной мембраны ведет к выходу активных форм кислорода во внеклеточный матрикс, снижению выработки оксида азота [109, 134]. Данный дисбаланс стимулирует выброс медиаторов воспаления, таких как фактор агрегации тромбоцитов, фактор некроза опухоли, и увеличивает синтез молекул адгезии [131, 132]. Повышение экспрессии молекул адгезии способствует мобилизации нейтрофилов к месту повреждения, запускает реакцию активации комплемента, что в конечном итоге приводит к клеточной гибели [50, 127, 202, 211, 234]. В свою очередь активированные нейтрофилы и поврежденные клетки начинают продуцировать провоспалительные цитокины, усиливая тем самым адгезию нейтрофилов и повреждение ткани. Причем медиаторы воспаления воздействуют на эндотелий не только ишемизированного органа, но и отдаленных органов [132], способствуя тем самым формированию синдрома системного воспалительного ответа, острого респираторного дистресс-синдрома, которые лежат в основе формирования полиорганной недостаточности [53, 101, 115, 125].

Повреждение эндотелиальных клеток провоцирует пропотевание жидкости из сосудистого русла и отек ткани [76, 209]. Формируется некий порочный круг, результатом которого являются усиление клеточного повреждения и адгезия нейтрофилов к эндотелию. В связи с увеличением количества пристеночных нейтрофилов в просвете капилляра в процессе реперфузии может произойти его закупорка и прекращение кровотока. Данный феномен был назван «no-reflow» [201, 209, 221, 239].

Наряду с миграцией нейтрофилов после восстановления кровотока происходит роллинг и адгезия на сосудистую стенку тромбоцитов. Последние спо-

способны взаимодействовать с лейкоцитами, запуская специфические реакции активации, результатами которых могут быть экспрессия молекул адгезии, синтез супероксида и активация фагоцитической активности лейкоцитов [79, 121, 164].

Еще один фактор, участвующий в патогенезе ишемии-реперфузии, – это серотонин. В одном из исследований было показано, что в сыворотке крови экспериментальных животных после перенесенной ишемии кишечника повышается уровень серотонина. Данный биологически активный амин участвует в регуляции кишечной перистальтики, активации тромбоцитов и вазоконстрикции [14, 72, 98, 118, 170, 223].

Таким образом, что синдром ишемии-реперфузии является сложным многофакторным процессом, поиск точек воздействия и регуляции которого является перспективным направлением для предупреждения и лечения возникающих повреждений.

1.2. Патоморфологические особенности изменения кишечной стенки

При развитии острой странгуляционной кишечной непроходимости наибольшие изменения наблюдаются в дистальном отделе тощей кишки и проксимальном отделе подвздошной кишки [193, 216]. При макроскопическом исследовании обнаруживаются петехии и геморрагии [181, 248].

Многими авторами описываются морфологические изменения в строении кишечной стенки во время всего процесса как ишемии, так и восстановления кровотока, реперфузии. Было отмечено, что при ишемии основные изменения заключаются в отеке слизистой оболочки и подслизистого слоя, лимфостазе в кишечных ворсинках. В ряде случаев данные изменения сопровождаются отслойкой эпителиального пласта на верхушках и боковых поверхностях ворсинок с образованием субэпителиальных пространств, а также дистрофические изменения нервных клеток вегетативных ганглиев [60, 120, 143, 159, 247]. В ряде исследований было показано, что спустя 30 минут с момента прекращения кровотока не отмечается повреждений эпителия кишечной стенки [123, 144, 165, 241]. Спу-

стя 45 минут после начала ишемии при обычной световой микроскопии отмечается появление субэпителиальных пространств на ворсинках кишечной стенки. Через 45 минут после начала ишемии и 30 минут после начала реперфузии поврежденные энтероциты обнаруживаются в просвете кишечника, а также наблюдается обнажение базальной мембраны в просвете кишечника. Подобные изменения сохраняются и спустя 120 минут после восстановления кровотока [134, 145, 194].

Реперфузия тонкой кишки сопровождается развитием некротических изменений в слизистой оболочке с образованием острых эрозий и прогрессирующим кариолизисом в нервных клетках вегетативных ганглиев [60]. Было отмечено, что наибольшие повреждения обнаруживаются спустя 2 часа после начала реперфузии, тогда как через 24 часа происходит восстановление нормальной структуры слизистой. Аналогичные изменения наблюдались и в активности пристеночной дисахаридазы. Наименьшая активность обнаруживается спустя 2 часа после начала реперфузии с постепенным ее восстановлением [147, 187, 195, 228, 242].

Для унифицирования оценки гистологических изменений были предложены несколько шкал. В большинстве публикаций оценка морфологических изменений производится в соответствии с классификацией, предложенной С. J. Chiu с соавторами [116]. Согласно данной классификации, первые 3 степени, которые в зависимости от тяжести изменений подразделяются на низкую (1 степень), умеренную (2 степень) и тяжелую (3 степень), характеризуются образованием субэпителиальных пространств и прогрессирующим слущиванием эпителия от собственной пластинки. При 4 степени обнаруживаются полностью обнаженные ворсинки, при 5 происходит полная дезинтеграция собственной пластинки.

С 1966 года J.S. Quaedackers с соавторами осуществили много попыток систематизировать и стадировать ишемически-реперфузионные изменения в кишечнике, обнаруживаемые при световой микроскопии. Однако в своем анализе они показали, что только 3 системы отвечают требованиям шкал: Parks [180],

Sonnino [214], Chiu [116] and Park [178]. При сравнении объективности стандартизации исследователи выявили, что среди данных шкал наибольшей объективностью обладают шкалы Park-Chiu, а наименьшей – система Sonnino [183].

1.3. Диагностика реперфузионного синдрома

Важность диагностики реперфузионного синдрома объясняется тяжестью его последствий при острой кишечной непроходимости. Среди опубликованных данных, однако, нельзя выделить точные критерии и патогномичные признаки его развития, но можно определить более характерные изменения в показателях клинического и биохимического анализа крови, значений кислотно-щелочного состава (КЩС), а также некоторые специфические изменения.

Согласно сообщениям российских авторов, в период развития реперфузионного синдрома в общем анализе крови обнаруживается выраженный лейкоцитоз с нейтрофилезом. В результатах КЩС кислотно-основное равновесие изменяется в сторону ацидоза, сдвигается баланс оснований в сторону избытка ($BE > 2$), отмечается повышение лактата [94].

В развернутом биохимическом анализе крови многие исследователи отмечают повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение концентрации мочевины, общего билирубина, креатинина [74, 85, 94, 174, 219, 227], растет активность трансаминаз (АЛТ, АСТ), содержание глюкозы, С – реактивный белок (СРБ). Повышение концентрации последнего отмечается как в конце ишемии, так и после восстановления кровотока, реперфузии [87, 174]. Исследование данных показателей (АСТ, АЛТ, ЩФ, креатинин, мочевина), а также КЩС, глутатионпироксидазы и супероксиддисмутазы входит в критерии диагностики острой кишечной непроходимости протокола по лечению острой кишечной непроходимости [37, 81, 191].

Некоторые авторы описывают нарушение свертываемости крови в сторону гиперкоагуляции [75, 91, 174, 200]. Однако другая группа исследователей показала, что агрегация тромбоцитов статистически значимо снижается при развитии реперфузионного синдрома и коррелируется с изменениями слизистой кишечника. Таким образом, измерение агрегации тромбоцитов может быть быстрым и

достоверным методом оценки поражения кишечника при синдроме ишемии-реперфузии [92, 103].

К более специфическим изменениям лабораторных показателей можно отнести изменение концентрации малондиальдегида, интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). В экспериментальных работах описывается исследование данных веществ в биоптате кишки [117]. Однако и в клинической практике возможна оценка изменения их концентрации в сыворотке крови пациента. Так, синдром ишемии-реперфузии в кишечнике сопровождается повышением экспрессии тканевых ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8, что в свою очередь сопровождается повышением концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в плазме крови. Причем наибольшая концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 отмечается спустя 120 минут после начала реперфузии и может превышать нормальное значение в 8 раз (до 805 пг/мл) [104, 117, 134, 249], концентрация сывороточного малондиальдегида увеличивается более чем на 170 нмоль/мл [111, 192, 206, 229].

Синдром ишемии-реперфузии характеризуется в основном неспецифическими отклонениями в показателях свертываемости крови, общего и биохимических анализов. Однако диагностику данного синдрома можно основывать на изменении более специфических маркеров, анализ которых пока не вошел в рутинную практику.

1.4. Системные проявления синдрома ишемии-реперфузии

Последствия восстановления кровотока в ишемизированной ткани оказывают влияние на состояние всего организма в целом. Однако признаки манифестации данного процесса очень вариабельны и могут колебаться от транзиторной тахикардии до развития полиорганной недостаточности (ПОН). Так, например, во время ишемии не происходит колебаний системного АД, а при реперфузии наблюдается резкое и прогрессивное снижение АД (более чем на 20%), выраженная тахикардия [10, 148, 188, 196, 217]. Определенную роль играет общее соматическое состояние пациента. Наличие у него таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, могут способствовать

более тяжелому состоянию пациента. Дополнительными факторами риска развития ПОН являются наличие многочисленных травм, ожогов, сепсиса, патологий иммунитета [138, 140, 149, 243].

Кроме кишечника, изменениям при развитии реперфузионного синдрома подвергаются главным образом печень, легкие и почки. Повреждение отдаленных органов связывают с образованием таких высокоактивных веществ в ткани кишечника, как ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) и др. В свою очередь данные вещества запускают воспалительный ответ в отдаленных органах и тканях, что может приводить к развитию полиорганной недостаточности [134, 142, 150, 189, 217, 244].

Печень является первым органом, нарушение функций которого происходит при кишечном реперфузионном синдроме. Поддержание энергетического метаболизма в печени является критическим для функционирования как самой печени, так и других органов. Таким образом, именно печень играет ведущую роль в прогрессировании синдрома до полиорганной недостаточности [182]. Во время реперфузии наблюдается снижение содержания АТФ и фосфатов в печени в 2 раза, что влечет за собой снижение синтеза белков, глюконеогенеза и секреции желчи [151, 182, 190, 198, 217, 230].

Повреждения легких также специфичны и, по мнению ряда авторов, являются наиболее значимыми для кишечного реперфузионного синдрома [152, 169, 184, 199, 227]. Для них характерно развитие выраженной нейтрофильной инфильтрации ткани органа, которая коррелируется с повышением активности миелопероксидазы. Данный фермент, в свою очередь, выступает маркером инфильтрации [232]. Клинически это проявляется развитием дыхательной недостаточности и при прогрессировании – острого респираторного дистресс-синдрома [218]. Другими исследователями было выявлено, что при синдроме кишечной ишемии-реперфузии происходит повышение реактивности гладких мышц бронхов, что также может вносить вклад в развитие респираторного дистресс-синдрома [104,185].

Дисфункция почек проявляется снижением почечного кровотока и тубулярной дисфункцией, о чем свидетельствует повышение сывороточного креатинина [160, 186, 213].

Феномен «no-reflow» проявляется отсутствием функции органа после возобновления кровотока, увеличением области поражения.

По результатам экспериментальных данных гистологические изменения отмечаются в тканях почки и сердца, однако без нарушения морфологической структуры. В то же время ткани толстой кишки остаются нетронутыми ввиду их высокой иммунологической активности [218].

Исследование методов preconditionирования актуально не только для предотвращения поражений в кишечнике, но и в отдаленных органах. Так, было показано, что гипотермия (32–33 °C) не только снижает смертность при развитии острой кишечной непроходимости, но и препятствует энергетическому коллапсу в печени, повреждениям кишечника и нейтрофильной инфильтрации легких [182, 197, 217].

Группой авторов во главе с Stringa было продемонстрировано, что применение такролимуса вместе с ишемическим preconditionированием снижает вероятность поражения отдаленных органов при острой кишечной непроходимости: легких (снижение нейтрофильной инфильтрации и геморрагий), печени (снижение синусоидального холестаза, вакуолизации клеток печени), почек (острый тубулярный некроз, гидропическая дегенерация) [219, 245].

В клинической практике необходима тщательная диагностика реперфузионного синдрома, так как его развитие может приводить к тяжелым повреждениям слизистой кишечника, нарушениям работы печени, почек, а также вносит свой вклад в дестабилизацию состояния пациента в целом.

1.5. Лечение острой кишечной непроходимости и реперфузионного синдрома

1.5.1. Методы разрешения острой кишечной непроходимости

Лечение острой кишечной непроходимости зависит от причин, лежащих в основе ее развития. Так, по данным российских авторов, разрешение непроходимости консервативными методами возможно более чем в 70% случаев [33]. К консервативным методам лечения относят: стимуляцию моторики кишечника, антибактериальную и инфузионную терапию, гипербарическую оксигенацию [28, 36]. Согласно протоколу ведения пациентов с кишечной непроходимостью, в качестве инфузионной терапии используются такие растворы, как реамберин, цитофлавин, трентал, контрикал [21].

В качестве консервативной терапии возможно системное применение спазмолитиков, нитратов и ангиопротекторов (пентоксифиллин), так как одной из возможных причин ишемии является стойкий ангиоспазм [23, 94].

При мезентериальном тромбозе в мировой практике широко применяется тромболизис. Данный метод может проводиться как этап начальной терапии острой кишечной непроходимости [208], так и при неэффективности хирургического лечения, например, при странгуляционной непроходимости [167]. Однако проведение тромболизиса целесообразно лишь при подтверждении обратимости ишемических изменений стенки кишечника, например, по результатам диагностической лапароскопии или на основании клинического состояния пациента [94].

В качестве препаратов для тромболизиса успешно применяют тканевой активатор плазминогена, нефракционированный гепарин, альтеплазу [167]. Успешное применение последней наблюдается более чем в 88% случаев [107, 172]. Также прямой тромболизис применяют совместно с извлечением тромба [172].

Среди возможных осложнений описываются кровотечения, переход на открытую операцию [172].

Однако в случае необратимого повреждения кишечной стенки необходимо хирургическое лечение, а именно резекция пораженного участка [37].

1.5.2. Лечение синдрома ишемии-реперфузии

По результатам анализа отечественных и зарубежных публикаций было обнаружено множество исследований, проведенных как в эксперименте, так и в клинике, целью которых была разработка методов борьбы с реперфузионными осложнениями. Так, например, Ба М.Р. с соавторами (2015г.) предлагают метод отмывания кишечника и раннее начало зондового питания в качестве метода профилактики развития синдрома ишемии реперфузии. Это позволяет сократить время пребывания пациентов в клинике (11, 2 против 14, 6 дней), а также предотвратить развитие синдрома кишечной недостаточности. Также эффективным считается введение по назоинтестинальному зонду охлажденного до 16 °С физиологического раствора в объеме до 1,5 литров, раннее начало энтерального питания адаптированными смесями [3, 9].

Принимая во внимание тот факт, что нарушение кровотока в кишечной стенке и следующее за ним восстановление представляет собой оксидативный стресс, основные исследования в области фармакологии относятся к изучению антиоксидантных препаратов в лечении реперфузионного синдрома. В защите тканей от ишемии-реперфузии также играет роль комплекс факторов, индуцированных гипоксией [222, 246].

Существует множество экспериментальных работ, описывающих результаты предоперационного применения различных препаратов, обладающих антиоксидантной активностью. Так, например, применение аскорбиновой кислоты в качестве премедикации снижает вероятность возникновения геморрагического инфаркта ворсинок тонкой кишки (в эксперименте на крысах) [140].

Назначение симвастатина перед предполагаемой ишемией статистически значимо снижает уровень ФНО-альфа и малондиальдегида, тогда как уровни глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы наоборот повышаются (что свидетельствует об активации клеточной антиоксидантной системы) [138].

Защитные свойства от последствий ишемии отмечены и у наркотического препарата пропофол. Они реализуются за счет ингибирования NADPH-зависимой активации тучных клеток. При применении пропофола наблюдается снижение

уровня лактата, оксида азота, эндотелина-1, малондиальдегида, супероксиддисмутазы в слизистой кишечника [161].

Экспериментальное предоперационное внутривенное применение алколоида *Ligusticum wallichii* – тетраметилпирозина, обладающего вазодилатирующим действием, ингибирующим агрегацию тромбоцитов и обладающим антиоксидантным действием, показало уменьшение степени гипоксически-реперфузионного поражения ткани кишечника (повышение количества секреторных и снижение числа апоптотических клеток) [224].

Аналогичные данные были получены в отношении множества других препаратов: иммунодепрессанта левфлуномида [237], пальмитолэтиленамида [177], ремифентанила (мю-опиоида) [117], аминолазароида [102], пентоксифиллина и простагландина E1 [113], эритропоэтина [135], фенэтилового эфира кофеиновой кислоты [237], L-аргинина и аprotинина [215], проантоцианидина [212], цитофлавина [60], лептина. Лептин оказывает стимулирующее действие на выработку оксида азота и вазодилатацию [136].

Также есть исследования, показывающие положительный антиоксидантный эффект применения зеленого чая в послеоперационном периоде [97].

В работе российского исследователя Д.А. Басараб, было показано, что применение полифункционального препарата с газотранспортными функциями перфторана сохраняет ростковый слой ворсинок кишечника и, таким образом, способствует более раннему восстановлению слизистой оболочки тонкой кишки [10].

Из препаратов антиоксидантов в российской практике, согласно протоколу Минздрава РФ, в предоперационном периоде могут использоваться цитофлавин и реамберин.

Одним из эффективных методов защиты тканей от гипоксически-ишемических повреждений является ишемическое прекондиционирование [205, 233]. У человека эффективность данной методики изучена только в отношении печени и почек, тогда как экспериментальных работ о прекондиционировании кишечника имеется незначительное количество [163]. В эксперименте прекондиционирование выполняется путем повторения цикла ишемии и последующей реперфузии:

наложение клипс на брыжеечную артерию на несколько минут с последующим восстановлением кровотока. К сожалению, в условиях клиники данная методика трудно выполнима технически [205].

В экспериментальных работах было показано, что прекондиционирование в течение 60 минут ингибирует выработку супероксида, улучшает капиллярную перфузию, уменьшает активацию лейкоцитов [157]. Ишемическое прекондиционирование снижает бактериальную транслокацию и выработку индуцированной NO-синтазы [100]. Также было отмечено, что результатом прекондиционирования является снижение количества апоптотических клеток в эпителии слизистой оболочки кишечника [96, 119].

1.5.3. Особенности течения послеоперационного периода

Течение послеоперационного периода зависит от общего состояния пациента и степени развития реперфузионного синдрома. В первую очередь это требует коррекции развивающегося метаболического ацидоза и гиперкалиемии, в соответствии с чем требуется адекватная инфузионная терапия кристаллоидами, а также антиоксидантными препаратами [37, 173].

Частота гнойно-септических осложнений, составляет 17,3% [34], в связи с чем, согласно клиническим рекомендациям, в послеоперационном периоде необходимо назначение антибактериальной терапии [37]. Также эффективно периоперационное применение антибактериальной терапии, а именно цефалоспоринов 3 поколения, за 30 минут до начала оперативного вмешательства [33].

Сепсис и ПОЛ также могут быть осложнениями странгуляционной кишечной непроходимости [139].

Для профилактики осложнений послеоперационного и интраоперационного периода у пациентов с тонкокишечной непроходимостью существует практика применения препарата ADEPT (ADEPT®), при этом наблюдается более быстрое восстановление моторики кишечника, начало энтерального питания [20].

Следует отметить, что, несмотря на быстрое разрешение острой странгуляционной кишечной непроходимости при условии жизнеспособности тканей, в более чем в 40 % случаев наблюдается развитие послеоперационных осложнений

и в 9% – летальный исход. Это свидетельствует о неучтенном влиянии реперфузионного синдрома на состояние пациента [61].

Морфологические изменения ткани кишечника в исходе острой тонкокишечной ишемии вследствие, например, странгуляционной кишечной непроходимости усиливаются в период восстановления кровотока и отражают сильное повреждение слизистой кишечника с потерей его функции. Наряду с кишечником, в связи с образованием воспалительных цитокинов, поражаются и другие органы, такие как печень и легкие, что способствует ухудшению состояния пациента в послеоперационном периоде и развитию полиорганной недостаточности. Большое количество экспериментальных данных может помочь в поиске веществ, снижающих системное воздействие кишечного реперфузионного синдрома.

Заключение

Острая кишечная непроходимость является частым неотложным хирургическим заболеванием. Смертность при развитии данной патологии высока, однако во многом показатели ее обусловлены не столько развитием самой ишемии и некроза кишечника, сколько процессом, протекающим после восстановления кровотока.

Исследование синдрома ишемии-реперфузии в последние десятилетия идет очень активно в мировом научном сообществе. Установлено, что именно данный патофизиологический процесс лежит в основе поражений ткани кишечника, развития синдрома системной воспалительной реакции, а также полиорганной недостаточности.

На основании многочисленных экспериментальных исследований разрабатываются методы профилактики реперфузионного синдрома. Учитывая результаты успешного применения различных препаратов с эффектом preconditionирования (противовоспалительных, антиоксидантных, вазодилатирующих), можно сделать вывод о возможном дальнейшем исследовании данных препаратов и об их применении в клинической практике.

В российской практике в настоящее время применяется лишь несколько препаратов, тогда как большинство остается в стадии экспериментов. Таким образом, изучение реперфузионного синдрома является актуальной проблемой абдоминальной хирургии.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Характеристика экспериментального материала

Экспериментальная часть работы основана на экспериментах, которые были выполнены на 25 беспородных собаках обоего пола, которые содержались в условиях вивария ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет». Все собаки получали стандартный корм и водопроводную воду. До проведения экспериментов животные две недели выдерживались в виварии для выбора здоровых особей.

Эксперименты выполнены с соблюдением правил «проведения работ с использованием экспериментальных животных», Федерального закона «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., «Об утверждении правил лабораторной практики» (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г., № 267)) и одобрены «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» и этическим комитетом ДГМУ. Оперативное вмешательство выполнялось на базе Института медицинской экологии ФГБОУ ВО ДГМУ МЗ.

В ходе эксперимента моделировалась острая странгуляционная тонкокишечная непроходимость по методике М.Г. Ахмадудинова «Способ создания экспериментальной модели острой странгуляционной кишечной непроходимости. ДГМИ, 1979» (рис. 1). Методика моделирования заключается в стягивании удвоенной петли тонкой кишки вместе с брыжейкой эластичной резиновой полоской, внутри которой вмонтирован баллон, соединенный с манометром, в результате чего при давлении в кольце от 90 до 120 мм рт. ст. возникает классическая картина странгуляционной кишечной непроходимости. В нашем случае при давлении в кольце 110 мм рт. ст. мы получали странгуляционную кишечную непроходимость.

Выполняли среднесрединную лапаротомию, в рану выводили петлю тонкой кишки на 60–70 см ниже двенадцатиперстно-тощекишечного изгиба, моделировали острую странгуляционную тонкокишечную непроходимость (рис. 2).



Рис. 1. Методика моделирования экспериментальной модели острой странгуляционной кишечной непроходимости по М.Г. Ахмадудинову



Рис. 2. Внешний вид сегмента тонкой кишки у экспериментального животного спустя 3 часа после моделирования острой странгуляционной кишечной непроходимости

После моделирования острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости выделяли артерию и вену, которые катетеризовывались и были зафиксированы. Катетеры оставались подкожно в ходе всего эксперимента, до 48 часов, для удобства взятия крови для исследования. При этом недопустимых изменений в области оперативного вмешательства не наблюдалось (рис. 3).



Рис. 3. Петля тонкой кишки у экспериментальных животных

Кровь отбирали до начала эксперимента и через 1, 3, 6 часов и на 1, 3, 5, 7-е сутки от начала эксперимента.

Животные были рандомизированно разделены на три экспериментальные группы:

В 1 группе 4 здоровые собаки служили контролем, оперативное вмешательство выполнено в течение 180 минут в условиях нормотермии.

В 2 группе 10 здоровым собакам моделирован ишемически-реперфузионный синдром: 60 минут ишемии кишечника, 120 минут ишемии, 180 минут ишемии, которая сопровождалась 1, 3, 6 - часовой и 1, 3, 5, 7 - суточной реперфузией в условиях нормотермии.

В 3 группе 11 здоровым собакам моделирован ишемически-реперфузионный синдром: 60 минут ишемии кишечника, 120 минут ишемии, 180 минут ишемии, которая сопровождалась 1, 3, 6-часовой и 1, 3, 5, 7 - суточной реперфузией в условиях умеренной гипотермии с введением гипохлорита натрия 0,06%, внутривенно везсел дуэ ф 600 Ед и цитофлавина 2 мл/кг.

Ректальная температура проверялась непрерывно в течение эксперимента от начала общей анестезии. При нормотермии ректальную температуру сохраняли в пределах 36–38°C, умеренной гипотермии – в пределах 30–32°C, ишемизированный участок кишки собаки помещался в раствор гипохлорита натрия 0,06%, охлаждённого до 22–23°C.

Температура кишки контролировалась во время эксперимента с помощью инфракрасного термометра.

Для анестезии в качестве вводного наркоза использовался пропофол 1% в дозе 6 – 8 мг/кг и золетил в дозе 4 мг/кг в/в, предварительно в периферическую вену устанавливался внутривенный катетер для удобства введения на время всего эксперимента. В качестве премедикации вводились дроперидол 0,25% – 2,0 + анальгин 50% – 2,0 + димедрол 1% – 1,0 + атропин 0,1% – 0,5.

Для оценки тяжести состояния были определены количество лейкоцитов в периферической крови, СОЭ, лейкоцитарная интоксикация по Я.Я. Кальф-Калифу (1941), содержание продуктов ПОЛ и АОС в сыворотке крови, интегральный показатель соотношения ПОЛ и АОС.

Лактат венозной крови определялся анализатором экспресс-метода «Accutrend Plus» (Roche Diagnostics, Швейцария). Использовались специальные Accutrend Lactat – тест-полоски для определения уровня молочной кислоты. Диапазон измерения - от 0,8 до 21,7 ммоль/л.

Исследования проводили в динамике в разные сроки и стадии заболевания – 1, 3, 5, 7-е сутки, результаты исследования подвергали статистической обработке.

2.2. Характеристика клинического материала

В данную работу были включены результаты клинического наблюдения и обследования 88 пациентов, оперированных с 2010 г. по 2017 г. по поводу острой кишечной непроходимости в Республиканском центре экстренной медицинской помощи г. Махачкалы. Возраст пациентов - от 18 до 80 лет. Средний возраст составил $49,41 \pm 3,86$.

Кровь гепаринизировали, образцы центрифугировались на лабораторной центрифуге при оборотах 3000 в минуту в течение 20 минут. Плазму отделяли от форменных элементов. Образцы готовили на дистиллированной воде размещи-

ванием эритроцитарной смеси (1:1 по объему), после чего образцы замораживались при температуре от 12 до 14 °С. При определении содержания диеновых конъюгат в плазме крови (ДКрl) использовали метод, разработанный Z. Placer в модификации В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкорудной, концентрацию малонового диальдегида в плазме (МДАрl) – по М. Mihara с соавторами. В образцах оценивали активность следующих антиоксидантных ферментов: глутатионредуктазы (ГР) на основе метода J. Tilbotson и H. Sauberlich, глутатионпероксидазы (ГП) – по методу G. Mille, каталазы (КАТ) – по N. Oshino с соавторами, супероксиддисмутазы (СОД) – по методу, описанному М. Nishikimi с соавторами. Биохимические исследования плазмы крови проводили на автоматическом анализаторе открытого типа Labio 200 по принципу фотометрии. Оценивали антиоксидантный статус с использованием антиоксидантного индекса (АОИ₁), который рассчитывали как среднее арифметическое отношение показателей ПОЛ (содержание ДК и МДА в плазме и эритроцитах) к среднему значению этих показателей у доноров, который был принят за 1. $AOI_1 = (DK_{п}/DK_{п_n} + DK_{э}/DK_{э_n} + MDA_{п}/MDA_{п_n} + MDA_{э}/MDA_{э_n})/4$. Интегральный индекс ферментативной антиоксидантной защиты (антиоксидантный индекс – 2, АОИ₂) вычисляли как среднее арифметическое отношение активностей антиоксидантных ферментов эритроцитов (СОД, КТ, ГПТ и ГТР), принятые за 1 у доноров: $AOI_2 = (ГПТ/ГПТ_n + ГТР/ГТР_n + СОД/СОД_n + КТ/КТ_n)/4$. Разность этих двух факторов (АОИ = АОИ₂ – АОИ₁) было предложено рассматривать как интегральный интегральный, отражающий общий антиоксидантный статус.

2.3. Оценка системы гемостаза

Кровь на показатели гемостаза, а также некоторые гематологические параметры у оперируемых собак брали непосредственно после окончания операции в состоянии общей анестезии.

Для гематологического анализа кровь брали в вакуумную пластиковую пробирку с ЭДТА. Подсчет форменных элементов крови проводили вручную с помощью камеры Горяева. Подсчет тромбоцитов производили по Фонио в мазке крови, окрашенной по Романовскому.

Адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов определяли количественным методом по М.А. Howard. Для исследования кровь брали в вакуумные пластиковые пробирки, содержащие раствор цитрата натрия 0,06%. Определяли суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ), скорость агрегации (СА) и индекс дезагрегации тромбоцитов (ИДТ) с индукторами агрегации – аденозиндифосфатом (АДФ) (концентрация 0,1 мг/мл), коллагеном (концентрация 20 мг/мл) и ристомицином (концентрация 15 мг/мл).

Параметры плазменно-коагуляционного гемостаза определяли на двухканальном коагулометре «Thrombostat» производства Behnk Elektronik (Германия). Для оценки состояния плазменно-коагуляционного гемостаза определяли следующие показатели: АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), ПТВ (протромбиновое время), ТВ (тромбиновое время), количественный анализ фибриногена.

Функцию противосвертывающей системы оценивали с помощью измерения активности антитромбина III (АТ III) с хромогенным субстратом в бедной тромбоцитами плазме (принцип U. Abildgaard в модификации А.П. Момота и А.Н. Мамаева). Фибринолитическую активность в плазме исследуемых животных измеряли с помощью обнаружения растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в о-фенантролиновой пробе (планшетный вариант).

Для объективной оценки эндогенной интоксикации использовался ЛИИ. Он является неспецифическим признаком, позволяющим судить не только о наличии эндогенной интоксикации, но и оценивать эффективность детоксикационной терапии. Изменение показателей ЛИИ происходило на ранних стадиях развития интоксикации, что служило важным фактором диагностики. ЛИИ вычисляли по следующей формуле Я.Я. Кальф-Калифа:

$$\text{ЛИИ} = (4M_{\text{и}} + 3Y_{\text{ю}} + 2P_{\text{п}} + C) \times (Pl + 1) / (M_{\text{о}} + L) \times (E + 1),$$

где: М – миелоциты, Ю – юные, П – палочкоядерные, С – сегментоядерные, Пл – плазматические клетки, Л – лимфоциты, Мо – моноциты. За нормальные значения ЛИИ принимали показатели 0,3–1,5. Расчет ЛИИ в нашем случае проводился на компьютерной программе «Анализ лейкоцитограммы», который имеет следующий интерфейс (рис. 4):

Рис. 4. Интерфейс программы «ЛИИ по Кальф – Калифу» для расчета ЛИИ

Чтобы рассчитать ЛИИ, нужно заполнить соответствующие поля, начиная от Ф.И.О. пациента, возраста, отделения и значения показателей лейкоцитарной формулы крови, и сформировать анализ лейкоцитограммы, в последующем можно распечатать анализ. Ю.Н. Белокуров с соавторами (1989) считают ЛИИ наиболее объективным тестом оценки тяжести интоксикации. ЛИИ является показателем, отражающим состояние процессов деструкции и регенерации. В своих исследованиях при оценке тяжести эндогенной интоксикации (ЭИ) мы также строго придерживались вышеприведенных нормативов ЛИИ.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполняли пациентам с острой странгуляционной тонкокишечной непроходимостью аппаратом Logic P5 фирмы General Electric. УЗИ выполняли на 1, 2, 3, 5 и 7-е сутки после операции, изучали характер перистальтики, диаметр петель кишечника, толщину стенки кишки, наличие жидкости в брюшной полости и ее количество.

Рентгенологические исследования брюшной полости выполняли на стационарном рентгеновском диагностическом комплексе «МЕДИКС-Р АМИКО», модель КЛУЖ 38637.006.00 ПС, который состоит из вертикальной стойки снимков (АМИГРАФ), ВЮ Score, устройства цифровой обработки изображения (АККОРД, версия 3.5.124) и комплекта штативных устройств для рентгенографии и томографии (АМИГРАФ, модель КЛУЖ 38637.020).

Измерение внутрибрюшного давления осуществлялось непрямым методом с использованием мочевого пузыря. Для измерения применялся обычный мочевой катетер Фолея, через который в полость мочевого пузыря вводили 50–100 мл стерильного физиологического раствора, после чего присоединяли к катетеру Фолея прозрачный капилляр и линейку и измеряли внутрипузырное давление, принимая за ноль лонное сочленение. Раствор, вводимый в мочевой пузырь, согревался до температуры тела. У экспериментальных животных измерение внутрибрюшного давления проводилось следующим образом: тонкостенный резиновый баллон известного объема соединялся с трубкой и интраоперационно помещался в брюшную полость, а трубка выводилась через контрапертуру, измерения проводились в миллиметрах водного столба посредством фиксации к трубке мерной линейки.

2.4. Используемые лекарственные средства и методы их введения

Для профилактики реперфузионного синдрома использовались препараты антигипоксанта цитофлавин в дозе 2мл/кг массы тела, антикоагулянт вессел дуэ ф в дозе 600 ЛЕ.

Цитофлавин – метаболический препарат с цитопротекторными свойствами. Фармакологическое действие препарата обусловлено суммарным действием составляющих активных компонентов. Активизирует энергообразование и дыхание в клетках, восстанавливает активность факторов антиоксидантной защиты организма, повышает способность клеток утилизировать глюкозу и кислород, стимулирует синтез белка внутри клеток, через шунт Робертса способствует ресинтезу в нейронах гамма-аминомасляной кислоты, участвует в процессе быстрой утилизации жирных кислот. Благодаря этим эффектам происходят восстановление интеллектуально- мнестических способностей головного мозга, улучшение коронарного и мозгового кровотока, купируются расстройства чувствительности и нарушения рефлекторной деятельности, стабилизируется метаболическая активность центральной нервной системы. Если использовать цитофлавин в течение первых 12 часов после наступления инсульта, то в зоне поражения наблюдается благоприятное протекание некротических и ишемических процессов. Благодаря этому обширность поражения существенно уменьшается и быстро восстанавливается неврологический статус. Эти факторы способствуют уменьшению уровня инвалидности в отдаленный период после инсульта. За счет усиления когнитивно-мнестических функций мозга повышается общее качество жизни пациента. При постнаркотическом угнетении сознания препарат обладает выраженным быстрым пробуждающим действием. Позитивно сказывается на показателях неврологического статуса пациента: снижает тяжесть цефалгического, астенического, кохлеовестибулярного, вестибуло-мозжечкового синдромов, а также облегчает течение расстройств эмоционально-волевой сферы деятельности (уменьшает уровень тревоги, купирует депрессивное настроение). Никотинамид распределяется во всех тканях очень быстро, хорошо проникает в грудное молоко и через плаценту. Процесс метаболизма происходит в печени, где образуется основной метаболит – никотинамида-N-метилникотинамид, который элиминируется из организма почками. Период полувыведения никотинамида примерно 1,3 часа, общий клиренс составляет около 0,6 л/мин. В равновесном состо-

янии объем распределения никотинамида приблизительно 60 л. Рибофлавин распределяется неравномерно. Максимальное его количество кумулируется в жизненно важных органах – печени, почках, миокарде. Проникает в грудное молоко и через плаценту. Период полувыведения рибофлавина из плазмы крови примерно 2 часа, в равновесном состоянии объем распределения достигает около 40 л. Общий клиренс рибофлавина около 0,3 л/мин. Аффинность к белкам крови в пределах 60%. Частично в форме метаболита выделяется почками. Если рибофлавин применять в больших дозах, то в моче регистрируется в основном в неизменном виде. Инозин (рибоксин) и янтарная кислота при инфузии 2 мл/мин неразбавленного цитофлавина внутривенно практически мгновенно утилизируются, из-за чего в плазме крови почти не определяются. Инозин (рибоксин) метаболизируется гепатоцитами. Основной метаболит – глюкуроновая кислота, которая в дальнейшем метаболизируется путем окисления. Инозин (рибоксин) выделяется с мочой в незначительных количествах.

Вессел дуэ ф (сулодексид) является натуральным продуктом, экстрагированным и выделенным из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи. Представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов (ГАГ): гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8000 дальтон (80%) и дерматансульфата (20%).

Механизм действия вессел дуэ ф обусловлен двумя основными свойствами: быстродействующая гепариноподобная фракция обладает сродством к антитромбину III (АТIII), а дерматановая – к кофактору II гепарина (КГII).

Фармакологическое действие: антикоагулянтное, ангиопротективное, профибринолитическое, антитромботическое.

Антикоагулянтное действие проявляется за счет сродства к кофактору II гепарина, который инактивирует тромбин.

Механизм антитромботического действия связан с подавлением активированного X фактора с усилением синтеза и секреции простациклина (ПГI₂) и снижением уровня фибриногена в плазме крови.

Профибринолитическое действие обусловлено повышением в крови уровня тканевого активатора плазминогена и снижением содержания его ингибитора.

Ангиопротективное действие связано с восстановлением структурной и функциональной целостности клеток эндотелия сосудов с восстановлением нормальной плотности отрицательного электрического заряда пор базальной мембраны сосудов. Кроме того, препарат нормализует реологические свойства крови за счет снижения уровня триглицеридов (стимулирует липолитический фермент – липопротеинлипазу, гидролизующую триглицериды, входящая в состав ЛПНП).

Эффективность применения препарата при диабетической нефропатии определяется способностью вессел дуэ ф уменьшать толщину базальной мембраны и продукцию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума. 90% вессел дуэ ф абсорбируется в эндотелии сосудов, что превышает его концентрацию в тканях других органов в 20–30 раз и всасывается в тонком кишечнике. Метаболизируется в печени и почках. В отличие от нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов, вессел дуэ ф не подвергается десульфатированию, которое приводит к снижению антитромботической активности и значительно ускоряет элиминацию из организма. Распределение дозы по органам показало, что препарат метаболизируется и выводится почками через 4 часа после введения. Через 24 часа после внутривенного введения препарата экскреция с мочой составляет 50% соединения, а через 48 часов – 67%.

2.5. Оценка морфологических изменений в слизистой кишечной стенки при ишемии и реперфузии

Препараты тонкой кишки для исследования брали по стандартной методике. Пробы тканей брали с зон ишемии, а также из участков, прилежащих к ним. Проводился забор материала с участков кишки, которые отличались визуально. Пробы брались спустя 60 минут после моделирования ишемии-реперфузии и через 120 минут реперфузии, а в последующем через 5 и 24 часа и на 3, 5 и 7-е сутки. Материал фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в парафин. Парафиновые блоки нарезались на поперечные срезы кишки толщиной 4–6 мкм и окрашивались гематоксилином-эозином.

Морфологическое исследование препаратов было выполнено на 80 пронумерованных срезах слепым методом.

Для оценки динамики морфоструктурных изменений на этапах развития синдрома ишемии-реперфузии была использована балльная система оценок выявленных морфологических изменений (Корнеев Н. М., 2005). При этом отсутствию изменений какого-либо признака (или его полного восстановления до нормы) присваивалось 0 баллов (–); при незначительных изменениях или слабых – 1 балл (+); при умеренно выраженных – 2 балла (++); при резко выраженных изменениях – 3 балла (+++).

Кроме того, с помощью окулярмикрометрии измерялась высота слизистого слоя, которая рассматривалась как суммарная величина высоты ворсинок и глубины крипт или как расстояние от *lamina propria mucosae* до верхушек ворсинок, а также подсчитывалось количество крипт по окружности среза тонкой кишки. Для того чтобы систематизировать данные морфометрических измерений, был применен метод "циферблата": оценка нарушений структуры слизистой по вышеперечисленным критериям проводилась по 10 секторам окружности среза тонкой кишки, причем за нулевой сектор принимали брыжеечный край кишечной стенки. Если во всех секторах эпителий был не поврежден, сохранность считалась 100%; при наличии эпителия в половине секторов среза сохранность соответствовала 50% и т.д. В работах ряда авторов была применена аналогичная система морфометрических измерений по 12 секторам (Басараб Д.А. с соавт., 2004), 20 (Stojadinovic A. et al., 1999) и по 50 секторам (Chiu C.J. et al., 1970).

2.6. Метод профилактики реперфузионного синдрома при острой странгуляционной кишечной непроходимости с использованием умеренной гипотермии с введением гипохлорита натрия 0,06% и использованием цитофлавина и вессел ду ф

С целью профилактики реперфузионного синдрома при лечении острой странгуляционной кишечной непроходимости нами использовался 0,06% раствора гипохлорита натрия, разрешенного для клинического применения в качестве лекарственного средства на основании Фармакопейной Статьи 42-39-25-00 от. 01.03.2000 г.

Раствор приготавливался при помощи аппарата электрохимической детоксикации организма ДЭО-01-МЕДЭК. Данное устройство состоит из двух основных компонентов - электролизера и электронного блока. Электролизер представляет собой блок электродов (четырёх катодных и трех анодных), помещенных в стеклянный сосуд, а электронный блок - источник постоянного электрического тока с автоматической системой отключения.

Метод заключается в том, что после назоинтестинальной интубации подвергшаяся ишемии кишка промывается охлажденным гипохлоритом натрия, раствор охлаждается до 7 °С.

Интраоперационно, после ликвидации острой кишечной непроходимости производят блокаду брыжейки тонкой кишки 0,5% раствором новокаина, в последующем производят интубацию тонкой кишки назоинтестинальным зондом, собственной модификации, чрез назально. Назоинтестинальный зонд двухпросветный, отверстия одного канала локализовались на сегменте кишки подвергшейся ишемии, для лаважа охлажденным гипохлоритом натрия, отверстия второго канала располагались на всем протяжении зонда до желудка, что служило для декомпрессии кишки. После декомпрессии тонкого кишечника выполняли лаваж охлажденным раствором гипохлорита натрия до 7 °С в последующие 20 минут, после чего мы достигали целевой температуры кишки 32°С, объем рас-

творя для промывания составлял 1600 мл. Назоинтестинальный зонд устанавливался сроком на 3 – 5 суток и первые 2 – е суток, каждые 3 часа кишечник промывался охлажденным раствором гипохлорита натрия.

В эксперименте после можелирования странгуляционной кишечной непроходимости, петля кишки подвергшаяся ишемии – реперфузии помещалась в стерильный полиэтиленовый резервуар с охлажденным раствором гипохлорита натрия до 7 °С в последующие 20 минут, после чего мы достигали целевой температуры кишки 32°С, объем раствора для промывания составлял 1000 мл. Локальная температура контролировалась инфракрасным термометром. Процедура повторялась каждые 3 – 4 часа в течении первых суток.

Также с момента реперфузии в клинике и эксперименте внутривенно получали антигипоксанта цитофлавин в дозе 2мл/кг массы тела, антикоагулянт сулодексид в дозе 600 ЛЕ, сроком 5 – 7 дней.

2.7. Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием прикладных программ «Биостат» (StatSoft, США), Microsoft Excel 2013. Сравнимые группы имели нормальное распределение, что оценивалось с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные параметры оценивались в виде средней арифметической величины различных параметрических показателей (\bar{X}) и их стандартных отклонений (σ), которые представлены в виде $\bar{X} \pm \sigma$. Статистическую значимость различий исследуемых выборочных данных при нормальном распределении с учетом равенства/неравенства дисперсий групп оценивали при помощи критерия Стьюдента (t) для независимых выборок. Уровень значимости $p < 0,05$ считался достоверным. Качественные и количественные данные проанализированы при помощи двустороннего варианта точного критерия Фишера и χ^2 . Для определения силы связи между анализируемыми признаками был проведен корреляционный анализ Пирсона и Спирмена.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Визуальная оценка стенки кишки и органов на различных стадиях ишемии-реперфузии (экспериментальная часть)

Макроскопически при одночасовой ишемии не выявлены существенные изменения, в брюшной полости отсутствовала свободная жидкость, в петлях кишечника отмечались явления пареза с задержкой пассажа без особенного расширения кишки. Антеградно и ретроградно петли без видимых изменений (рис. 5).



Рис. 5. Тонкая кишка через час после разрешения странгуляции

Гистологическая оценка стенки кишечника выявила нарушения микроциркуляции в слизистом и подслизистом слоях стенки кишки, отек и кровоизлияние. Но структура клеток сохранена, целостность мембран не нарушена. А в жизненно важных органах, таких как почки, легкие, печень, существенных изменений морфоструктуры не наблюдалось.

При двухчасовой ишемии макроскопически выявлено наличие в брюшной полости свободной жидкости (серозный выпот). Петли кишечника расширены, багрово-синего цвета. Стенка кишки отечная, сероза тусклая. Летальность после операции составила 14% (рис. 6).



Рис. 6. Тонкая кишка после 2-часовой ишемии

Гистологическое исследование оценки стенки кишечника выявили изменения во всех слоях стенки кишки. В слизистой оболочке определялась деформация сосочков с десквамацией и некрозом эпителия, отек подслизистой основы. Мышечный и серозный слои сохраняли свою структуру, хотя на фоне отека мембраны клеток нарушены частично. В жизненно важных органах, таких как почки, легкие, печень, наблюдались изменения морфоструктуры в виде растройства гемо – лимфоциркуляции и вакуольных дистрофий, преимущественно в печени.

При трехчасовой ишемии у всех экспериментальных животных наблюдается некроз всех слоев кишечной стенки. Выпот в брюшной полости мутный, серозно - геморрагический. Летальность 100% (рис. 7).



Рис. 7. Тонкая кишка после 3-часовой ишемии.
Гангрена петли тонкой кишки

В легких отмечался выраженный отек и десквамация альвеоцитов, в почках: дистрофия эпителия проксимальных канальцев сочетались с полнокровием капилляров клубочков и серозно-фибринозным экссудатом в полости капсулы. Гистологическое исследование печени выявило гемостаз в венозно – капиллярной системе, а также дистрофические и некробиотические изменения гепатоцитов.

3.2. Морфологическая оценка реперфузионных повреждений при одночасовой ишемии

Для оценки морфологических изменений после реперфузии взяты экспериментальные животные с 60, 120 и 180-минутной ишемией. Гистологическая оценка после ишемии в период реперфузии изучалась в первые 90 минут, 180 минут, 5 часов, 24 часа, на 3, 5 и 7-е сутки после экспериментальной модели. Гистологический анализ 30 минут реперфузии после 60-минутной ишемии через выявил несущественные изменения в слизистой оболочке: сосуды умеренно полнокровны, архитектура ворсинок частично нарушена; через 120 минут появились признаки кровоизлияния, более выраженные нарушения архитектуры ворсинок с частичным отеком собственной пластинки слизистой оболочки, десквамацией эпителия ворсинок, (рис. 8) очаговой инфильтрацией нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами, вплоть до 24 часов реперфузионного периода.

Гистологические изменения в ткани легкого при 60-минутной ишемии в реперфузионном периоде через два и пять часов выявили незначительное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и незначительно выраженные очаговые ателектазы и участки острой эмфиземы. На 5-й час реперфузии определяются участки кровоизлияний. В конце первых суток все изменения начинают регрессировать.

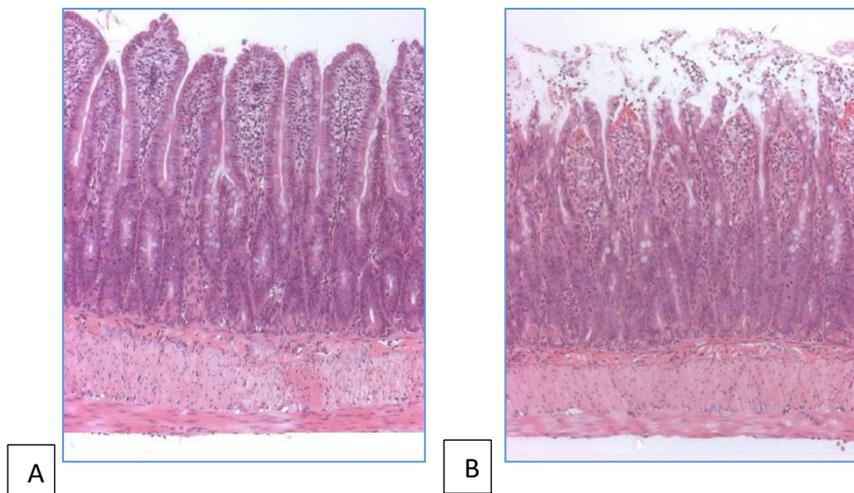


Рис. 8. [А] Нормальная слизистая оболочка. [В] Отмечается десквамация эпителия апикальной части ворсинок через 3 часа реперфузии. Окраска гематоксилин и эозином (ОК x 40)

Гистологическая оценка ткани печени и почек в реперфузионном периоде у экспериментальных животных с одночасовой ишемией выявил умеренные изменения морфоструктуры, которые в первые сутки регрессировали.

3.3. Морфологическая оценка реперфузионных повреждений при двухчасовой ишемии

Гистологический анализ после двухчасовой ишемии в стадии реперфузии уже через 30 минут выявил некроз и десквамацию эпителия слизистой оболочки с выраженной инфильтрацией собственной пластинки и подслизистой основы нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами с очаговыми кровоизлияниями.

При двухчасовой ишемии с последующей реперфузией в начальной стадии выраженные изменения морфоструктуры не отмечаются, но с течением времени изменения в кишечной стенке прогрессируют, нарастают воспалительно-деструктивные изменения, которые только в первые сутки незначительно регрессируют. Но изменения в морфологической картине к третьим суткам реперфузионного периода в несколько раз превышают изменения на высоте ишемии (рис. 9). На пятые сутки у выживших экспериментальных животных наблюдается существенное улучшение морфоструктуры кишечной стенки (табл. 1).

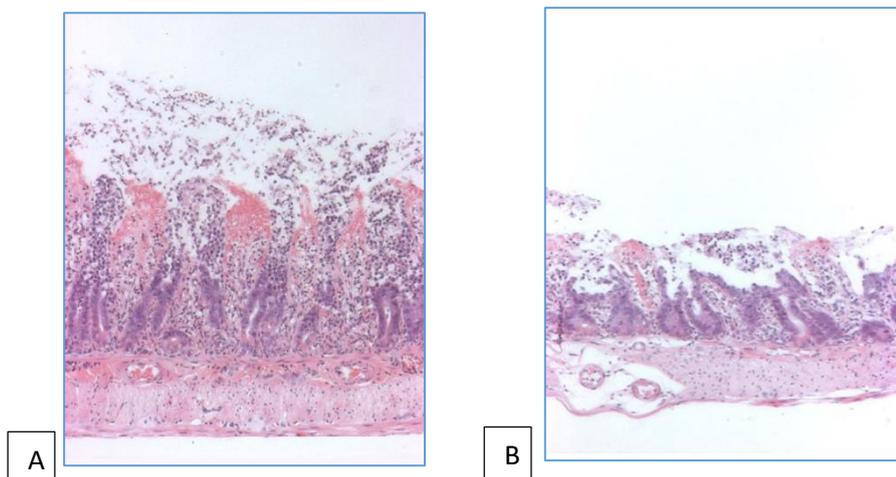


Рис. 9. [А] Структура ворсинок нарушена, определяются незначительные кровоизлияния в подслизистой основе в 1-е сутки реперфузии. [В] Отмечаются разрушение ворсинок с частичным нарушением собственной пластинки слизистой оболочки, более выраженные геморрагии в подслизистой основе на 3-и сутки реперфузии. Окраска гематоксилин и эозином (ОК x 40)

Таблица 1

Морфологические изменения стенки кишки в реперфузионном периоде после одно- и двухчасовой ишемии

Морфологические критерии	Реперфузионный период														
	Одночасовая ишемия							Двухчасовая ишемия							
	30 мин	60 мин	120 мин	180 мин	1 сут	2 сут	3 сут	30 мин	60 Мин	120 мин	180 мин	1 сут	2 сут	3 сут	
Некроз и десквамация слизистой оболочки								+	+	+	+++	++	+		
Полнокровие капилляров	+	++	+++	+	+			+	+	+	+++	++	+		
Инфильтрация подслизистой основы нейтрофилами	+	+	++	+	+			+	++	++	++	++	+		
Очаговое кровоизлияние подслизистой основы		+	++	+	+			+	+	+	++	++	+		
Дистрофические изменения и лизис отдельных нервных клеток								+	+	+	++	++	+		
Рассеянная инфильтрация брыжейки нейтрофилами		+	++	+	+			+	++	+++	++	++	+		
Итого баллов	2	5	9	4	4			6	8	9	14	12	6		

Трехчасовая ишемия с последующей реперфузией приводит к прогрессирующему и нарастанию деструктивных изменений структур кишки, легких (рис. 10), печени (рис. 11) и почек (рис. 12). Максимальная продолжительность жизни в этой группе экспериментальных животных составила 36 часов.

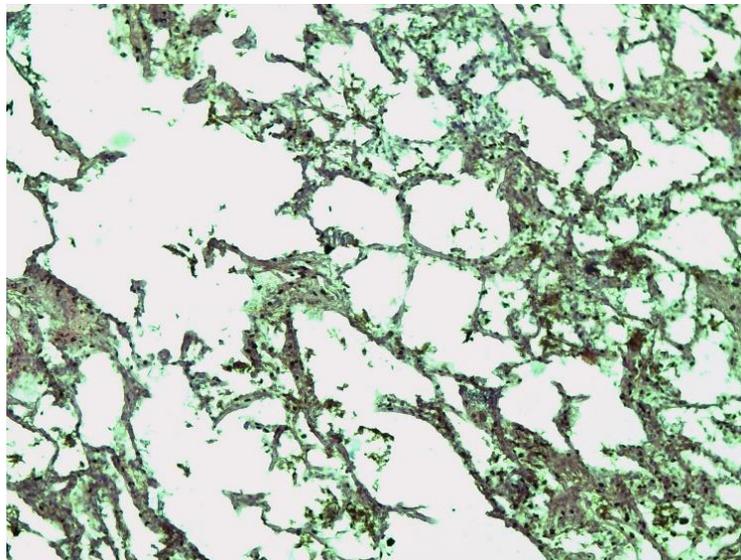


Рис. 10. Легкое с 3 – х часовой ишемией тонкой кишки и реперфузией: альвеолы различной величины, межальвеолярные перегородки местами утолщены, местами разрушены. Сосуды полнокровны. Отмечается очаговая лимфоцитарная инфильтрация.
Окраска гематоксилин и эозином (ОК x 40)

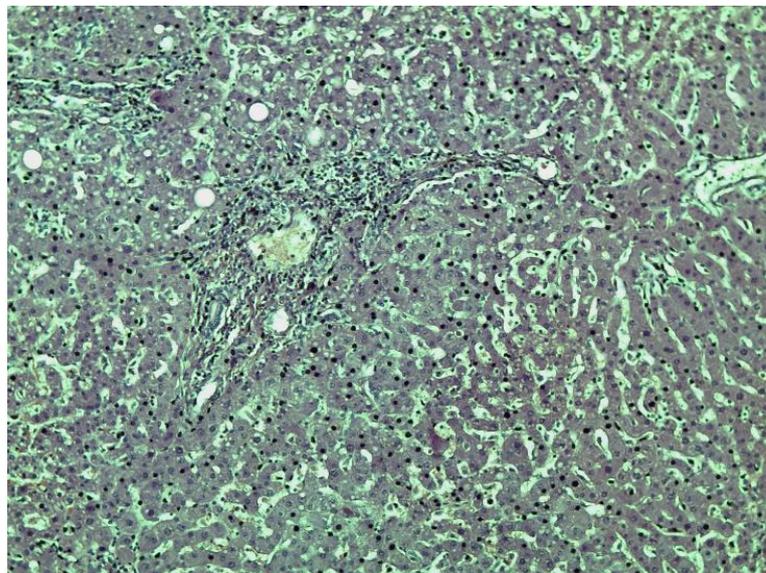


Рис. 11. Печень – отмечается дистрофия гепатоцитов, сосуды полнокровны. Вокруг портальных трактов лимфоидная инфильтрация и фибропластическая реакция.
Окраска гематоксилин и эозином (ОК x 40)

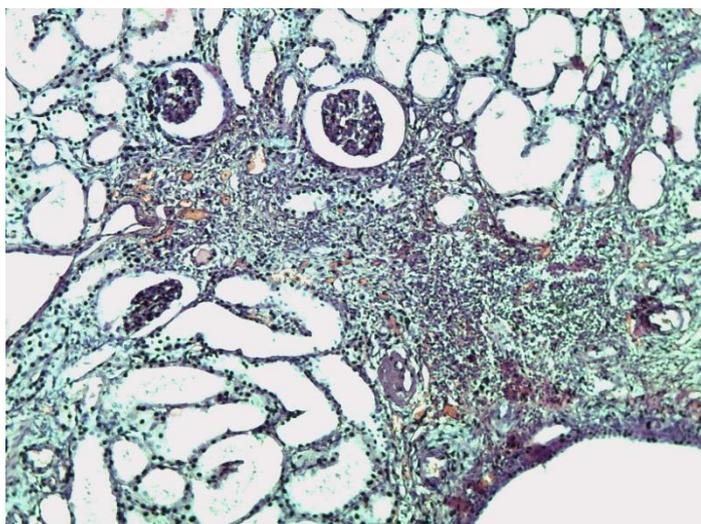


Рис.12. Почки – архитектура нефронов нарушена, отмечается коллапсирование капилляров клубочков с расширением полости капсул, дистрофия эпителия канальцев с расширением просветов, сосуды полнокровны. В строме лимфоцитарная инфильтрация с фибропластической реакцией.

Окраска гематоксилин и эозином (ОК x 40)

Анализ патоморфологических изменений у экспериментальных животных в послеоперационном периоде показал стадийность характера течения реперфузионного синдрома. В начальной стадии отмечается локальный характер процесса без морфологических изменений внутренних органов. Во второй стадии - прогрессирующее усугубление морфологических нарушений за счет бактериальной и эндогенной транслокации в разущемленной кишке с возобновленным кровотоком. В третьей – восстановление морфоструктуры при интенсивной терапии. При развитии оксидантного дистресса срок восстановления морфоструктуры удлиняется.

3.4. Методика профилактики реперфузионного синдрома с использованием умеренной гипотермии и введением лекарственных средств в комплексном лечении

В III группе 10 животным моделирован ишемически-реперфузионный синдром при 60 - и 120-минутной ишемии с последующим использованием в реперфузионном периоде схемы профилактики реперфузионного синдрома.

Для профилактики реперфузионного синдрома использовалась умеренная гипотермия с введением охлажденного раствора гипохлорита натрия 0,06%, цитофлавина и вессел дуэ ф в комплексе. В 1-е сутки после операции наблюдались повышение температуры тела, тахикардия и тахипноэ, повышение лейкоцитов в периферической крови до $14,0 \times 10^9/\text{л} \pm 3,0$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, высокое СОЭ. На 3 - и сутки состояние нормализовалось, клинические, общелабораторные и биохимические показатели крови были в норме. У животных появился аппетит, снизилась температура тела. Появилась перистальтика. Количество лейкоцитов снизилось от $14,0 \times 10^9/\text{л} \pm 3,0$ до $10,0 \times 10^9/\text{л}$. На 7-е сутки количество лейкоцитов крови нормализовалось до $7,5 \times 10^9/\text{л}$, снизилась СОЭ до $10 \pm 3,0$. На 9-е сутки количественный и качественный состав лейкоцитарной формулы нормализовался – $6,4 \times 10^9/\text{л} \pm 1,4$ (табл. 2).

Таблица 2

Лабораторные показатели крови у экспериментальных животных на стадии реперфузии

Сутки	1 - е сутки	3 - е сутки	7 - е сутки
Нб; г/л	112±9,8; 19,2>0,05	124,2±6,2; 13,2>0,05	128±5,9; 11,8>0,05
RBC; 10 ¹² /л	3,4±0,38; 0,48>0,05	3,9±0,22; 0,32>0,05	4,0±0,14; 0,12>0,05
WBC; 10 ⁹ /л	14,0±3,0; 4,2>0,05	10,0±3,0; 3,1>0,05	7,5±2,1; 2,2>0,05
Палочкоядерные; %	8±10,5; -	6±0,6; 0,2< 0,001	Нет
NE; %	55,4±5,9; 11,2< 0,001	61,2±2,4; 12,4>0,05	72,4±2,8; 11,2< 0,001
LYM; %	4,1±0,9; 2,1	5,3±1,3; 3,2	5,7±1,6; 3,4
MON; %	1,7±0,1; 0,25	3,7±0,8; 1,45	6±1,7; 2,6
EO; %	0,8±0,56; 0,5	0,35±0,55; 0,30	-
ESR; мм/час	26±3; 4,5< 0,001	14,5±2,5; 2,6< 0,001	8,5±1,2; 2,2>0,05

Использование гипотермии с введением лекарственных средств показало, что клинико- лабораторные показатели прогрессивно улучшались, в отличие от контрольной группы. Отмечалась быстрая стабилизация содержания нейтрофилов, лейкоцитов крови, снижение СОЭ, что свидетельствует об уменьшении эндотоксикоза.

3.5. Колебания гемодинамики в фазе реперфузии

Средние показатели артериального давления и ЧСС оставались на уровне исходных значений (приблизительно 120 мм рт. ст. и 90 уд./мин соответственно) в ходе всего эксперимента у животных в контрольной группе, которым проводилась имитация операции. Тем не менее снижение температуры тела у животных основной группы было связано с достоверным уменьшением значений ЧСС и в меньшей степени АД, значения которых достигали низшей точки через 60 минут после начала лечения с дальнейшим удержанием в пределах 70 уд./мин и 110 мм рт. ст. У экспериментальных животных, которым выполнялась ишемия - реперфузия без профилактики реперфузионного синдрома, показатели ЧСС и АД постепенно снижались с начала реперфузии, несмотря на восполнение потери жидкости. Несмотря на отмеченную большую вариабельность показателей между отдельными животными, к 3 часу с начала реперфузии среднее значение ЧСС было на уровне 120 уд./мин при снижении АД до 70 мм рт. ст. У всех животных данной группы развилось нарастающее выраженное падение АД с тахикардией, в итоге приводящее к сердечно-сосудистой недостаточности и гибели.

Что интересно – у экспериментальных животных, которым проводилось моделирование ишемии-реперфузии с использованием гипотермии и введением лекарственных средств, отмечалось снижение ЧСС примерно до 65 уд./мин и АД до 90 мм рт. ст. в течение первого часа реперфузии. В ходе следующих 4 часов реперфузии было отмечено лишь минимальное снижение АД, но ни у одного экспериментального животного не было признаков тахикардии либо гипотонии. В дальнейшем у животных, проходивших реперфузию, гемодинамические показатели оставались стабильными, а к моменту стабилизации состояния показывали средние значения – 75 уд./мин и 110 мм рт. ст. с небольшими вариациями внутри группы (рис. 13).

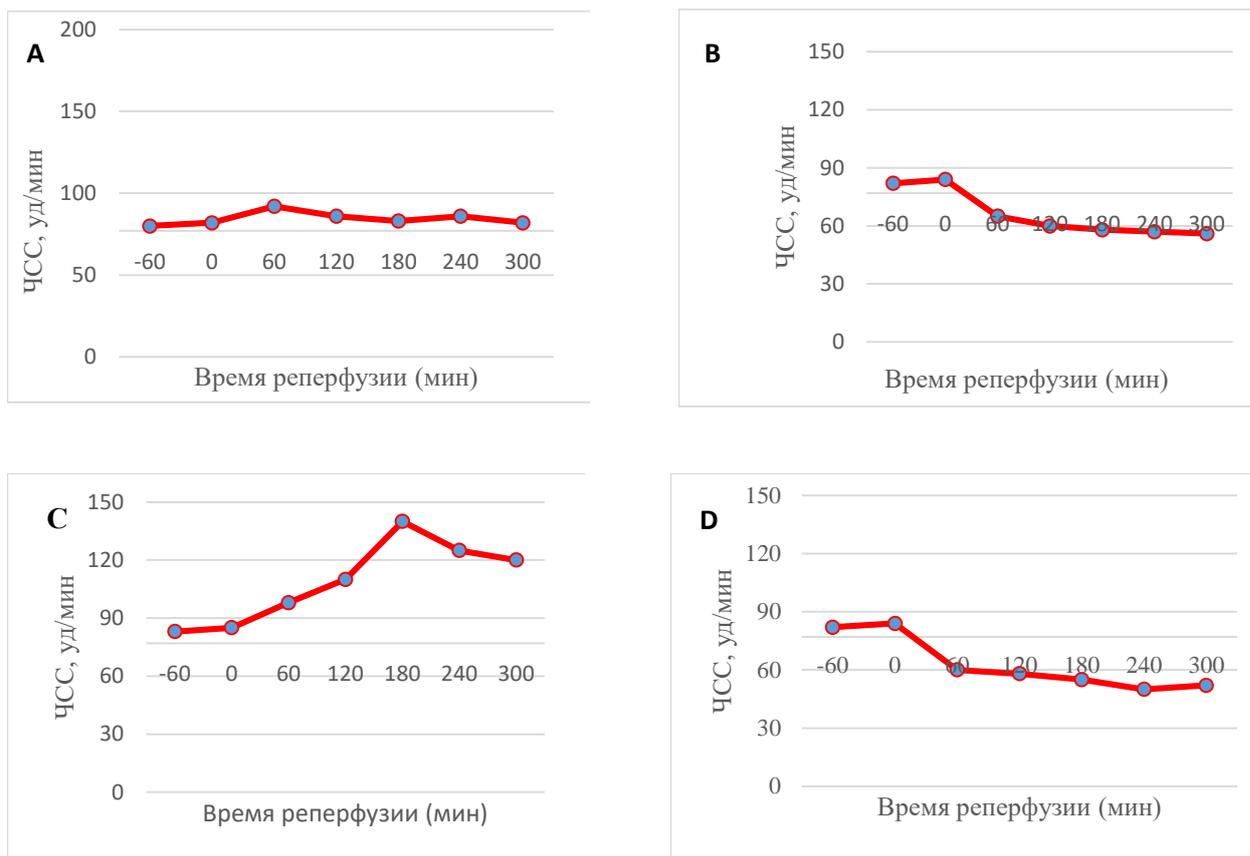


Рис. 13. Частота сердечных сокращений

Частота сердечных сокращений была измерена на правом бедре: А – экспериментальные животные ($n = 6$), которые перенесли оперативное вмешательство без моделирования ишемии-реперфузии; В – оперативное вмешательство без моделирования ишемии-реперфузии, но в условиях гипотермии; С – оперативное вмешательство с моделированием ишемии - реперфузии (контроль); D – оперативное вмешательство с моделированием ишемии - реперфузии с применением умеренной гипотермии и лекарственной коррекции [D].

Среднее артериальное давление было измерено на правой бедренной артерии. Животные ($n = 6$) перенесли: А – оперативное вмешательство без моделирования ишемии-реперфузии; В – оперативное вмешательство с моделированием ишемии-реперфузии без лечения (группа контроля); D – оперативное лечение с моделированием ишемии-реперфузии в условиях умеренной гипотермии и введением лекарственных средств (рис. 14).

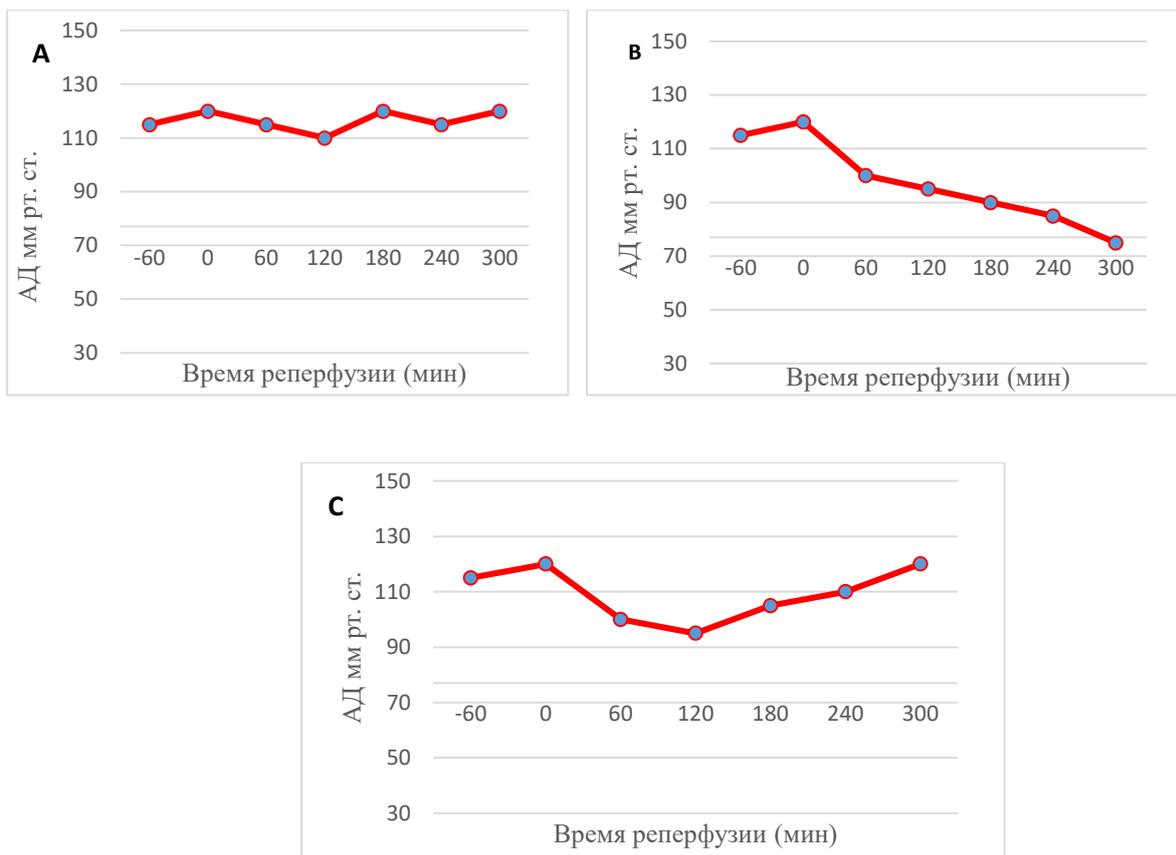


Рис. 14. График колебания АД

Гипотермия с введением лекарственных препаратов в комплексе была начата в начале реперфузии и целевая температура достигнута в течение 30 минут у всех экспериментальных животных (рис. 15).

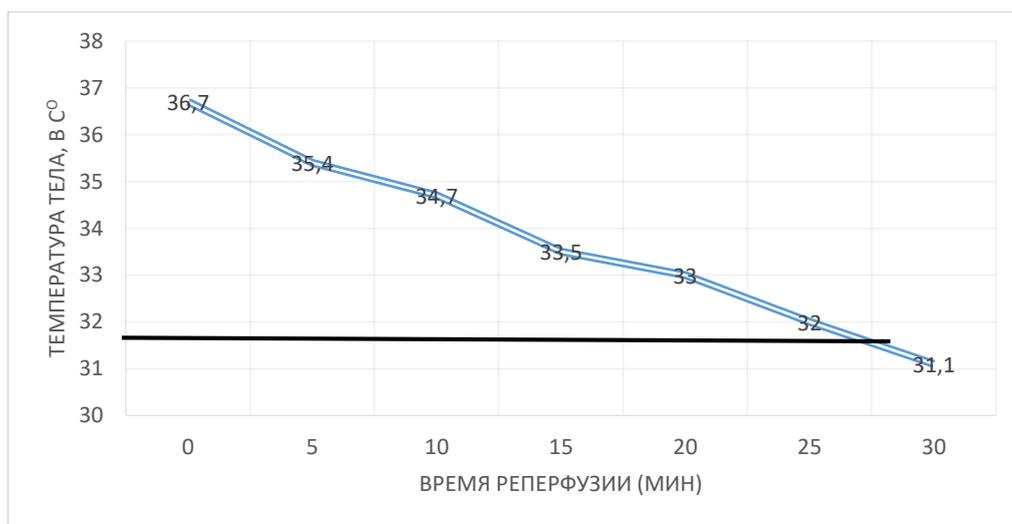


Рис. 15. Динамика локальной температуры во время гипотермии

3.6. Активность антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов при развитии реперфузионного синдрома

Активность антиоксидантной системы у экспериментальных животных при развитии реперфузионного синдрома оценивали по активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах и по содержанию продуктов перекисного окисления липидов.

При развитии реперфузионного синдрома при ОКН в наших экспериментах концентрация продуктов перекисного окисления липидов (ДК и МДА) с началом реперфузии прогрессивно нарастала со временем, чем их концентрация на пике ишемии. Концентрация ДК в крови через 12 часов составляла $1,1 \pm 0,09$, через 24 часа – $2,05 \pm 0,11$, а через 48 часов – $3,5 \pm 0,2$ мкмоль/л. Увеличение концентрации в крови ДК по сравнению с контролем составляло 111 % ($p = 0,00$). Концентрация малондиальдегида при развитии реперфузионного синдрома ОКН через 12 часов составляла $1,27 \pm 0,11$ мкмоль/л, через 24 часа – $3,2 \pm 0,35$, а через 48 часов – $4,3 \pm 0,5$ мкмоль/л. Увеличение концентрации в крови МДА по сравнению с контролем составляло 162 % ($p = 0,00$).

Активность процессов перекисного окисления липидов при развитии реперфузионного синдрома связана с реакцией организма на стресс, связанный с развитием ишемии, образованием супероксида и последующим реперфузионным синдромом, который развивается при перфузии ишемизированной ткани. Катехоламины стимулируют липазу, которая в свою очередь приводит к мобилизации липидов из депо. Образовавшаяся АФК при ишемии и последующей реперфузии приводит к прогрессированию перекисного окисления липидов.

Накопленные в кишечной стенке токсические продукты перекисного окисления липидов постепенно всасываются в общий кровоток, и кишечник становится источником эндогенных токсинов, что приводит к повреждению тканей и жизненно важных органов.

Состояние АОС оценивалось по концентрации в крови супероксиддисмутазы (СОД). Через 12 часов после развития реперфузионного синдрома отмечалось незначительное увеличение активности фермента СОД – $986 \pm 20,4$ ед/мл, а

через 48 часов ее активность в крови снизилась до 624 ± 52 ед/мл. Снижение концентрации СОД в крови составило 49,7 % ($p = 0,000$).

Активность каталазы возрастала первые 6 часов после развития реперфузионного синдрома на 2,8%, но через 12 часов отмечалось ее снижение на 49 %, а через 24 часа – на 56,8%, на 3-и сутки – до 60,8% ($p = 0,0003$).

Первые 6 часов также отмечалось незначительное увеличение активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы – 8,3%, но на 3-и сутки она снизилась и составила 68,3% ($p = 0,05$).

Расчеты общего антиоксидантного статуса давали более полноценную информацию об активности АОС при реперфузионном синдроме. Так, после реперфузии первые 12 часов отмечается повышение уровня продуктов ПОЛ, что приводило к повышению показателя АОИ₁, которая в свою очередь приводила к снижению общего антиоксидантного статуса АОИ₂ (табл. 3).

Таблица 3

Показатели ПОЛ и АОС в зависимости от времени реперфузии

	СОД, ед/мл	ГР, Мкмоль/ (мин x мл)	КАТ, тыс. ед/мл	ДКпл., нмоль/мл	МДАпл., нмоль/мл
Контроль	1243,0±32,4	2,4±0,2	352±13,2	0,20±0,03	0,40±0,06
6 часов реперфузии	1350,0±17,6	2,6±0,2	362±14	0,30±0,07	0,55±0,1
12 часов реперфузии	986±20,4 $p=0,0001$	1,9±0,4 $p=0,02$	179±18 $p=0,0009$	1,1±0,09 $p=0,2958$	1,27±0,11 $p=0,07$
24 часа реперфузии	851±17 $p=0,00$	0,9±0,1 $p=0,07$	152±5,4 $p=0,0003$	2,05±0,11 $p=0,00$	3,2± 0,35 $p=0,00$
3-и сутки реперфузии	624±32 $p=0,00$	0,75±0,14 $p=0,05$	138±22 $p=0,0003$	3,5±0,2 $p=0,00$	4,3 ± 0,5 $p=0,00$

Примечание: p – показатель критерия достоверности.

3.7. Динамика изменения лактата и интраабдоминального давления у экспериментальных животных

Исследование периферической крови на содержание уровня лактата экспресс-методом проводилось путем прокола ушей скарификатором, полученная капиллярная кровь наносилась на тест-полоску. Время на определение лактата составляло 60 секунд. Лактат определялся до ишемии, во время ишемии, через 30 минут, 60 минут, 120 минут, 180 минут, 1-е сутки, 2-е сутки, 3-и сутки реперфузии.

В норме уровень лактата крови у экспериментальных животных составляет $2,34 \pm 0,2$ ммоль/л. После 2-часовой ишемии показатель уровня лактата крови составил $2,8 \pm 0,2$ ммоль/л, во время реперфузии через 30 минут – $3,4 \pm 0,04$ ммоль/л, через 60 минут – $4,8 \pm 0,07$ ммоль/л, через 120 минут – $6,3 \pm 0,08$ ммоль/л, через 180 минут – $9,4 \pm 0,09$ ммоль/л. На первые сутки уровень лактата составил $10,6 \pm 0,24$ ммоль/л, на вторые сутки – $11,7 \pm 0,45$ ммоль/л, на третьи сутки – $13,9 \pm 0,68$ ммоль/л.

Средний уровень интраабдоминального давления ИАД у экспериментальных животных после 2-часовой ишемии составил $9,9 \pm 0,54$ мм рт. ст., через 30 минут реперфузии – $12,4 \pm 0,47$ мм рт. ст., через 60 минут – $16,8 \pm 0,33$ мм рт. ст., через 120 минут – $19,4 \pm 0,23$ мм рт. ст., через 180 минут – $21,3 \pm 0,36$ мм рт. ст. На 1-е сутки ИАД составил $24,6 \pm 0,58$ мм рт. ст., на 2-е сутки – $26,8 \pm 0,58$ мм рт. ст. (рис. 16). При развитии реперфузионного синдрома отмечается стойкое повышение ИАД, которое сопровождается повышением лактата крови. При одновременном повышении ИАД и лактата крови можно судить о развитии реперфузионного синдрома и его прогрессировании. При увеличении лактата более чем на $9,5$ ммоль/л и ИАД на 24 мм рт. ст. можно говорить о развитии реперфузионного синдрома, а при более высоких цифрах – о его прогрессировании.

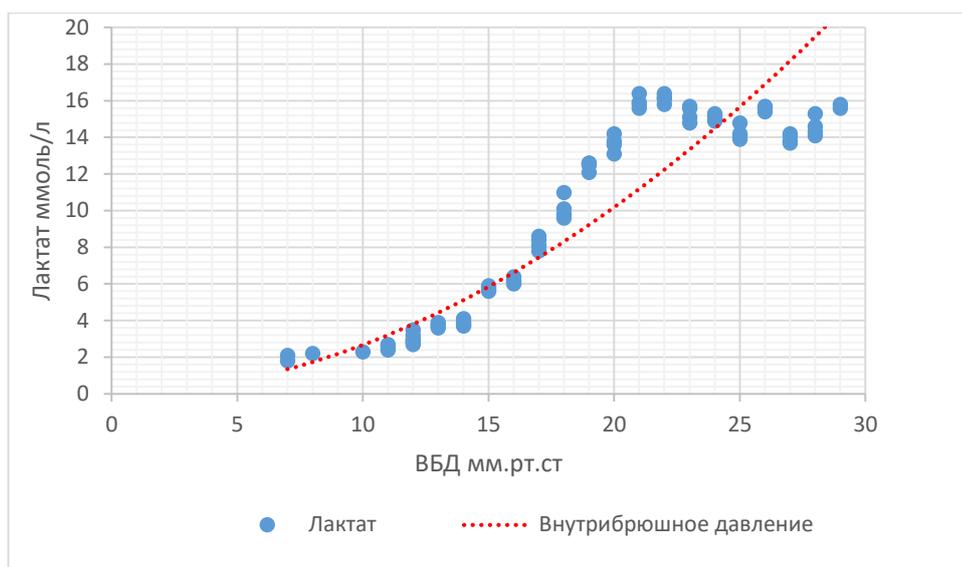


Рис. 16. Графическое выражение соотношений содержания лактата и ИАД

3.8. Динамика изменения антиоксидантного статуса в условиях умеренной гипотермии с использованием охлажденного гипохлорита натрия и лекарственной коррекции в комплексе

Под общим обезболиванием, как описано в главе 2, выполнялась срединная лапаротомия и создавали экспериментальную модель ишемии тонкой кишки с последующей реперфузией. Животные в контрольной группе не подвергались ишемии-реперфузии. После 60 минут ишемии в кишке возобновляли кровоток, при этом кишечник помещался в охлажденный раствор гипохлорита натрия 0,06% на 60 и 120 минут. Также животные внутривенно получали цитофлавин в дозе 2мл/кг, вессел дуэ ф 600 Ед. В течение данного промежутка времени брались образцы венозной крови и проводилось исследование морфологии кишечной стенки.

Концентрация ДК в крови через 12 часов после умеренной гипотермии и лекарственной коррекции у экспериментальных животных контрольной группы составила $1,1 \pm 0,09$, через 24 часа – $2,05 \pm 0,11$, через 48 часов – $3,5 \pm 0,2$. С увеличением количества дней после операции увеличивается концентрация ДК в крови.

Содержание ДК в крови у экспериментальных животных основной группы через 12 часов после оперативного лечения составляло $0,79 \pm 0,27$, через 24 часа

– $0,6 \pm 0,1$, через 48 часов – $1,3 \pm 0,1$. Наибольший пик роста ДК отмечался через 48 часов реперфузионного периода, что выше, чем у пациентов основной группы более чем в 3 раза ($p=0,00$) (рис. 17).



Рис. 17. Концентрация диеновых конъюгат в крови

У экспериментальных животных контрольной группы концентрация малондиальдегида при развитии реперфузионного синдрома ОКН через 12 часов составляла $1,27 \pm 0,11$, через 24 часа – $3,2 \pm 0,35$, через 48 часов – $4,3 \pm 0,5$.

У экспериментальных животных в основной группе концентрация малондиальдегида при развитии реперфузионного синдрома ОКН через 12 часов после умеренной гипотермии и лекарственной коррекции составляла $0,83 \pm 0,2$ мкмоль/л, через 24 часа – $0,9 \pm 0,1$, а через 48 часов – $1,0 \pm 0,3$ мкмоль/л. Статистически значимое снижение уровня МДА ($p=0,000$).

Наибольший пик роста ДК отмечался через 48 часов после операции – 3,5 в контрольной группе и 1,3 в основной группе. Увеличение концентрации в крови МДА в контрольной группе по сравнению с основной группой составило 66 % (рис. 18).

У экспериментальных животных контрольной группы концентрация в крови СОД через 12 часов составляла $986 \pm 20,4$, через 24 часа – 851 ± 17 , через 48 часов – 624 ± 52 .

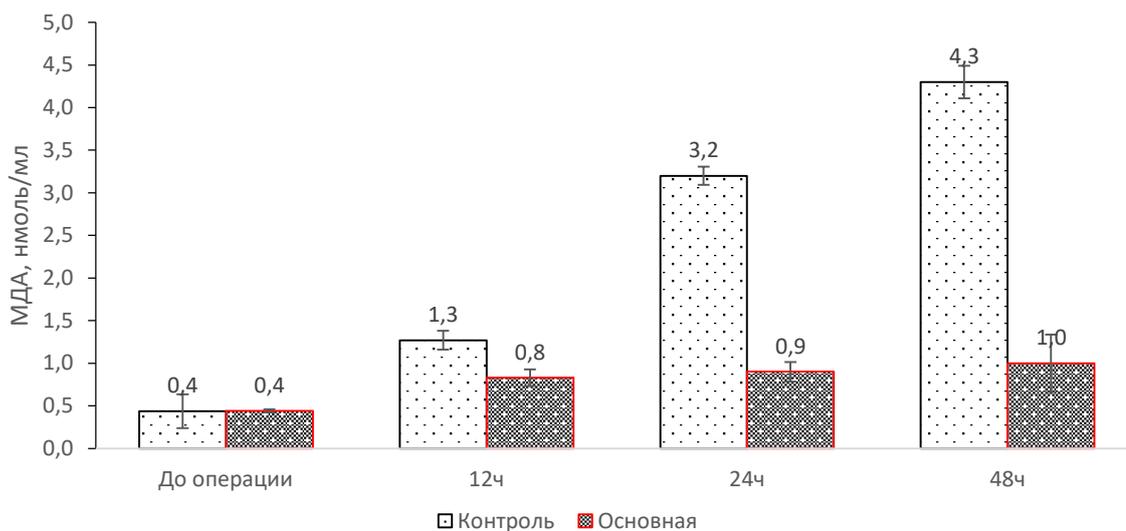


Рис. 18. Концентрация малондиальдегида в плазме (нмоль/мл)

Содержание концентрации в крови СОД у экспериментальных животных основной группы через 12 часов после оперативного лечения составляло $1282 \pm 53,3$, через 24 часа – $1353 \pm 39,6$, через 48 часов – $1468 \pm 54,6$. В зависимости от группы динамики показателя СОД различны: максимальное значение контрольной группы приходится до операции, а основной группы – на 3-и сутки после операции. К 3-м суткам снижение у экспериментальных животных контрольной группы концентрации СОД в крови составило 43,8% и повышение у экспериментальных животных основной группы 21,9% ($p=0,000$) (рис. 19).

У экспериментальных животных контрольной группы активность каталазы снизилась на 20,6% в первые 12 часов после операции, через 24 часа сократилась на 48,8%, через 48 часов достигла своего минимального значения 136 ± 22 (сократилась на 57,7%).

У экспериментальных животных основной группы в первые сутки также идет снижение: в первые 12 часов после операции на 4,4% и достигает своего минимального значения $316 \pm 28,4$; через 24 часа отмечается рост каталазы на 26,9%, через 48 часов рост достиг значения $463,8 \pm 64,7$ ($p=0,0003$) (рис. 20).

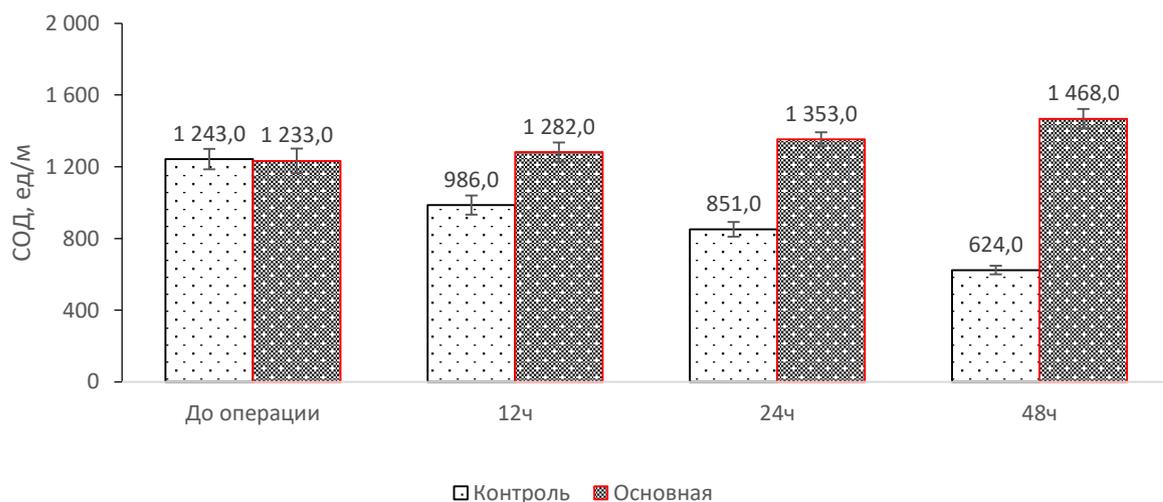


Рис. 19. Содержание супероксиддисмутазы в крови (ед/мл)

У экспериментальных животных контрольной группы активность глутатионредуктазы снизилась на 23,0% в первые 12 часов после операции, через 24 часа – на 58,9%, через 48 часов – на 64% и достигла своего минимального значения - $0,75 \pm 0,14$ мкмоль/(мин x мл).

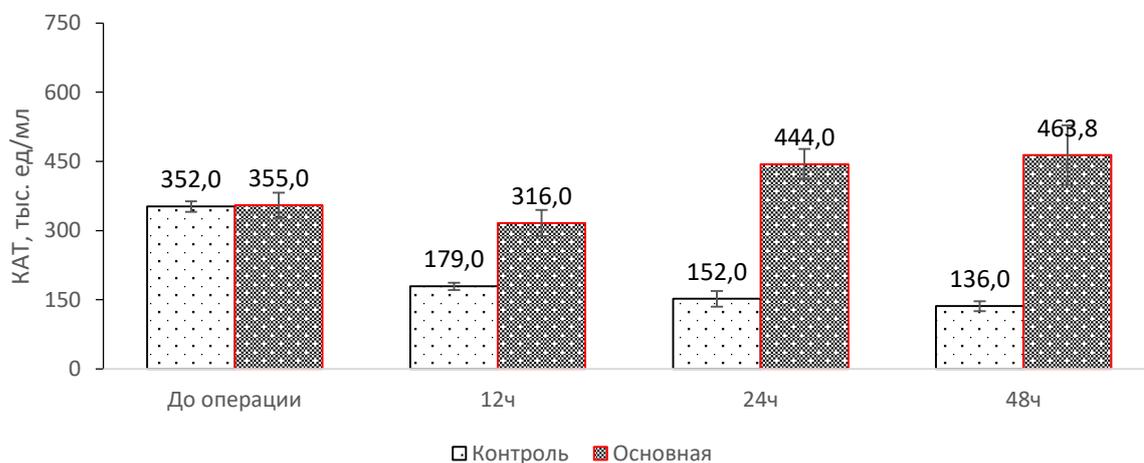


Рис. 20. Активность каталазы (тыс. ед/мл)

У экспериментальных животных основной группы в первые сутки также идет снижение: в первые 12 часов после операции на 13,2% и достигает своего минимального значения $1,2 \pm 0,2$; через 24 часа отмечается рост на 22,5%, через 48 часов рост достиг максимального значения $2,08 \pm 0,6$ ($p=0,05$) (рис. 21).

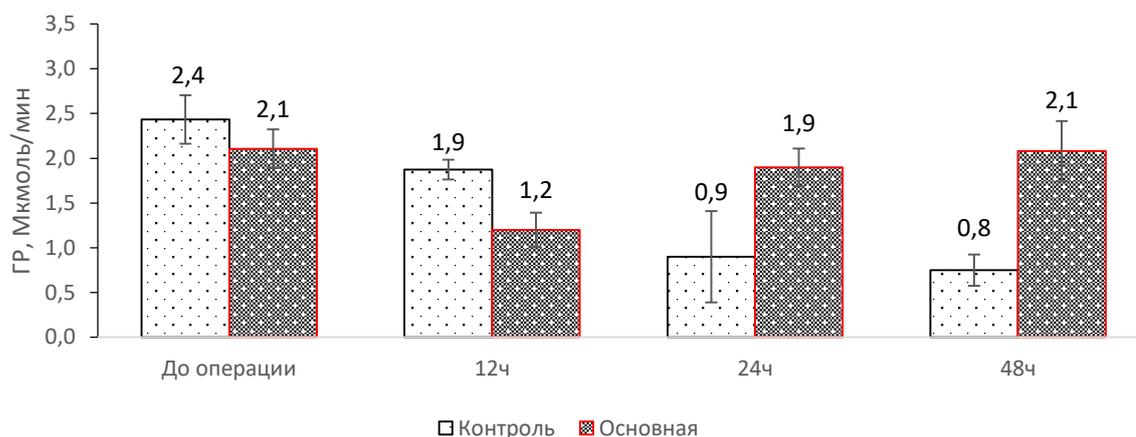


Рис. 21. Активность глутатионредуктазы (μмоль/(мин x мл))

Антиоксидантная система организма является одним из основных звеньев комплексного барьера организма на молекулярном уровне. Баланс между накоплением в крови продуктов перекисного окисления крови и активацией ферментативной и неферментативной антиоксидантной системы рассматривается как общая антиоксидантная система организма. Для оценки активности антиоксидантной системы (АОС) основное значение имеет подбор стабильных и чувствительных показателей для определения концентрации продуктов ПОЛ и ферментов АОС (табл. 4).

Антиоксидантный индекс (АОИ) основан на выявлении в крови и эритроцитах продуктов ПОЛ (МД, ДК) и оценке ферментов антиоксидантной системы (СОД, КТ, ГР и ГП).

Общий АОИ предложено рассматривать как разность $АОИ_1$ и $АОИ_2$. $АОИ_1$ - это суммарное среднее изменение активности антиоксидантных ферментов, $АОИ_2$ - это концентрация в крови продуктов ПОЛ. Общий АОИ выявил наличие сопоставимых по амплитуде отклонения у обоих парциальных индексов, что позволило использовать их в клинической практике.

Колебания общей антиоксидантной системы у экспериментальных животных оценивали по ее активности защиты эритроцитов и по концентрации продуктов ПОЛ. Процентное отклонение показателей $АОИ_1$ и $АОИ_2$ от контроля у экспериментальных животных в контрольной группе наблюдалось в сторону ухудшения.

Динамика изменения антиоксидантного статуса в условиях гипотермии
и лекарственной коррекции в комплексе по группам

Показатель	М ± S, до операции	М ± S, 12ч (%)	М ± S, 24 ч (%)	М ± S, 48 ч (%)
Контрольная группа				
ДК в крови, мкмоль/л	0,2 ± 0,03	1,1 ± 0,09 p=0,2958	2,05 ± 0,11 p=0,00	3,5 ± 0,2 p=0,00
МДА, нмоль/мл	0,40 ± 0,06	1,27 ± 0,11 p=0,07	3,2 ± 0,35 p=0,00	4,3 ± 0,5 p=0,00
СОД, ед/м	1 243 ± 32,4	986 ± 20,4 p=0,0001	851 ± 17 p=0,00	624 ± 52 p=0,00
КАТ, тыс. ед/мл	352 ± 13,2	179 ± 18 p=0,0009	152 ± 5,4 p=0,0003	136 ± 22 p=0,0003
ГР, Мкмоль/мин	2,4 ± 0,2	1,9 ± 0,2 p=0,02	0,9 ± 0,1 p=0,07	0,75 ± 0,14 p=0,05
Основная группа				
ДК в крови, мкмоль/л	0,21 ± 0,0	0,79 ± 0,27 p=0,2958	0,6 ± 0,1 p=0,00	1,3 ± 0,1 p=0,00
МДА, нмоль/мл	0,44 ± 0,06	0,83 ± 0,2 p=0,07	0,9 ± 0,1 p=0,00	1,0 ± 0,3 p=0,00
СОД, ед/м	1 233 ± 32,4	1 282 ± 53,3 p=0,0001	1 353 ± 39,6 p=0,00	1 468 ± 54,6 p=0,00
КАТ, тыс. ед/мл	355 ± 13	316 ± 28,4 p=0,0009	444 ± 60 p=0,0003	463,8 ± 64,7 p=0,0003
ГР, Мкмоль/мин	2,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2 p=0,02	1,9 ± 0,5 p=0,07	2,08 ± 0,6 p=0,05

Примечание: p – показатель критерия достоверности.

В контрольной группе анализ общего интегрированного индекса давал полноценную информацию о состоянии АОС в стадии реперфузии. Так, через 12 часов после начала реперфузии отмечалось достоверное снижение индекса АОИ₂ (примерно на 55–60 %), которое сохранялось на протяжении всей стадии реперфузионного синдрома и возрастало к 3-м суткам до 74%. Отрицательное значение общего интегрированного индекса указывало на декомпенсацию системы антиоксидательной защиты, которая сопровождалась выраженной активизацией перекисного окисления липидов. В основной группе анализ интегрированного индекса выявил по отношению к контролю более стабильный показатель АОИ₂, который

снижался только на 13%, на 3-и сутки - на 3%. Положительное значение общего интегрального индекса указывало на компенсацию системы антиокислительной защиты (табл. 5).

Таблица 5

Общий интегральный антиоксидантный индекс

Группа		АОИ ₁ , %	АОИ ₂ , %	АОИ (АОИ ₁ -АОИ ₂), %
Контроль	12 часов	72±2,4 p=0,00	127±3,4 p=0,00	- 55,8±5,12
Основная		93±0,4 p=0,00	104±0,9 p=0,00	+8±0,6
Контроль	24 часа	68,6±1,4 p=0,00	133,2±3,33 p=0,00	- 64,6±3,2
Основная		98,3±2,2 p=0,00	102,4±2,28 p=0,00	+4,1±0,3
Контроль	3 сутки	63,2±1,2 p=0,00	138,1±3,2 p=0,00	- 74,9±1,8
Основная		99±0,2 p=0,00	102±0,19 p=0,00	+3±0,4

Примечание: p – показатель критерия достоверности.

Выявленные закономерности практически в равной мере относились ко всем изученным показателям, то есть информативная ценность индекса АОИ возрастала с увеличением числа измеряемых однотипных параметров. Использование дополнительных критериев, помимо традиционного содержания МДА, активности СОД и некоторых других, в значительной степени повышает информативность результатов исследований. При этом важность приобретают способы группировки показателей. Из полученных данных видно, что применение общего индекса (АОИ) позволяет достоверно оценить невысокие отклонения в антиоксидантном статусе при развитии реперфузионного синдрома.

Таким образом, установлено, что при развитии реперфузионного синдрома наступает декомпенсация антиоксидантной системы, на 3-и и 7-е сутки реперфузионного синдрома также отмечается тенденция к усилению окислительного

стресса. Определение интегрального антиоксидантного индекса является чувствительным методом для диагностики возникновения и прогрессирования реперфузионного синдрома в экспериментальных моделях.

Ферментативное звено антиоксидантной защиты представляет собой цепь последовательных реакций по нейтрализации кислородных радикалов (супероксид-анион-радикал, синглетный кислород, перекись водорода, гидроксил-радикал и др.) и продуктов их взаимодействия с органическими соединениями, прежде всего ненасыщенными жирными кислотами, образующимися в результате гидроперекиси жирных кислот. Основное свойство ферментативных антиоксидантных систем заключается в обеспечении долговременной защиты органов и тканей при повышении стационарного количества активных форм кислорода и свободных радикалов.

Впервые для определения антиоксидантного статуса и перекисного окисления липидов у собак в эксперименте нами использован общий антиоксидантный индекс, позволяющий не только выявить активность антиоксидантной системы организма и активацию перекисного окисления липидов, но и оценить развитие реперфузионного синдрома и тенденции его течения, возможности профилактики.

Таким образом, определение активности АОС и количества продуктов ПОЛ при развитии реперфузионного синдрома представляет огромный практический интерес в понимании функционирования антиоксидантной системы защиты организма.

3.9. Динамика изменения лактата и интраабдоминального давления у экспериментальных животных в условиях умеренной гипотермии с использованием охлажденного гипохлорита натрия и лекарственной коррекции в комплексе

При использовании предложенной для профилактики реперфузионного синдрома схемы содержание лактата после 2-часовой ишемии составило $2,8 \pm 0,2$ ммоль/л, во время реперфузии через 30 минут – $3,2 \pm 0,03$ ммоль/л, через 60 минут – $3,5 \pm 0,03$ ммоль/л, через 120 минут – $3,8 \pm 0,09$, через 180 минут – $4,3 \pm 0,02$ ммоль/л. В 1-е сутки уровень лактата составил $4,6 \pm 0,16$ ммоль/л, на 2-е сутки – $4,2 \pm 0,43$ ммоль/л, на 3-и сутки – $2,9 \pm 0,47$ ммоль/л.

Средний уровень ИАД у экспериментальных животных через 30 минут реперфузии составил $8,4 \pm 0,38$ мм рт. ст., через 60 минут реперфузии – $9,8 \pm 0,24$ мм рт. ст., через 120 минут реперфузии – $11,4 \pm 0,36$ мм рт. ст., через 180 минут реперфузии – $12,4 \pm 0,38$ мм рт. ст. В 1-е сутки ИАД составил $15,8 \pm 0,61$ мм рт. ст., на 2-е сутки – $10,6 \pm 0,46$ мм рт. ст. При использовании предложенной схемы профилактики реперфузионного синдрома отмечалось невыраженное увеличение ИАД, которое сопровождается незначительным повышением уровня лактата крови по сравнению с контрольной группой.

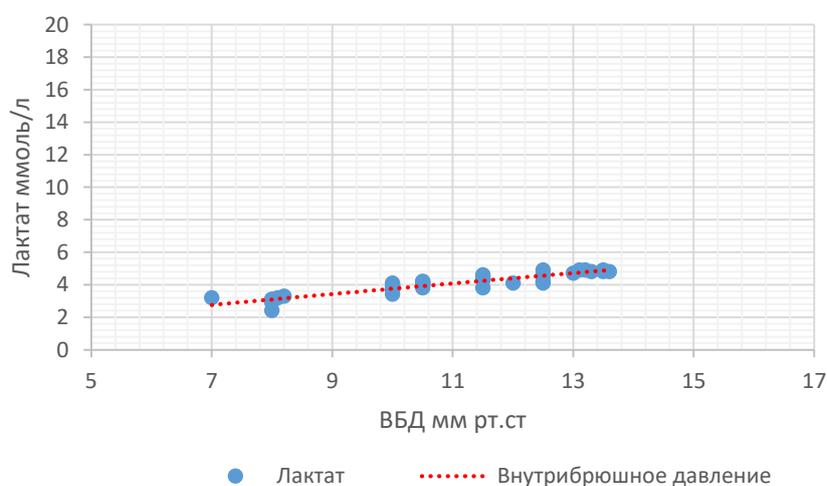


Рис. 22. Графическое выражение соотношений содержания лактата и ИАД

Реперфузионный синдром в контрольной группе характеризовался огромным увеличением степени нейтрофильной инфильтрации в стенке кишки, в печени, почках и в легких (рис. 23). Предложенная схема профилактики реперфузионного синдрома с применением гипотермии эффективно уменьшала степень нейтрофильной инфильтрации во всех органах по сравнению с контрольной группой. Эффект от профилактики наиболее выражен был в кишечной стенке (рис. 24).

Морфологическая структура тонкой кишки в контрольной группе: слизистая оболочка оставалась без патологических изменений или на поверхности ворсинок наблюдался минимальный эпителиальный струп (рис. 25 А, С).

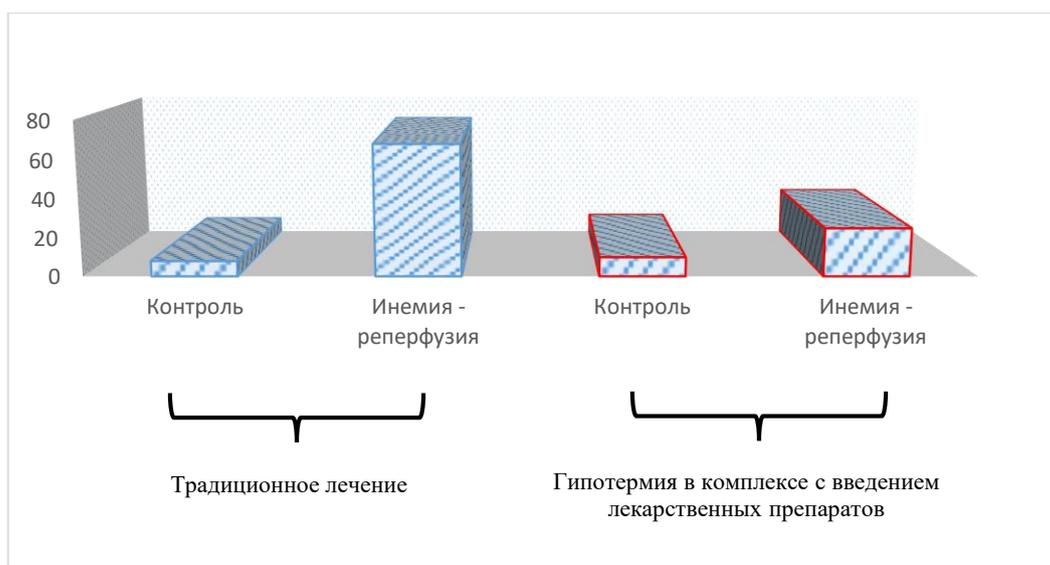


Рис. 23. Инфильтрация нейтрофилами стенки кишки: достоверно при сравнении между группами ($p < 0,001$); достоверно по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$)

При моделировании ишемии - реперфузии в контрольной группе выявлены значимые изменения в стенке кишечника, архитектура кишечника была глубоко повреждена по сравнению с контрольной группой (рис. 25, В, D). В морфологической структуре кишечной стенки определялись глубокие повреждения слизистой оболочки с полным разрушением ворсинок кишечника и вовлечением в патологический процесс кровеносных сосудов в подслизистой основе с многочисленными кровоизлияниями во всех гистологических препаратах (рис. 25 В), также наблюдались признаки подслизистого кровоизлияния и повреждения базальной мембраны, и больше половины образцов подвергались выраженной лейкоцитарной инфильтрации в подслизистой основе. Комплексное применение гипотермии с введением лекарственных препаратов выполняло роль частичной защиты от повреждения слизистой оболочки кишечной стенки у экспериментальных животных с реперфузионным синдромом. При использовании предложенной схемы профилактики повреждение кишечной стенки было ограничено кончиками или ядром ворсинок, не включая крипты или основу ворсинок (рис. 25 D), а также несущественными кровоизлияниями, незначительным скоплением лейкоцитов в подслизистой основе стенки кишки (табл. 6).

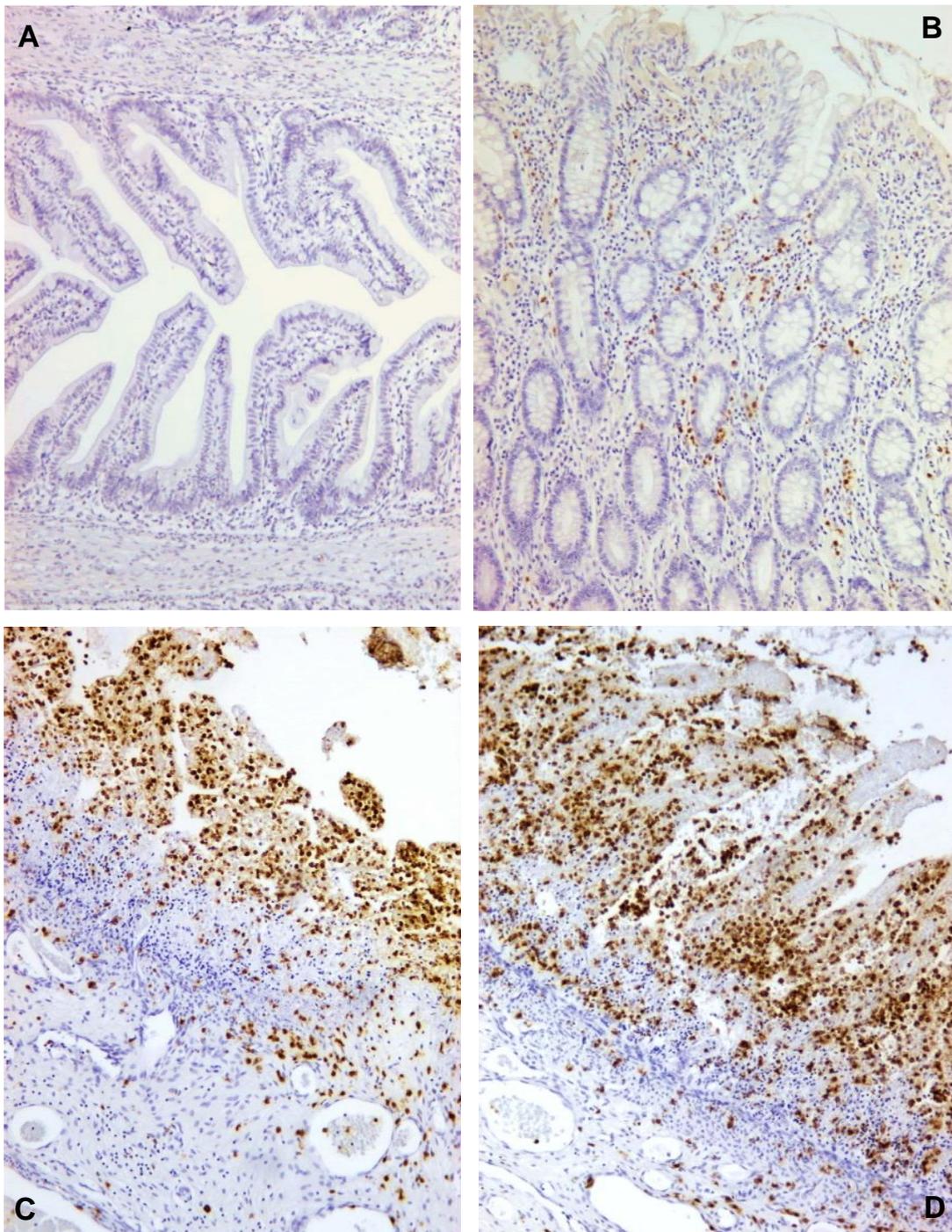


Рис. 24. Гистологические признаки нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки тонкой кишки. Морфологические изменения терминального отдела подвздошной кишки: [А, В] контрольной и основной групп в стадии реперфузии [С, D]. Окраска гематоксилин и эозином ОК x 40

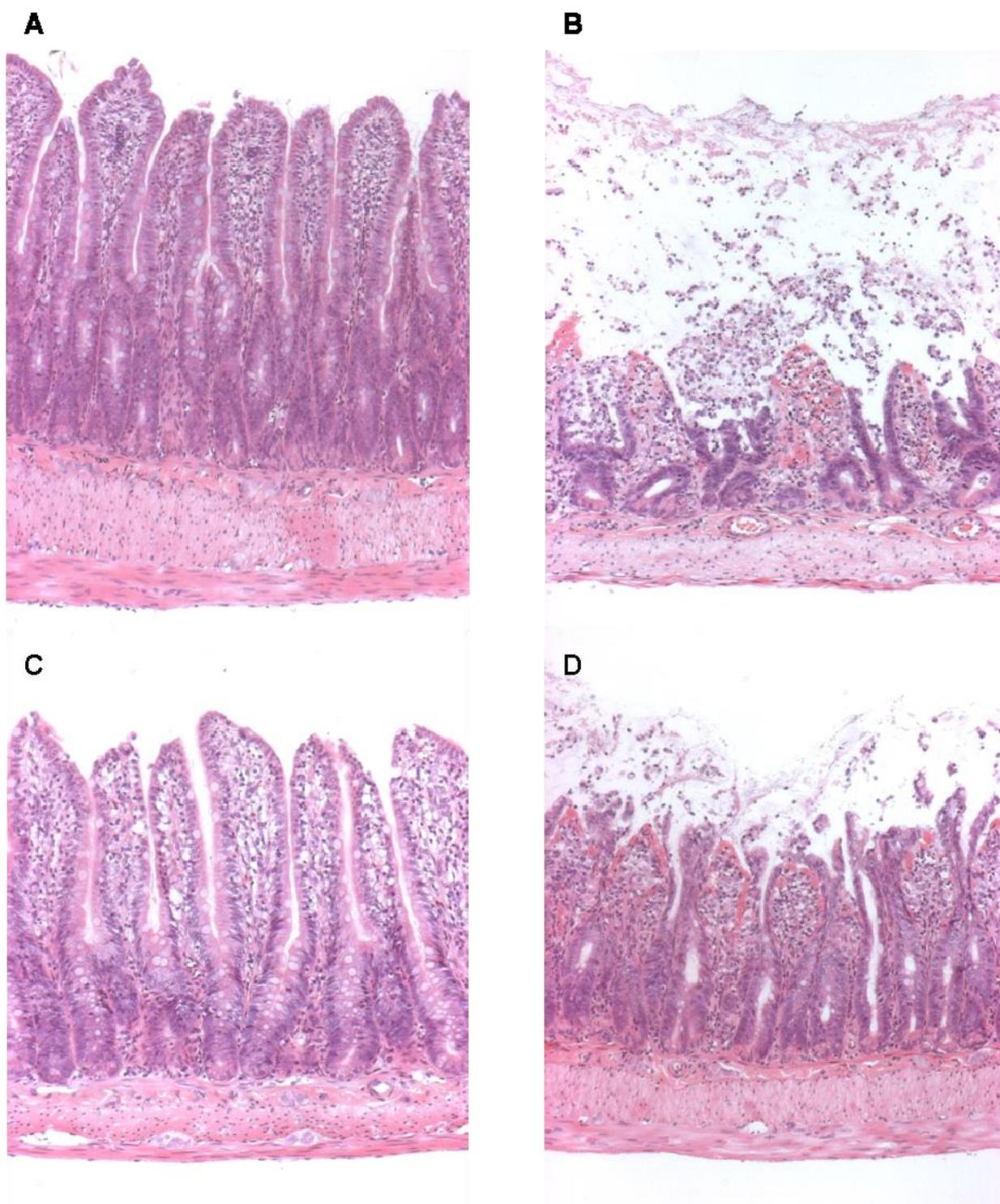


Рис. 25. Контрольная группа [A]; ишемия-реперфузия нормотермии [B];
Контрольная группа гипотермии [C]; ишемия-реперфузия гипотермии [D].
(Через 3 часа реперфузии). Окраска гематоксилин и эозином ОК x 100

Морфологические изменения стенки кишки в реперфузионном периоде с использованием предложенного метода профилактики и без него

Морфологические критерии	Реперфузионный период													
	с использованием предложенного метода профилактики							без использованием предложенного метода профилактики						
	30 мин	60 мин	120 мин	180 мин	1 сут	2 сут	3 сут	30 мин	60 мин	120 мин	180 мин	1 сут	2 сут	3 сут
Некроз и десквамация слизистой оболочки				+				+	+	+	+++	++	++	+
Полнокровие капилляров	+	++	++	++	+			+	+	+	+++	++	+	
Инфильтрация подслизистой основы нейтрофилами	+	+	++	+	+			+	++	++	+++	++	+	+
Очаговое кровоизлияние подслизистой основы		++	++	+	+			+	+	+	++	++	+	
Дистрофические изменения и лизис отдельных нервных клеток								+	+	+	++	++	+	+
Рассеянная инфильтрация брыжейки нейтрофилами		+	++	+	+			+	++	++	++	++	+	
Итого баллов	2	6	5	6	4			6	8	9	15	13	7	3

3.9.1. Адгезивно-агрегационные свойства крови

у экспериментальных животных при реперфузионном синдроме

При возникновении реперфузионного синдрома колебания в системе гемостаза отмечались достаточно вариабельные и значимые. Наблюдались рост агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, коллагеном и ристомицином, при одновременном уменьшении индексов дезагрегации со всеми индукторами, укорочение ПВ, ТВ и АЧТВ, а также рост концентрации фибриногена, уменьшение активности антитромбина и содержания тромбоцитов (табл. 7).

Адгезивно-агрегационные свойства у экспериментальных животных
с реперфузионным синдромом

Показатель	М ± S, 12ч	М ± S, 24ч (%)	М ± S, 3 сутки (%)
Контрольная группа			
ПТВ	11,1 ± 0,6 p=0,000000	7,1 ± 0,2 p=0,002600	8,5 ± 0,5 p=0,004875
Тромбиновое время	11,4 ± 0,8 p=0,000000	8,4 ± 0,1 p=0,0004	8,6 ± 0,2 p=0,010850
Количество фибриногена	2,4 ± 0,2 p=0,000000	3,9 ± 0,8 p=0,662081	4,2 ± 0,51 p=0,146852
АЧТВ	13,4 ± 0,2 p=0,000027	36,2 ± 1,7 p=0,000000	11,4 ± 0,3 p=0,000000
Количество РФМК	3,8 ± 0,3 p=0,000117	7,5 ± 0,5 p=0,222790	8,3 ± 0,7 p> 0,05
Активность антитромбина	130,5 ± 3,0 p=0,000003	86,7 ± 1,4 p=0,000019	98,5 ± 1,4 p=0,000069
Тромбоциты	380 ± 41,4 p=0,004071	192 ± 8,8 p=0,003893	175 ± 16,5 p=0,000555
Основная группа			
ПТВ	19,0 ± 0,1 p=0,000000	9,1 ± 0,5 p=0,002600	16,8 ± 2,4 p=0,004875
Тромбиновое время	22,0 ± 0,1 p=0,000000	10,8 ± 0,5 p=0,0004	12,8 ± 1,4 p=0,010850
Количество фибриногена	5,4 ± 0,2 p=0,000000	3,5 ± 0,4 p=0,662081	3,2 ± 0,4 p=0,146852
АЧТВ	21,7 ± 1,3 p=0,000027	12,5 ± 0,5 p=0,000000	41,5 ± 1,4 p=0,000000
Количество РФМК	6,1 ± 0,3 p=0,000117	6,5 ± 0,6 p=0,222790	9,6 ± 1,1 p> 0,05
Активность антитромбина	86,3 ± 4,9 p=0,000003	108,3 ± 3,0 p=0,000019	113,3 ± 2,1 p=0,000069
Тромбоциты	217,2 ± 21,8 p=0,004071	282,2 ± 24,2 p=0,003893	265,8 ± 11,3 p=0,000555

Примечание: p – показатель критерия достоверности.

У экспериментальных животных с реперфузионным синдромом отмечались значительные изменения в сторону гиперкоагуляции, значимое изменение пока-

зателей агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов. Возрастали содержание СИАТ и скорость агрегации тромбоцитов ($p = 0,048$), а индекс дезагрегации снизился ($p = 0,043$). Наблюдалось статистически значимое сокращение ПВ и АЧТВ, также отмечалось повышение образования фибрина, фибриногена. Сократилось ТВ и возросла концентрация РФМК. Существенное повышение СИАТ с АДФ привело к увеличению скорости агрегации на 74 %, а индекс дезагрегации тромбоцитов значимо снизился – на 93 %. ПТВ у экспериментальных животных значительно укоротилось – на 8,8%, а АЧТВ снизилось на 11,56%. Тромбиновое время сократилось на 32%. Также отмечалось повышение количества фибриногена у экспериментальных животных в основной группе, что связано с повышением количества РФМК на 94%. Антитромбиновая активность в основной группе снизилась на 33,5%, этим объясняется снижение индекса дезагрегации тромбоцитов. На агрегационно-деагрегационную способность тромбоцитов влияет концентрация тромбоцитов в крови, снижение которых (на 82%) говорит о том, что они участвуют в процессах свертывания (рис. 26).

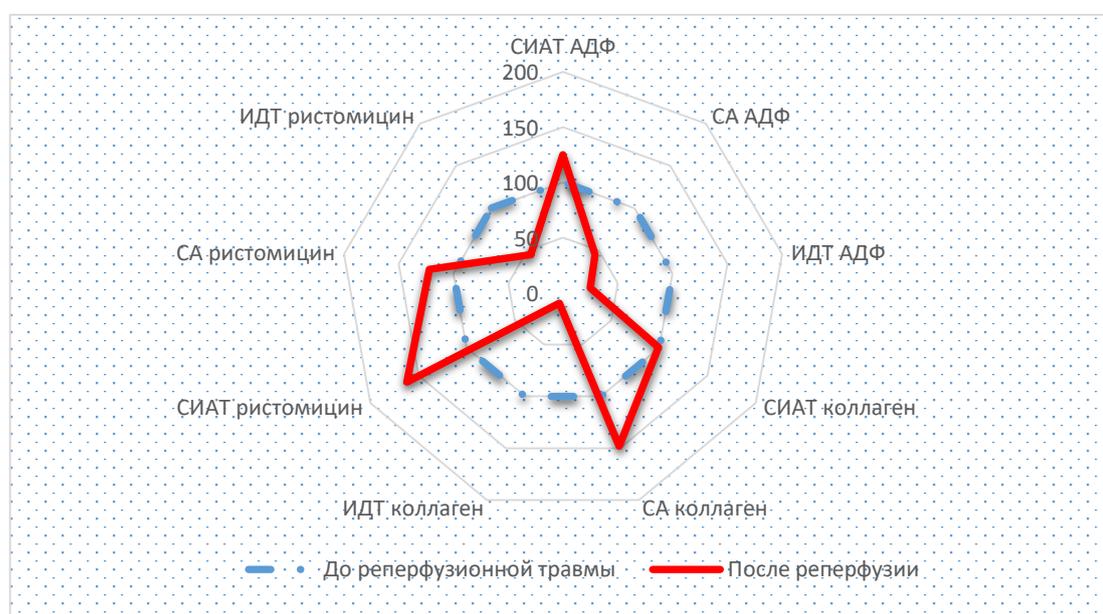


Рис. 26. Сравнение динамики изменений адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов после развития реперфузионного синдрома. Показатели контрольной группы приняты за 100%

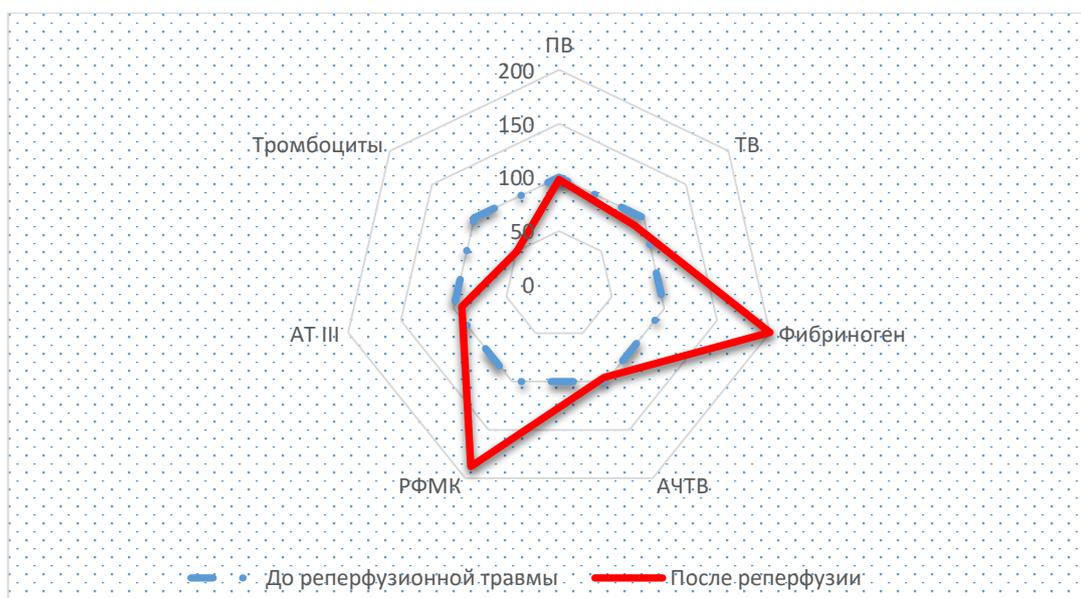


Рис. 27. Сравнение динамики изменений коагулограммы после развития реперфузионного синдрома. Показатели контрольной группы приняты за 100%

Признаки повышения РФМК и фибриногена, понижение активности антитромбина, агрегационной активности тромбоцитов и понижение дезагрегации, повышенное тромбообразование позволяют предположить, что изменения в системе гемостаза у экспериментальных животных несут функцию компенсации в условиях стресса и могут являться механизмом адаптации организма к реперфузионной травме, что позволяет нам судить о гиперкоагуляционном состоянии при возникновении реперфузионной травмы (рис. 27).

ГЛАВА IV. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данную работу были включены результаты клинического наблюдения и обследования 88 пациентов, оперированных с 2010 г. по 2017 г. по поводу острой кишечной непроходимости в Республиканской клинической больнице – Центре специализированной экстренной медицинской помощи г. Махачкалы. Возраст пациентов - от 18 до 80 лет. Средний возраст составил $49,5 \pm 3,86$.

В первую группу (контроля) были включены 46 пациентов, у которых диагностирован синдром ишемии-реперфузии. Им проводили традиционную общепринятую терапию.

Во вторую группу (основную) были включены 42 пациента, к традиционному лечению которых были включены умеренная гипотермия с использованием гипохлорита натрия 0,06%, введение антигипоксанта цитофлавина и антикоагулянта вессел дуэ ф.

Интраоперационно после ликвидации острой кишечной непроходимости производили блокаду брыжейки тонкой кишки 0,5% раствором новокаина, в последующем производили интубацию тонкой кишки назоинтестинальным зондом собственной модификации, чрезназально. Назоинтестинальный зонд двухпросветный: отверстия одного канала локализовались на сегменте кишки, подвергшейся ишемии, для лаважа охлажденным гипохлоритом натрия 0,06%; отверстия второго канала располагались на всем протяжении зонда до желудка, что служило для декомпрессии кишки. После декомпрессии тонкого кишечника выполняли лаваж охлажденным до 7°C раствором гипохлорита натрия 0,06% в последующие 20 минут. Назоинтестинальный зонд устанавливался сроком на 3 - 5 дней, и первые 2-е суток каждые 3 часа кишечник промывался охлажденным раствором гипохлорита натрия 0,06%. Для контроля переохлаждения организма в целом использовали обогревательное одеяло. Эффект от проведенного лечения

оценивался по клиническим и лабораторным данным. Интраоперационно назоинтестинальная интубация была выполнена 66 пациентам, однако по техническим причинам при некоторых состояниях, таких как массивный спаечный процесс верхнего этажа брюшной полости и др., такая интубация не представлялась возможной. В подобных случаях выполнялась дренирование тонкой кишки через гастростому по Дедереру 12 пациентам.

Таблица 8

Сравнение групп по полу

Показатель: Пол	Контроль (n=46)	Основная (n=42)
Мужчины	22 (47,8%)	22 (52,4%)
Женщины	24 (52,2%)	20 (47,6%)
$\chi^2 = 0,6695, df = 1$		

Примечание: df – показатель статистики малых выборок; χ^2 – точный критерий Фишера.

Различия возраста у мужского и женского полов не являются статистически значимыми ($p=0,6695$). Однако небольшие различия имелись: в группе контроля на 4,4% преобладали пациенты женского пола, а в основной группе на 4,8% преобладали пациенты мужского пола (табл. 8).

Из данных таблицы 9 видно, что в большинстве случаев причиной ОКН являлась странгуляционная кишечная непроходимость (63% случаев в группе контроля и 64,3% в основной группе) ($\chi^2 = 0,5567, df = 4$). Причиной являлись ранее перенесенные операции по поводу колото-резаных ранений и травм живота (28%), осложнения перитонита (32%). У 82,6% больных группы контроля и у 83,3% больных основной группы преобладала низкая тонкокишечная непроходимость.

Распределение оперированных пациентов, по причинам ОКН

Виды ОКН	Контроль (n=46)	Основная (n=42)	Всего
Странгуляционная кишечная непроходимость	29 (63,0%)	27 (64,3%)	56
Ущемленная грыжа, осложненная острой кишечной непроходимостью	9 (19,6%)	9 (21,4%)	18
Заворот кишечника	4 (8,7%)	5 (11,9%)	9
Инвагинация	1 (2,2%)	1 (2,4%)	2
Мезентериальный тромбоз	3 (6,5%)	0 (0,0%)	3
$\chi^2 = 0,5567, df = 4$			
Уровень препятствия	Контроль (n=46)	Основная (n=42)	Всего
Низкая	38 (82,6%)	35 (83,3%)	73
Высокая	8 (17,4%)	7 (16,7%)	15
$\chi^2 = 0,9281, df = 1$			
Длительность заболевания, ч	Контроль (n=46)	Основная (n=42)	Всего
более 48	23 (50,0%)	16 (38,1%)	39
от 13 до 24	6 (13,0%)	5 (11,9%)	11
от 25 до 48	17 (37,0%)	21 (50,0%)	38
$\chi^2 = 0,4516, df = 2$			

Примечание: df – показатель статистики малых выборок; χ^2 – точный критерий Фишера.

Особое значение имеет поздняя обращаемость пациентов за медицинской помощью, позднее 48 часов от начала заболевания обратилось 50,0% пациентов группы контроля и 38,1% пациентов основной группы ($\chi^2 = 0,4516, df = 2$).

Основная часть больных (80,4% пациентов группы контроля и 71,4% пациентов основной группы) поступила в стадии ОКН – нарушения кишечного пассажа.

Распространенный серозно-геморрагический перитонит выявлен у 36 (40,9%) больных, из них 19 пациентов из группы контроля и 17 из основной группы.

Кроме основного заболевания, на тяжесть состояния больных большое влияние оказывала сопутствующая патология.

4.1. Оценка общего состояния и лабораторных данных пациентов при ишемически-реперфузионном синдроме в основной группе

Оценка общего состояния и лабораторных данных пациентов при ишемически-реперфузионном синдроме проводилась по результатам изучения медицинских и анестезиологических карт: при острой странгуляционной кишечной непроходимости, ущемленной грыже, инвагинации кишечника, заворота кишечника.

Реперфузия после часовой ишемии. В течении первых 12 – 24 часов после реперфузии частота сердечных сокращений $83 \pm 3,2$ в минуту ($p = 0,07$), артериальное давление в среднем систолическое – $122 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p = 0,71$). Частота дыхательных движений - $19 \pm 0,49$ в минуту ($p = 0,60$) (рис. 28).

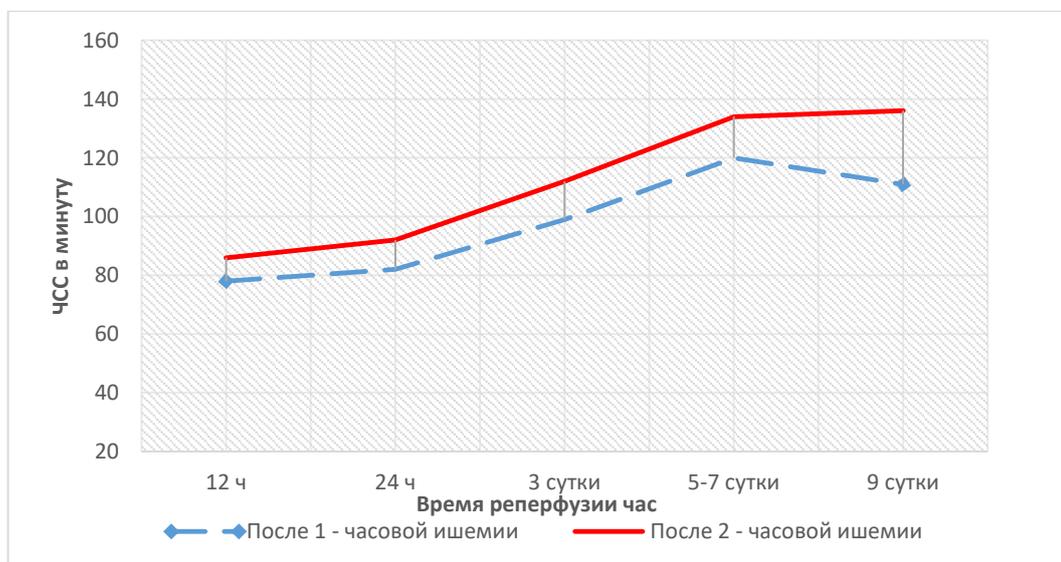


Рис. 28. Частота сердечных сокращений при реперфузионном синдроме

Температура тела у пациентов при реперфузии первые сутки оставалась в пределах нормы – в среднем $36,8 \pm 0,4$ °С, лейкоциты крови также оставались в

пределах нормы – $7,9 \pm 0,2$, но отмечался умеренный рост лейкоцитарного индекса интоксикации – $2,3 \pm 0,1$. На 3-и сутки реперфузии начинали проявляться нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и легких, частота сердечных сокращений возрастала до $101 \pm 2,1$ в минуту ($p = 0,006$), отмечалась заметная тенденция к снижению артериального давления до $105 \pm 3,4$ мм рт. ст. ($p = 0,015$), появлялось тахипноэ до $24 \pm 3,4$ в минуту ($p = 0,21$) (рис. 29).

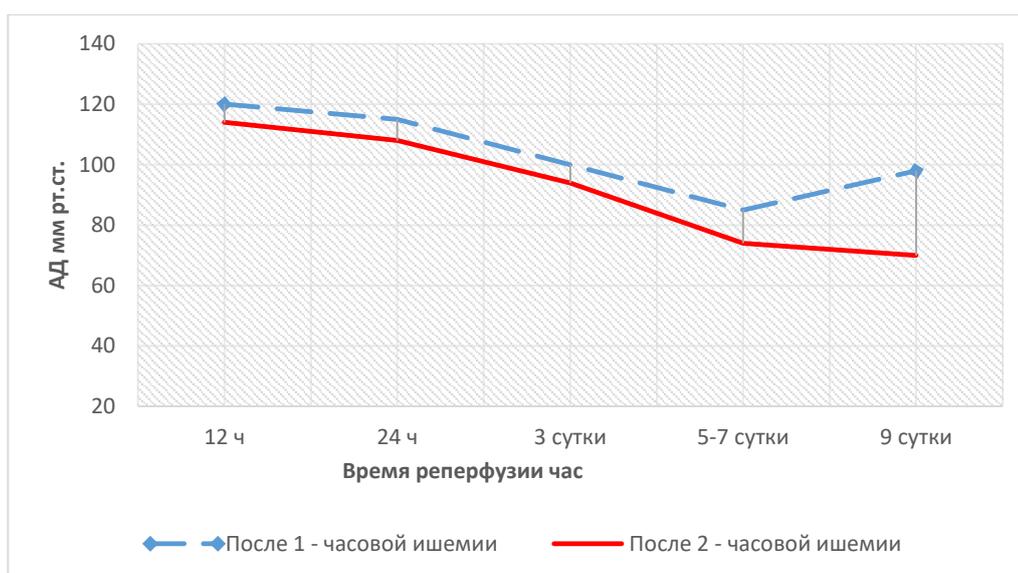


Рис. 29. Артериальное давление при реперфузионном синдроме

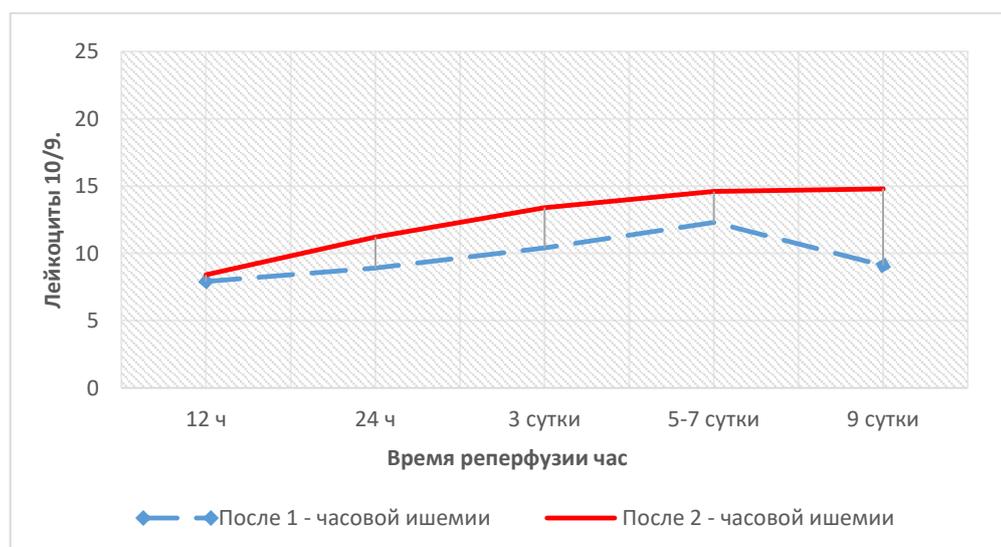


Рис. 30. Лейкоциты крови при реперфузионном синдроме

Повышалась температура тела до $37,1 \pm 0,2$ °C ($p = 0,30$), а также отмечались изменения в лейкоцитарной формуле, что проявлялось лейкоцитозом – $10,4 \pm 0,6$ и нарастанием лейкоцитарного индекса интоксикации до $3,4 \pm 0,2$ (рис. 30).

На 5 – 7-е сутки реперфузии при развитии перитонита отмечалось резкое ухудшение состояния пациентов, приводившие к усугублению сердечно-легочной недостаточности, что проявлялось нарастанием тахикардии до $120 \pm 2,5$ в минуту ($p < 0,05$), прогрессирующим снижением артериального давления до $85 \pm 2,6$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), нарастанием тахипноэ до $27 \pm 2,4$ в минуту ($p < 0,05$). Нарастал и лейкоцитоз $12,3 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) и лейкоцитарный индекс интоксикации – $3,7 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), температура тела оставалась в пределах $37,4 \pm 0,3$ °C ($p < 0,05$). На 9-е сутки состояние пациентов улучшалось, что проявлялось нормализацией функций сердечно-сосудистой и дыхательных систем, снижением тахикардии, стабилизацией артериального давления, уменьшением тахипноэ, лейкоцитоза и ЛИИ.

Реперфузия после двухчасовой ишемии. В течении первых 12–24 часов после реперфузии частота сердечных сокращений – $86 \pm 3,4$ в минуту ($p < 0,05$), артериальное давление в среднем систолическое – $118 \pm 2,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), частота дыхательных движений – $20 \pm 0,3$ в минуту ($p < 0,05$). Температура тела у пациентов при реперфузии первые сутки оставалась в пределах нормы – в среднем $36,8 \pm 0,2$ °C ($p < 0,05$), лейкоциты крови также оставались в пределах нормы – $8,4 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), но отмечен умеренный рост лейкоцитарного индекса интоксикации – $2,6 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). На 3-и сутки после реперфузии прогрессировали нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и легких, частота сердечных сокращений возрастала до $112 \pm 3,4$ в минуту ($p < 0,05$), отмечалась тенденция к снижению артериального давления до $94 \pm 4,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), рост тахипноэ до $27 \pm 4,1$ в минуту ($p < 0,05$). Повышалась температура тела до $38,4 \pm 0,4$ °C ($p < 0,05$), а также отмечались изменения в лейкоцитарной формуле, что проявлялось лейкоцитозом – $13,4 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) и нарастанием лейкоцитарного индекса интоксикации до $3,8 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

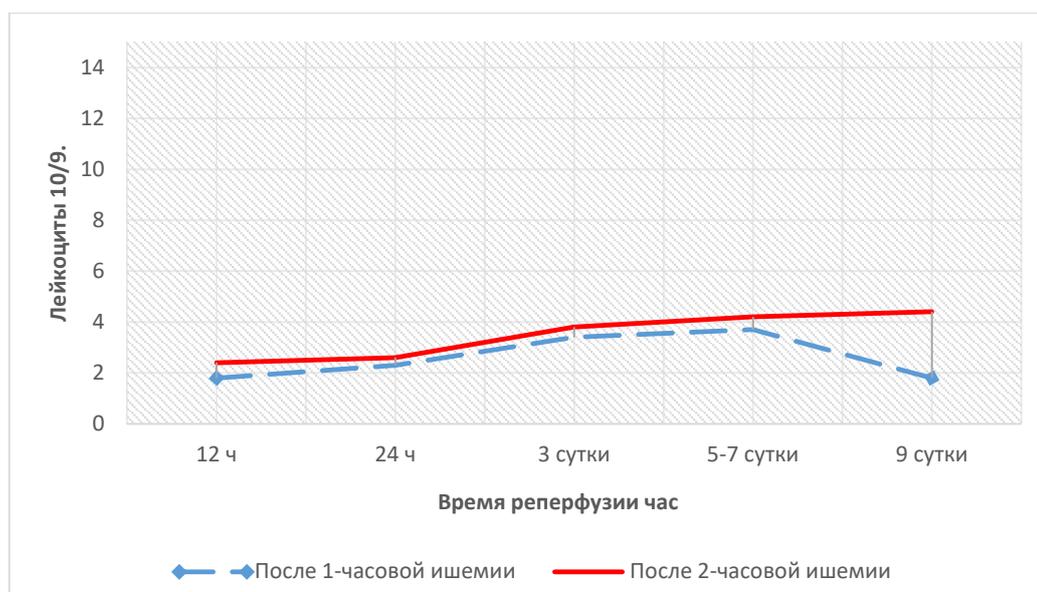


Рис. 31. ЛИИ при реперфузионном синдроме

На 5–7-е сутки реперфузии отмечалось дальнейшее ухудшение состояния пациентов, приводившие к усугублению сердечно-легочной недостаточности, проявляющиеся нарастанием тахикардии до $134 \pm 2,2$ в минуту ($p < 0,05$), прогрессирующим снижением артериального давления до $74 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), нарастанием тахипноэ до $32 \pm 3,2$ в минуту ($p < 0,05$). Вырос лейкоцитоз до $14,6 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) и лейкоцитарный индекс интоксикации до $4,2 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), температура тела оставалась в пределах $37,4 \pm 0,3$ °C ($p < 0,05$). Также за все время наблюдения отмечался стойкий парез кишечника. В дальнейшем пациенты данной группы нуждались в релапаротомии, наблюдался высокий процент летальности.

4.2. Оценка функционального состояния печени и почек при развитии реперфузионного синдрома

Для оценки состояния печени при развитии реперфузионного синдрома нами использовались основные маркеры повреждения печеночных клеток - АЛТ, АСТ, ЩФ, а также другие биохимические показатели: общий билирубин, белок в первые 12 – 24 часа после реперфузии изменились незначительно или не имели отклонений от нормы. Так, уровень АЛТ оставался в пределах $0,70 \pm 0,11$ ммоль/л, АСТ – $0,48 \pm 0,20$ ммоль/л, а ЩФ – 154 ± 23 МЕ/л, общий белок – $78,4$

г/л, общий билирубин – 13,2 ммоль/л. На 3-и сутки реперфузионного синдрома отмечались существенные изменения в биохимических показателях: АЛТ – $1,1 \pm 0,32$ ммоль/л, АСТ – $0,9 \pm 0,25$ ммоль/л, ЩФ – 255 ± 14 МЕ/л. Общий белок снижался до 66 г/л, а значительного повышения билирубина в крови не отмечалось. На 5–7-е сутки состояние печени заметно ухудшалось: АЛТ – $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л, АСТ – $1,2 \pm 0,3$ ммоль/л, ЩФ – 432 ± 22 МЕ/л, белок снижался до $57 \pm 5,12$ г/л ($p < 0,05$).

Мочевина крови первые 12 – 24 часа составляла $8,8 \pm 0,6$ ммоль/л, на 3-и сутки ее уровень повысился до $9,4 \pm 0,8$ ммоль/л, а на 5–7-е сутки содержание мочевины в крови составляло $12,4 \pm 1,2$ ($p < 0,05$).

4.3. Результаты рентгенологического исследования при ОКН

Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости остается одним из наиболее доступных методов диагностики ОКН. Для эффективности диагностики ОКН рентгенологическое исследование проводилось в динамике, первое исследование – при поступлении, при отсутствии явных признаков странгуляции, инвагинации, заворота кишки, ущемлённой внутренней грыжи пациентам проводился комплекс консервативных мероприятий: инфузионная терапия с введением спазмолитиков, анальгетиков, очистительная клизма. Через 2 часа от момента поступления выполнялась повторная рентгенограмма органов брюшной полости, отсутствие положительной динамики на которой являлось показанием к оперативному вмешательству.

Рентгенологическими проявлениями острой кишечной непроходимости являются: пневматизация петель тонкой кишки, наличие горизонтальных уровней жидкости (чаши Клойбера), характерных для тонкокишечных уровней поперечной исчерченности (складки Керкринга) (рис. 32).



Рис. 32. Тонкокишечные уровни жидкости (контрастирование)

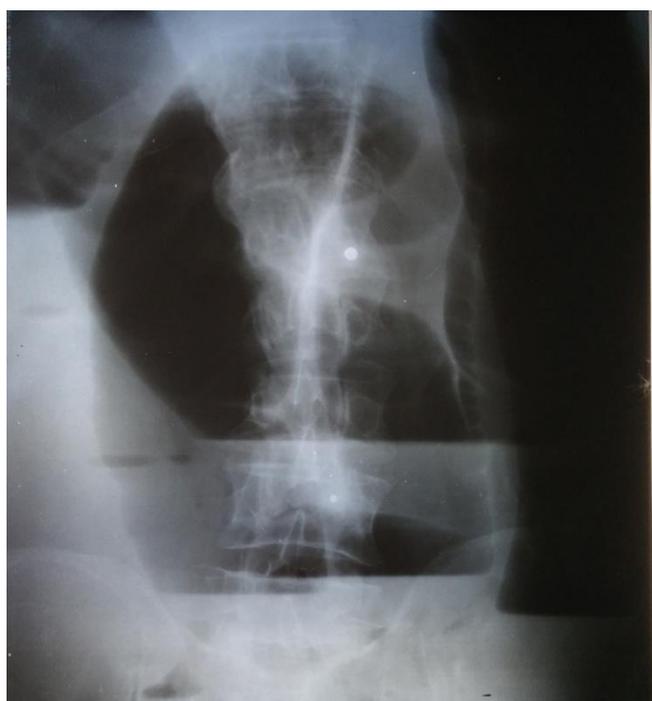


Рис. 33. Рентгенограмма заворота сигмовидной кишки

Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости выполнена всем пациентам (88) с острой кишечной непроходимостью. Острая кишечная непроходи-

мость диагностирована у 46 % пациентов, а у 23 % пациентов обзорная рентгенограмма органов брюшной полости не позволила диагностировать ОКН, для этой группы пациентов понадобилось повторное рентгенологическое исследование (рис. 33).

В группе с сомнительным диагнозом ОКН у 17 пациентов из 28 причиной отсутствия рентгенологических данных об ОКН явились ее небольшие сроки от начала заболевания, у 11 пациентов была начальная стадия ОСКН. По рентгенограмме можно судить и об уровне острой кишечной непроходимости.

При странгуляционных формах острой кишечной непроходимости обзорная рентгенограмма органов брюшной полости мало эффективна, при сомнительных случаях странгуляционной кишечной непроходимости более высокой диагностической ценностью обладают ультразвуковой метод диагностики и диагностическая лапароскопия.

4.4. Результаты ультразвукового исследования при ОКН

Ультразвуковое исследование выполнено всем пациентам, поступившим с диагнозом острая кишечная непроходимость. Ультразвуковой диагноз ОКН ставился на основании диаметра петель кишки, наличия свободной жидкости в брюшной полости и межпетельно, маятникообразного движения содержимого кишки, метеоризма.

У пациентов с тонкокишечной непроходимостью выявляли: расширение петель тонкого кишечника – у 74,5%, наличие маятникообразного движения содержимого кишки – у 76,4%. Свободная жидкость в брюшной полости и межпетельно выявлена в 32% случаев. Анализ ультразвуковых данных показывает, что они информативны у 62% пациентов. Расширение петель кишечника, наличие выраженного метеоризма, свободной жидкости в брюшной полости и межпетельно, маятникообразное движение содержимого кишечника с большой вероятностью свидетельствует о наличии патологии со стороны органов желудочно-кишечного тракта (рис. 34).

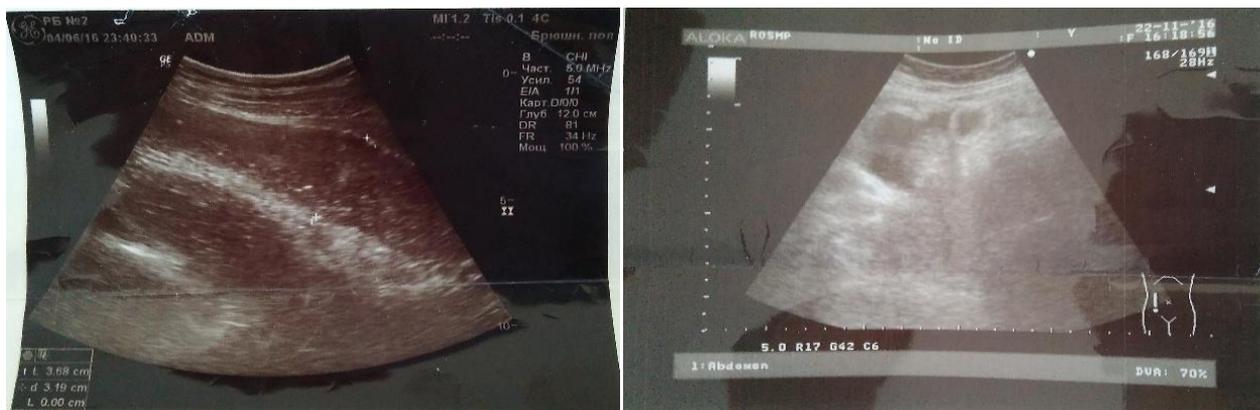


Рис. 34. Ультразвуковая картина острой кишечной непроходимости

Клинический случай. Пациентка М., 48 лет, стационарная карта №14179, доставлена в приемное отделение с жалобами на боли по всему животу, на слабость, сухость во рту, тошноту, рвоту, задержку стула и газов. Из анамнеза: болеет около 10 часов, когда после нарушения диеты начала отмечать боли по всему животу. 7 лет назад пациентка перенесла операцию по поводу внематочной беременности, 5 лет назад - операцию по рассечению спаек, ликвидации ОКН, холецистэктомии, аппендэктомии. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости определяются тонкокишечные уровни жидкости. На УЗИ со стороны паренхиматозных органов отклонений от нормы не наблюдается. В плевральных полостях жидкость не определяется. В брюшной полости между петлями определяется незначительное количество свободной жидкости. Петли кишечника расширены до 35 мм, заполнены жидкостным содержимым, определяется маятникообразное движение содержимого тонкого кишечника. Пациентке в течение двух часов проводилась предоперационная подготовка, выполнена лапаротомия, тотальный энтеролиз, ликвидация острой кишечной непроходимости, дренирование тонкой кишки по Ю.М. Дедереру, лаваж и дренирование брюшной полости.

Интраоперационно данные УЗИ оказались достоверными и совпадали с интраоперационной находкой, диагноз – острая спаечная кишечная непроходимость – подтвердился.

Наиболее патогномичными ультразвуковыми признаками являлись расширение петель кишечника, которое встречалось в 72–74 % случаев, и маятникообразное движение содержимого петель кишечника - в 76% случаев. Диаметр петель кишечника колебался от 3 до 5 см, диаметр тонкой кишки - 3–3,8 см, а самый большой диаметр петель отмечался при запущенных случаях острой кишечной непроходимости.

Ультразвуковая диагностика в большинстве случаев позволяла уточнить уровень локализации непроходимости, которую оценивали по локализации расширенных петель кишечника в анатомических областях брюшной полости. Так, если расширенные петли лоцировались только в эпигастрии (14 пациентов), то уровень непроходимости оценивался как высокий, а по расположению расширенных петель во всех отделах брюшной полости можно было судить о низком уровне непроходимости (33 пациента). Также достаточно с большой точностью можно было дифференцировать расширенные петли тонкой и толстой кишок. В двух случаях при ультразвуковом исследовании удалось диагностировать фито bezoар тонкой кишки, который подтвердился интраоперационно. Ультразвуковая диагностика не является обособленным методом исследования, а является дополнением к комплексу диагностики острой кишечной непроходимости наряду с рентгенологическими и клиническими данными. Особое значение в дифференцировке ультразвуковой картины и уточнении диагноза имеет квалификация специалиста, проводящего ультразвуковое исследование. Таким образом, УЗИ является в комплексе с другими методами эффективным, простым и доступным методом исследования при странгуляционных формах кишечной непроходимости.

4.5. Результаты лечения пациентов с реперфузионным синдромом при острой кишечной непроходимости, получавших общепринятую традиционную терапию

Изучение проявлений реперфузионного синдрома проводилось на фоне общепринятой терапии после операции по поводу ущемленной грыжи, состояния после инвагинации кишки, заворота и узлообразования. Исследования проводили в течении первых 12–24 часов, на 3-и сутки, 4–5-е сутки, 7–8-е сутки.

Диагноз острой тонкокишечной непроходимости у пациентов подтвержден клиничко-лабораторными данными, данными УЗИ, рентгенологического исследования, при сомнительных случаях диагностической лапароскопии (рис. 35).



Рис. 35. Причины острой кишечной непроходимости

Распределение пациентов по уровню обструкции и стадии ОКН

По уровню обструкции	Количество	%
I. Тонкокишечная непроходимость	40	87
а) высокая	3	7,5
б) низкая	37	92,5
II. Толстокишечная непроходимость	6	13
1. Стадия нарушения кишечного пассажа	37	80,4
2. Стадия нарушения микроциркуляции кишечной стенки	6	13
3. Стадия перитонита	3	6,5

Контроль внутрибрюшного давления выполнялся от 3 до 5 раз в сутки.

У пациентов контрольной группы с острой кишечной непроходимостью изменения ИАД и лактата крови составили: до оперативного лечения ИАД – $17,72 \pm 0,22$ мм рт. ст., лактат крови – $2,7 \pm 0,05$ ммоль/л, через 1 час реперфузии ИАД – $21,3 \pm 0,24$ мм рт. ст., лактат крови – $3,9 \pm 0,07$ ммоль/л, через 12 часов после реперфузии ИАД – $25,6 \pm 0,22$ мм рт. ст., лактат крови – $6,8 \pm 0,07$ ммоль/л, через 24 часа после реперфузии ИАД – $28 \pm 0,23$ мм рт. ст., лактат крови – $10,93 \pm 0,03$ ммоль/л, через 72 часа реперфузии ИАД – $30,1 \pm 0,44$ мм рт. ст., лактат крови – $12,3 \pm 0,02$ ммоль/л (рис. 36).

Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациентов до и после операции оценивали по содержанию в крови ПОЛ (ДК, МДА) и АОС (СОД, КАТ, ГР, ГП).

Содержание ДК в крови через 12 часов после оперативного лечения составляло $0,45 \pm 0,2$, через 24 часа – $0,68 \pm 0,12$, а через 48 часов – $2,08 \pm 0,11$ мкмоль/л. Увеличение концентрации ДК в крови по сравнению с контролем

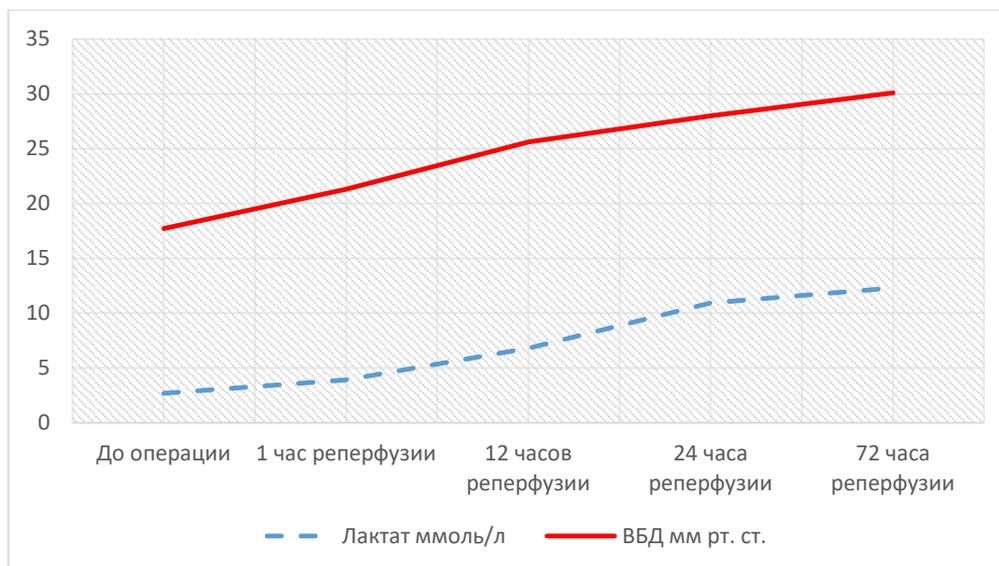


Рис. 36. Графическое выражение соотношений содержания лактата и ИАД

было выше в 1,5 раза. Наибольший пик роста ДК отмечался на 5–7-е сутки реперфузионного периода – $3,4 \pm 0,18$ мкмоль/л, что выше, чем при контрольном уровне, более чем в 2,5 раза ($p=0,000000$) (рис. 37).

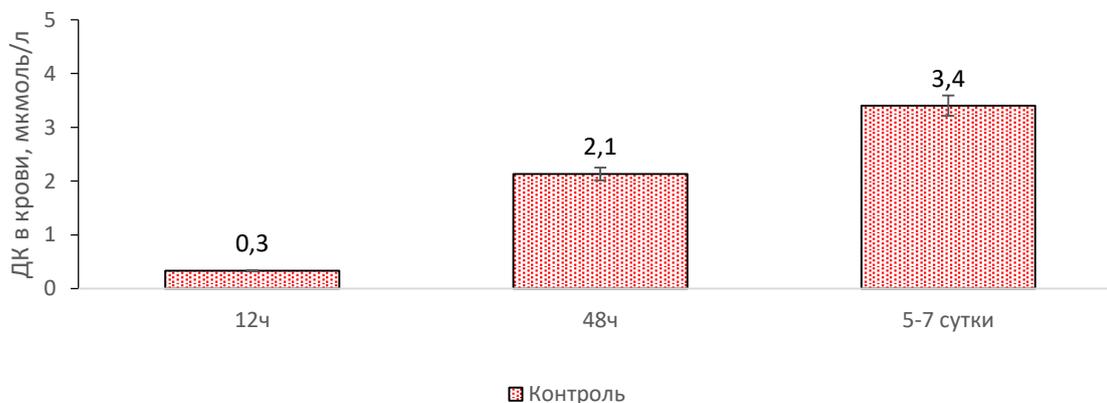


Рис. 37. Рост диеновых конъюгатов в крови, мкмоль/л

Концентрация малондиальдегида после оперативного лечения по поводу ОКН через 12 часов составляла $0,57 \pm 0,09$ мкмоль/л, через 24 часа – $1,29 \pm 0,1$, а через 48 часов – $1,32 \pm 0,32$ мкмоль/л. Увеличение концентрации МДА в крови по сравнению с контролем составляло 70 %. На 5–7-е сутки после операции концентрация МДА достигала $1,75 \pm 0,11$ мкмоль/л, что выше, чем при контрольном уровне, более чем в 2 раза ($p=0,000000$) (рис. 38).

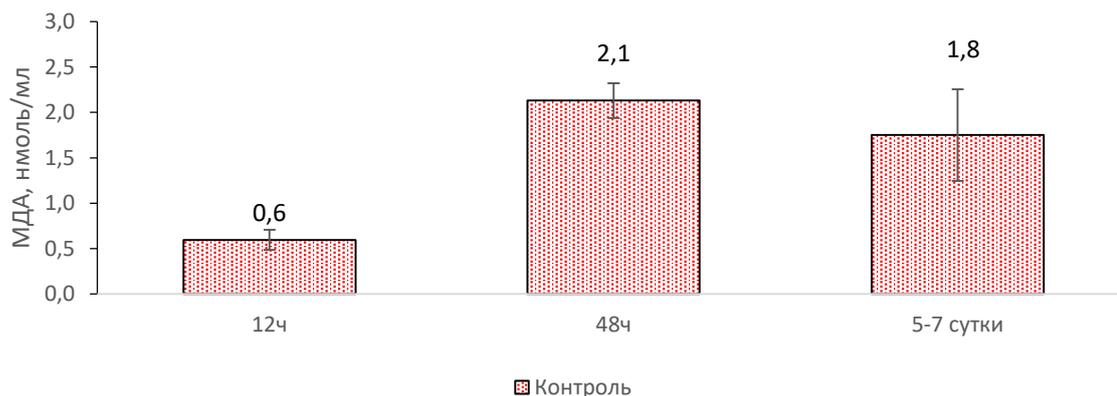


Рис. 38. Концентрация малондиальдегида в крови после оперативного лечения, нмоль/мл

Через 12 часов после оперативного лечения отмечалось увеличение активности фермента СОД – $1520 \pm 56,0$ ед/мл, через 48 часов уже наблюдалось его снижение в крови до $848 \pm 23,5$ ед/мл, что составило 68 %. На 5–7-е сутки послеоперационного периода снижение активности СОД составило менее $634 \pm 39,8$ ед/мл ($p=0,000000$) (рис. 39).

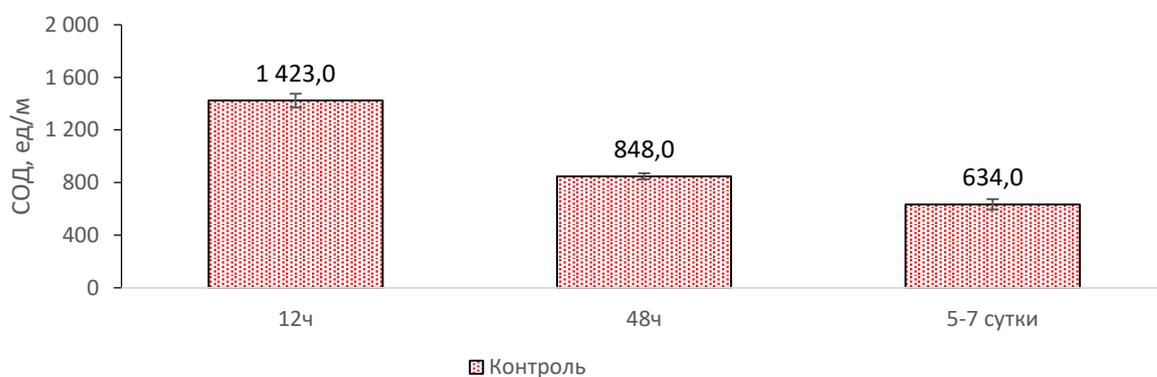


Рис. 39. Снижение супероксиддисмутазы в крови после оперативного лечения, ед/мл

Активность каталазы возрастала так же, как СОД, в первые 12 часов после оперативного лечения незначительно и составила $364 \pm 24,4$ ед/мл, а через 48 часов отмечалось значимое снижение его активности – $236 \pm 18,2$ ед/мл.

Наибольший пик снижения каталазы пришелся на 5–7-е сутки послеоперационного периода – $198 \pm 18,1$ ед/мл ($p=0,000000$) (рис. 40).

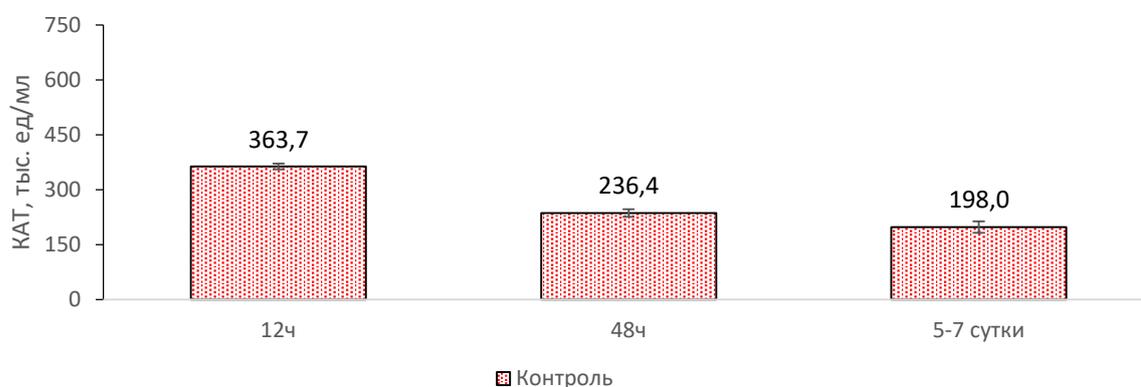


Рис. 40. Снижение активности каталазы в крови после оперативного лечения, тыс. ед/мл

Активность глутатионредуктазы через 12 часов после операционного периода составила $1,84 \pm 0,21$, через 48 часов – $0,87 \pm 0,17$, а на 5–7-е сутки также сохраняла тенденцию к снижению и составила $0,74 \pm 0,13$. Снижение активности ферментов антиоксидантной системы говорит о истощении компенсаторных резервов организма, наступивших с развитием реперфузионного синдрома (рис. 41).

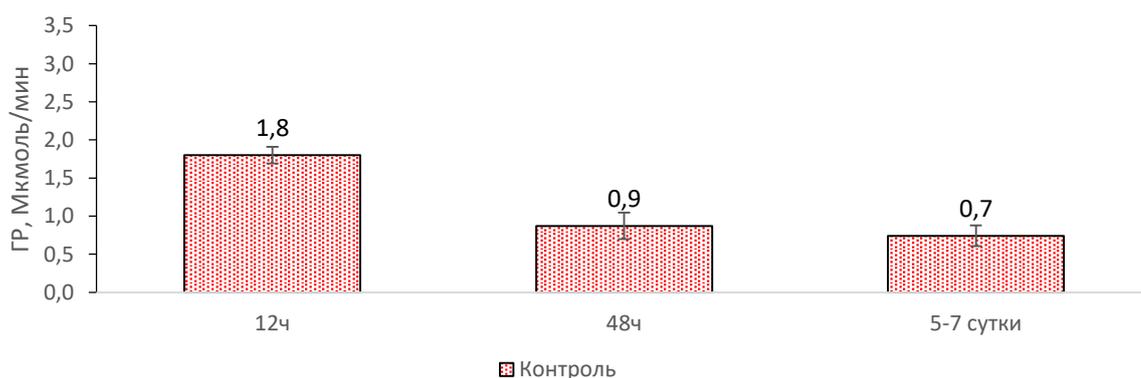


Рис. 41. Снижение активности глутатионредуктазы в крови после оперативного лечения, мкмоль/мин

Параметры, характеризующие изменения в процессах ПОЛ и АОС, представлены в таблице 11.

Таблица 11

Содержание ПОЛ и АОС в крови

	СОД ед/мл	ГР, Мкмоль/ (мин x мл)	КАТ, тыс. ед/мл	ДКпл. нмоль/мл	МДАпл. нмоль/мл
До операции	1239,5±58,0	2,4±0,3	352±11	0,33±0,01	0,59±0,1
48 часов после операции	848±23,5 p=0,000000	0,87±0,17 p=0,051820	236,4±18,2 p=0,000961	2,08±0,11 p=0,000000	2,13±0,2 p=0,000226
5-7-е сутки после операции	634,0±39,8 p=0,000000	0,74±0,13 p=0,000000	198±16,1 p=0,000000	3,40±0,18 p=0,000000	1,75±0,3 p=0,012763

Примечание: p – показатель критерия достоверности.

Полученные данные антиоксидантного индекса (АОИ₁) у пациентов в группе с признаками реперфузионного демонстрируют высокие показатели перекисного окисления. Достоверные различия ($p < 0,05$) между группами отмечались лишь в первые 6–12 часов после развития реперфузионных осложнений (рис. 42). Показатели антиоксидантного индекса АОИ₁ установили, что наименьшие отклонения наблюдались в первые 6–12 часов, а наибольшие – на 4–6-е сутки, при этом на 1 и 3–5-е сутки выявились достоверные различия в их значениях. В первые сутки в обеих исследуемых группах наблюдали снижение уровня метаболитов цепи перекисного окисления липидов. Показатели индекса ферментативной антиоксидантной защиты в группах пациентов с острой кишечной непроходимостью с развившимся реперфузионным синдромом и без него представлены на рисунке 42.

В изучаемых показателях в группе с реперфузионным синдромом в первые 3–6 часов показатели ферментативной антиоксидантной защиты были минимальными, по сравнению со значениями в контрольной группе (1,0), а спустя 24 часа они возросли, но достоверное ($p < 0,05$) их снижение до 0,98 и

возвращение в норму происходило на 8–9-е сутки после проведенной лекарственной коррекции (рис. 43).

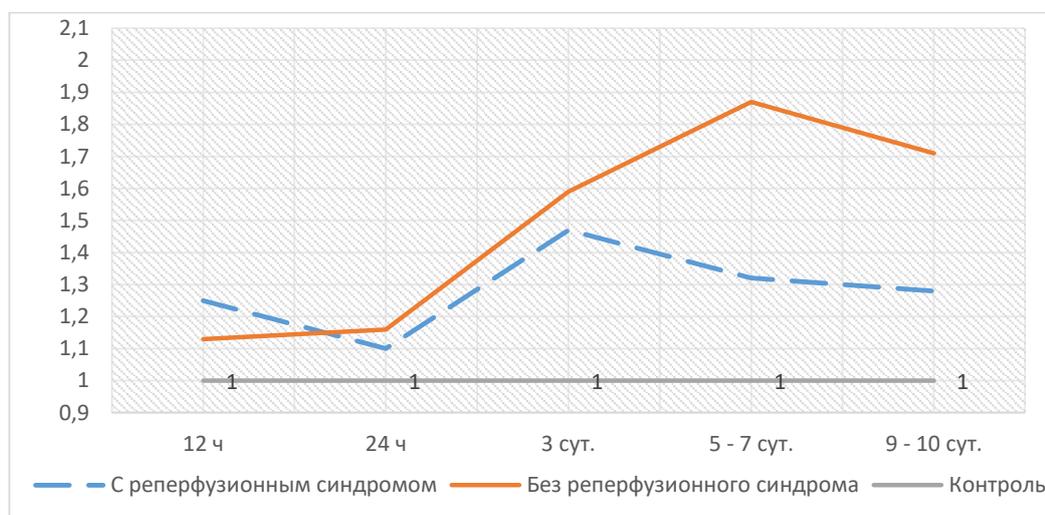


Рис. 42. Показатели антиоксидантного индекса (АОИ₁) в группах пациентов с реперфузионным синдромом и без него. На оси ординат указаны относительные единицы АОИ₁. По оси абсцисс - время после операции. Достоверно при сравнении между группами ($p < 0,05$); достоверно по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$)

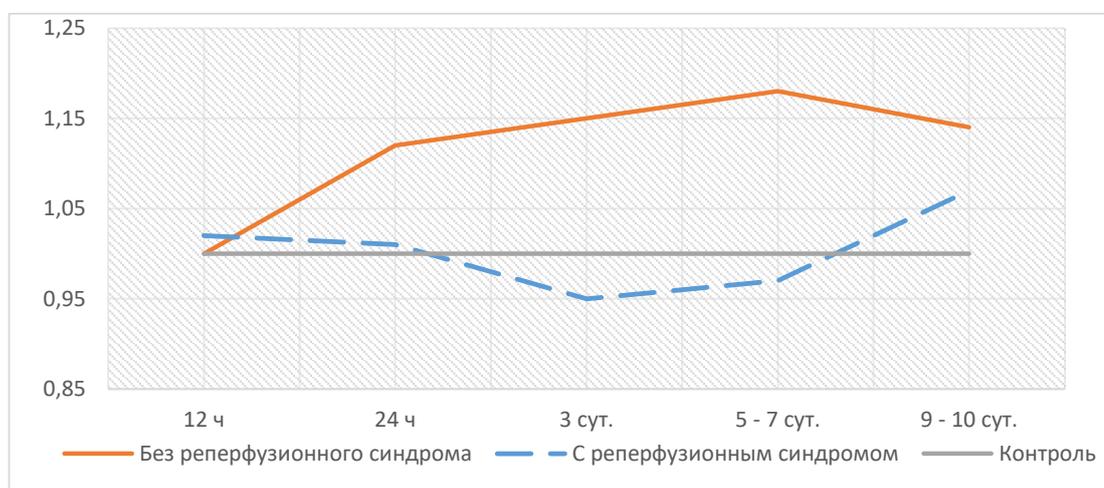


Рис. 43. Показатели антиоксидантного индекса (АОИ₂) в группах пациентов с реперфузионным синдромом и без него. На оси ординат указаны относительные единицы АОИ₂. По оси абсцисс - время после операции. Достоверно при сравнении между группами ($p < 0,05$); достоверно по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$)

У пациентов с острой кишечной непроходимостью без реперфузионного синдрома величина индекса ферментативной антиоксидантной защиты поэтапно повышалась на 1,20 и достигала верхней границы на 8-е сутки и к 9–11-м суткам доходила до 1,13 ($p < 0,01$). Динамика показателей интегрального антиоксидантного индекса показывает состояние окислительного стресса при ОКН с осложнением, реперфузионным синдромом. Исследование показывает особенности характера изменений АОИ после операции у пациентов с острой кишечной непроходимостью с реперфузионным синдромом, но эти показатели индекса были достоверно ниже в первые 3–6 часов, 8–12 часов и на 6-е сутки ($p < 0,05$), чем при отсутствии реперфузионного синдрома. На 3–5-е сутки после развития реперфузионного синдрома показатели индекса были отрицательными.

В динамике анализа исследования антиоксидантного статуса у пациентов с острой кишечной непроходимостью можно рассматривать два периода: окислительный стресс в первые 6–12 часов после операции и затем на 3–7-е сутки. При развитии несостоятельности анастомоза с осложненным перитонитом возрастает окислительный стресс и резко снижается индекс ферментативной антиоксидантной защиты. Нами проведен анализ прогностического значения антиоксидантного индекса в развитии после операции реперфузионного синдрома у пациентов с построением ROC-кривых для уровня антиоксидантного индекса после операции. Показатель прогноза АОИ оказался наивысшим в интервале 6–12 часов, исходя из величины значения площади под ROC-кривой. В динамике ROC-анализ в интервале 8–12 часов показал, что АОИ прогнозирует развитие первых признаков реперфузионного синдрома у пациентов с острой странгуляционной кишечной непроходимостью. В группе пациентов с развитием реперфузионного синдрома, в отличие от группы без реперфузионного синдрома, отмечали достоверное ($p < 0,05$) угнетение антиоксидантной системы в первые 6–8 часов и на 3–5-е сутки, что указывает на возможную раннюю прогностическую значимость данного фактора в развитии реперфузионного синдрома в первые 6–8 часов. Показателями длительности предоперационного

периода установлено, что только 28,4% пациентов оперированы в первые сутки с уровнем летальности 4%. На 2-е сутки с момента заболевания оперированы 22,7% пациентов, летальность составила 15,0%. Летальность пациентов, прооперированных на 3-и сутки с момента заболевания, составила 33,3 %, а в более поздние сроки – 60%. Уровень послеоперационных осложнений зависит от длительности предоперационного периода: до 6–12 часов без прогностических признаков реперфузионного синдрома составляет 5,6%, в сроки более суток с проявлением прогностических признаков реперфузионного синдрома достоверно выше - от 23,6 до 35,2%. Проведенный анализ динамики тяжести состояния пациентов в послеоперационном периоде показал, что оно зависит от состояния при поступлении через 6–12 часов и на 5–7-е сутки после операции. Указанный период является наиболее критическим для пациентов после наложения анастомозов. У пациентов, которым был наложен анастомоз, несмотря на исходно более низкий уровень SAPS (2,98), к 5-м суткам послеоперационного периода наблюдалось ухудшение показателя на 0,25, у 4-х из них отмечался резко выраженный окислительный стресс. В то же время у пациентов, не имеющих осложнения реперфузионного синдрома, отмечалось улучшение показателя SAPS на 0,85. Статистический анализ различия достоверен (Mann – Whitney U тест, $p = 0,00004$).

Из всех оперированных пациентов контрольной группы у 19 (41,3%) имелись послеоперационные осложнения, у 3 (6,5%) отмечались гнойно-воспалительные осложнения со стороны послеоперационной раны, у 2 (4,3%) наблюдалось нагноение раны с эвентрацией, у 4 (8,7%) развились абсцессы и инфильтраты брюшной полости, у 3 (6,5%) пациентов в послеоперационном периоде возникли перфорации ущемленной кишки с перитонитом (рис. 44), у 2 (4,3%) послеоперационный период осложнился пневмонией, у 4 (8,7%) отмечалась серома послеоперационной раны.

Большая часть этих пациентов – лица пожилого и старческого возраста, у которых на фоне стойких диспепсических расстройств отмечались тяжелые проявле-

ния эндотоксикоза, париенхиматозная желтуха, геморрагический диатез и гипопротеинемия. При этом содержание белка крови было наиболее низким на 5–7-е сутки послеоперационного периода, и показатели колебались от 36 до 54 г/л. Наиболее выраженная гипербилирубинемия имела место на 3-и сутки послеоперационного периода, уровень общего билирубина в крови достигал 138 ммоль/л. Послеоперационная летальность в контрольной группе составила 9 (19,6%) пациентов, она зависела от длительности предоперационного периода. Основными причинами летальности являлись перитонит, перфорация кишки, прогрессирование эндотоксикоза и полиорганная недостаточность. Наиболее частым осложнением в раннем послеоперационном периоде является парез кишечника 3–4 степени, который наблюдался у 11 (23,9%) пациентов контрольной группы (табл. 12). Средний послеоперационный койко-день в контрольной группе составил 14,4 суток.

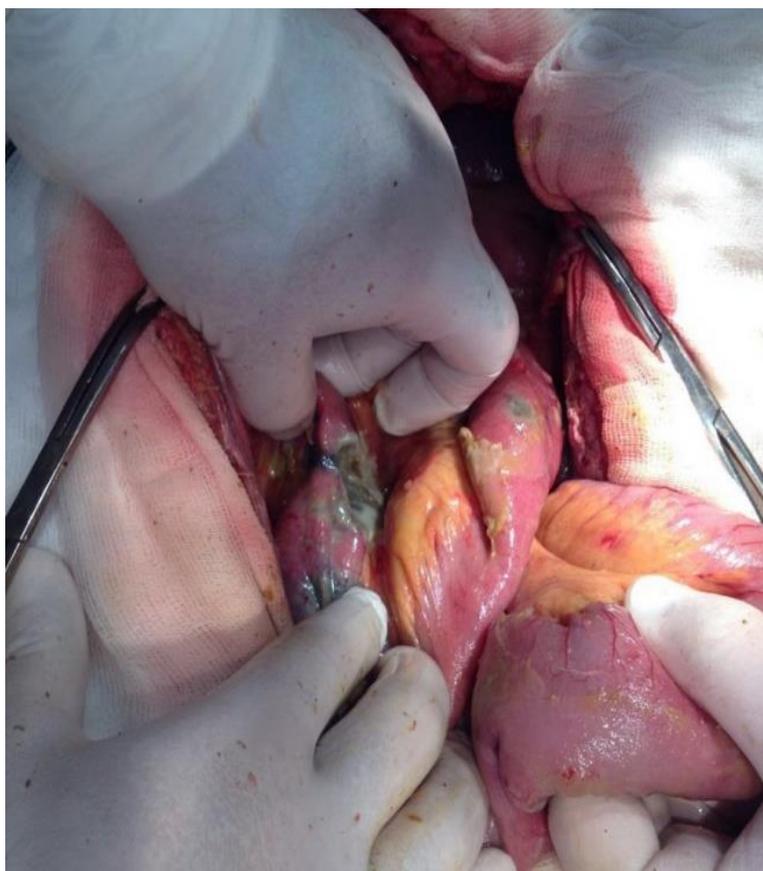


Рис. 44. Перфорация тонкой кишки после ликвидации странгуляции на 5-е сутки

Таблица 12

Характер послеоперационных осложнений у пациентов с реперфузионным синдромом в контрольной группе

Характер осложнений	Число пациентов контрольной группы	%
Абсцессы и инфильтраты брюшной полости	4	8,7
Эвентрация	2	4,3
Нагноение послеоперационной раны	3	6,5
Перфорация тонкой кишки	3	6,5
ОССН	-	-
Отек легких	1	2,2
Пневмония	2	4,3
Серома послеоперационной раны	4	8,7
Всего	19	41,3

4.6. Результаты лечения пациентов с реперфузионным синдромом при острой кишечной непроходимости, получавших в комплексе умеренную гипотермию с введением лекарственных средств (цитофлавин, вессел дуэ ф)

Изучение эффекта умеренной гипотермии с использованием охлажденного гипохлорита натрия 0,06% и введением лекарственных средств проводилось с момента устранения причины ОКН. Основными индикаторами эффекта от проводимой терапии служили снижение содержания продуктов ПОЛ в крови и увеличение активности АОС организма.

Оперативному вмешательству подверглись 42 пациента с диагнозом острая кишечная непроходимость. Всем пациентам в комплекс лечения была включена установка НИЗ на 7 дней, которым кишечник промывался охлажденным раствором гипохлорита натрия 0,06% каждые 3 часа в первые 3 дня послеоперационного периода, а в лекарственную терапию были включены антигипоксанта цитофлавин и антикоагулянт вессел дуэ ф. Выставление диагноза острая кишечная

непроходимость основывалось на клинических, рентгенологических и ультразвуковых данных, результатах оперативного лечения. Из 42 в экстренном порядке оперировано 24 (57,1%) пациента, а 18 (42,8%) пациентов подверглись оперативному вмешательству в связи с безуспешностью консервативных мероприятий, направленных на разрешение острой кишечной непроходимости (табл. 13).

Таблица 13

Распределение пациентов по уровню обструкции и стадии ОКН

По уровню обструкции	Количество	%
I. Тонкокишечная непроходимость	34	81
а) высокая	5	14,7
б) низкая	29	85,3
II. Толстокишечная непроходимость	8	19
Стадия нарушения кишечного пассажа	30	71,4
Стадия нарушения микроциркуляции кишечной стенки	7	16,7
Стадия перитонита	5	12

4.7. Оценка общего состояния и лабораторных данных пациентов при ишемически-реперфузионном синдроме в основной группе

Оценка проводилась по результатам изучения медицинских и анестезиологических карт при острой странгуляционной кишечной непроходимости, ущемленной грыже, инвагинации и заворота кишечника.

Реперфузия после часовой ишемии. В течение первых 12–24 часов после реперфузии в контрольной группе частота сердечных сокращений была - $83 \pm 3,2$ в минуту ($p = 0,07$), артериальное давление в среднем систолическое - $122 \pm 1,8$ мм рт. ст. Частота дыхательных движений - $19 \pm 1,4$ в минуту. А в основной группе частота сердечных сокращений - $76 \pm 2,3$ в минуту, артериальное давление в

среднем систолическое - $118 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p = 0,71$). Частота дыхательных движений - $18 \pm 0,8$ в минуту ($p = 0,60$) (рис. 45).

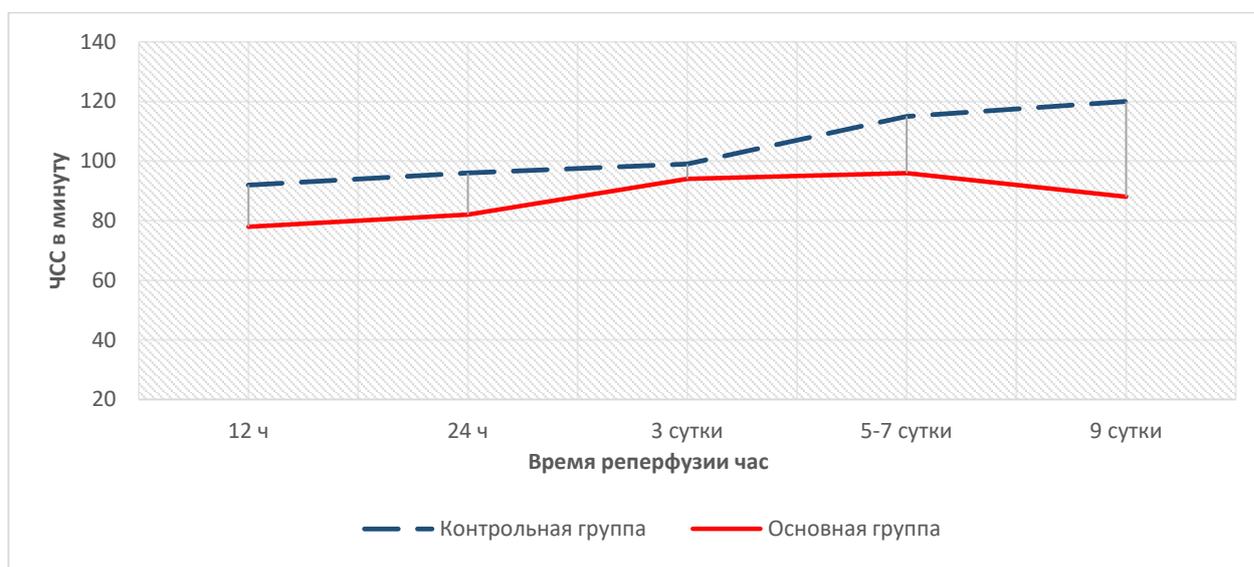


Рис. 45. Частота сердечных сокращений при реперфузионном синдроме в основной группе

Температура тела у пациентов при реперфузии в основной группе в первые сутки в обеих группах оставалась в пределах нормы – в среднем $36,7 \pm 0,3$ °С, лейкоциты крови также оставались в пределах нормы – $7,4 \pm 0,8$, но лейкоцитарный индекс интоксикации отмечен незначительным ростом – $2,1 \pm 0,05$ в контрольной группе. На 3-и сутки реперфузии в обеих группах все показатели со стороны сердечно-сосудистой системы и легких приходили в норму, частота сердечных сокращений составляла $94 \pm 1,4$ в минуту ($p < 0,05$), артериальное давление нормализовалось до $115 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), частота дыхательных движений до $19 \pm 2,1$ в минуту ($p = 0,21$) (рис. 46).

В контрольной группе повышалась температура тела до $37,4 \pm 0,4$ °С, а также отмечались изменения в лейкоцитарной формуле, что проявлялось лейкоцитозом ($10,4 \pm 0,6$) и нарастанием лейкоцитарного индекса интоксикации до $3,4 \pm 0,2$, что не наблюдалось в основной группе пациентов.

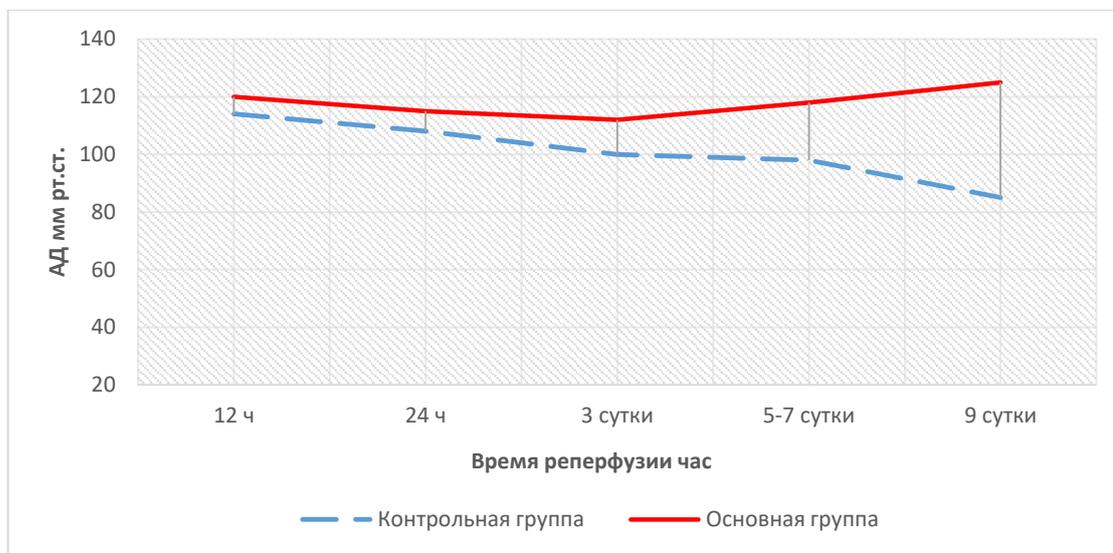


Рис. 46. Артериальное давление при реперфузионном синдроме

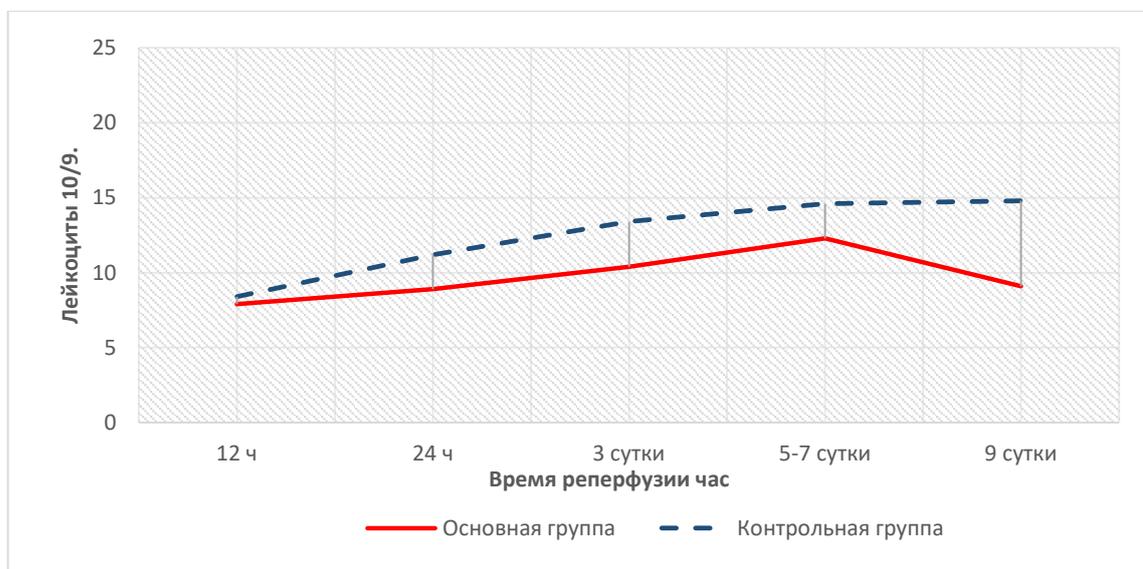


Рис. 47. Лейкоциты крови при реперфузионном синдроме

На 5–7-е сутки реперфузии в контрольной группе при развитии перитонита отмечалось резкое ухудшение состояния пациентов, которое в свою очередь приводило к усугублению сердечно-легочной недостаточности, что проявлялось нарастанием тахикардии до $120 \pm 2,5$ в минуту ($p < 0,05$), прогрессирующем снижением артериального давления до $85 \pm 2,6$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), нарастанием тахипноэ до $27 \pm 2,4$ в минуту ($p < 0,05$). Нарастал и лейкоцитоз – $12,3 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) и лейкоцитарный индекс интоксикации – $3,7 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), температура тела оставалась в пределах $37,4 \pm 0,3$ °C ($p < 0,05$), что не наблюдалось в основной

группе. На 9-е сутки при отсутствии осложнений, таких как перитонит и др., в обеих группах состояние пациентов улучшалось, что проявлялось нормализацией функций сердечно-сосудистой и дыхательных систем, снижением тахикардии, стабилизацией артериального давления, уменьшением тахипноэ, лейкоцитоза и ЛИИ (рис. 47).

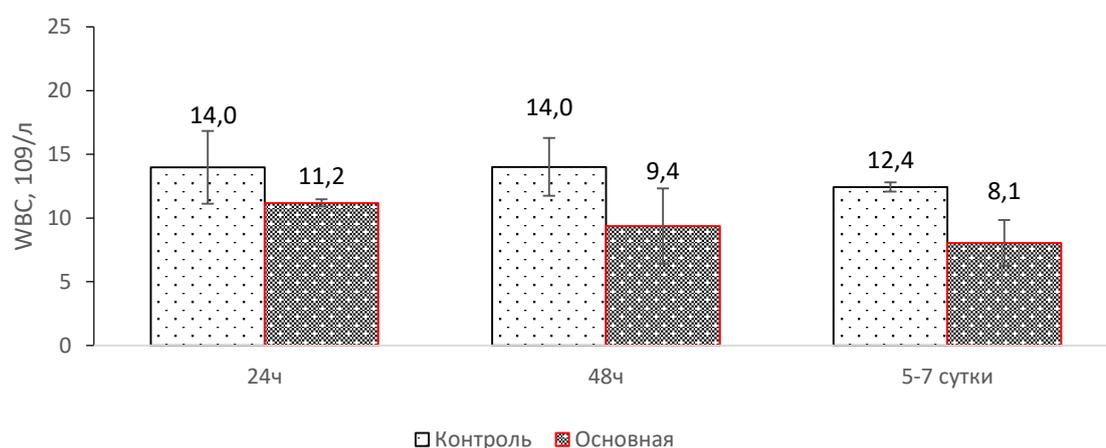


Рис. 48. Уровень лейкоциты крови, 10⁹/л

Реперфузия после двухчасовой ишемии. В течении первых 12 – 24 часов после реперфузии в контрольной группе частота сердечных сокращений – $80 \pm 2,8$ в минуту ($p = 0,21$), артериальное давление в среднем систолическое – $124 \pm 3,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Частота дыхательных движений – $19 \pm 0,8$ в минуту ($p = 0,26$). Температура тела у пациентов при реперфузии в первые сутки оставалась в пределах нормы – в среднем $37,1 \pm 0,4$ °C ($p = 0,50$), отмечалось возрастание лейкоцитов крови – $11,2 \pm 0,2$ ($p = 0,16$), а также умеренный рост лейкоцитарного индекса интоксикации – $2,6 \pm 0,2$ ($p > 0,05$). На 3-и сутки реперфузии прогрессировали нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и легких, частота сердечных сокращений возрастала до $112 \pm 3,4$ в минуту ($p < 0,05$), отмечалась тенденция к снижению артериального давления до $94 \pm 4,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), появлялось тахипноэ до $27 \pm 4,1$ в минуту ($p = 0,038$). Повышалась температура тела до $38,4 \pm 0,4$ °C ($p < 0,05$), а также отмечались изменения в лейкоцитарной формуле, что проявлялось лейкоцитозом – $13,4 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) и нарастанием лейкоцитарного индекса интоксикации до $3,8 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). В течение первых

12 – 24 часов после реперфузии в основной группе частота сердечных сокращений – $78 \pm 2,3$ в минуту ($p < 0,05$), артериальное давление в среднем систолическое – $122 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Частота дыхательных движений – $19 \pm 0,4$ в минуту ($p = 0,26$). Температура тела у пациентов при реперфузии первые сутки оставалась в пределах нормы – в среднем $36,8 \pm 0,2$ °C ($p = 0,50$). В лейкоцитах крови также отмечались нормальные цифры – $9,2 \pm 1,2$ ($p = 0,16$), но заметен умеренный рост лейкоцитарного индекса интоксикации – $2,4 \pm 0,4$ ($p = 0,49$). На 3-и сутки реперфузии состояние пациентов улучшалось, частота сердечных сокращений $72 \pm 3,6$ в минуту ($p = 0,000$), артериальное давление – $125 \pm 3,2$ мм рт. ст. ($p = 0,000$), частота дыхательных движений – $18 \pm 1,2$ в минуту ($p < 0,05$). Температура тела до – $36,9 \pm 0,3$ °C ($p = 0,0035$), отмечались незначительные изменения в лейкоцитарной формуле, что проявлялось лейкоцитозом – $10,1 \pm 0,6$ ($p = 0,000$) (рис. 48) и умеренным нарастанием лейкоцитарного индекса интоксикации до $2,7 \pm 0,4$ ($p = 0,015$) (рис. 49), что может быть связано с перенесенным оперативным вмешательством.

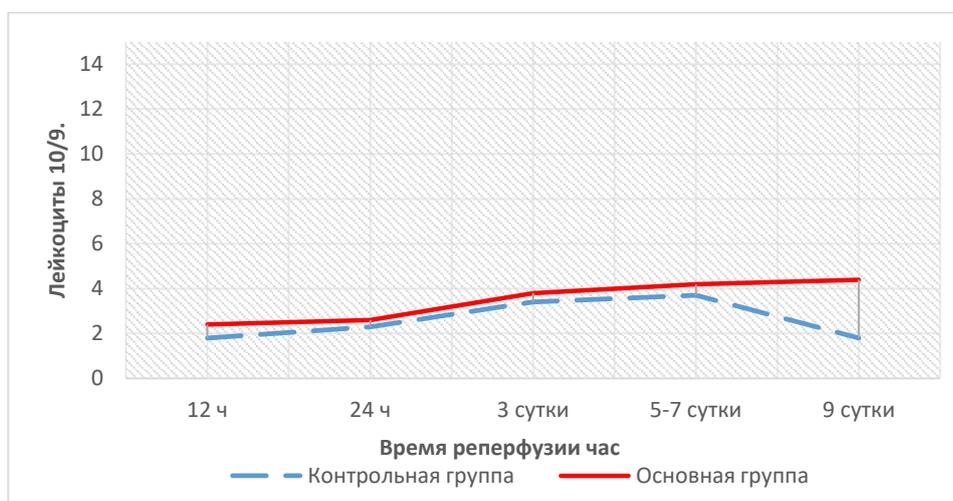


Рис. 49. ЛИИ при реперфузионном синдроме

Анализ полученных данных позволяет заключить, что применение гипотермии с использованием гипохлорита натрия 0,06% в комплексе с антиоксидантом (цитофлавином) и антикоагулянтом (вессел дуэ ф) способствует возрастанию всех показателей функциональной активности лейкоцитарной формулы, которая

приводит к повышению неспецифического звена иммунитета, оказывает иммунокорректирующее действие.

Контроль внутрибрюшного давления велся от 3 до 5 раз в сутки.

У пациентов основной группы с острой кишечной непроходимостью изменения ИАД и лактата крови составили: до оперативного лечения ИАД – $18,24 \pm 0,31$ мм рт. ст., лактат крови – $2,9 \pm 0,05$ ммоль/л, через 1 час реперфузии ИАД – $16,4 \pm 0,26$ мм рт. ст., лактат крови – $3,1 \pm 0,07$ ммоль/л, через 12 часов реперфузии ИАД – $14,8 \pm 0,12$ мм рт. ст., лактат крови – $2,9 \pm 0,1$ ммоль/л, через 24 часа реперфузии ИАД – $13,2 \pm 0,42$ мм рт. ст., лактат крови – $2,6 \pm 0,13$ ммоль/л, через 72 часа реперфузии ИАД – $11,3 \pm 0,36$ мм рт. ст., лактат крови – $1,9 \pm 0,04$ ммоль/л (рис. 50).

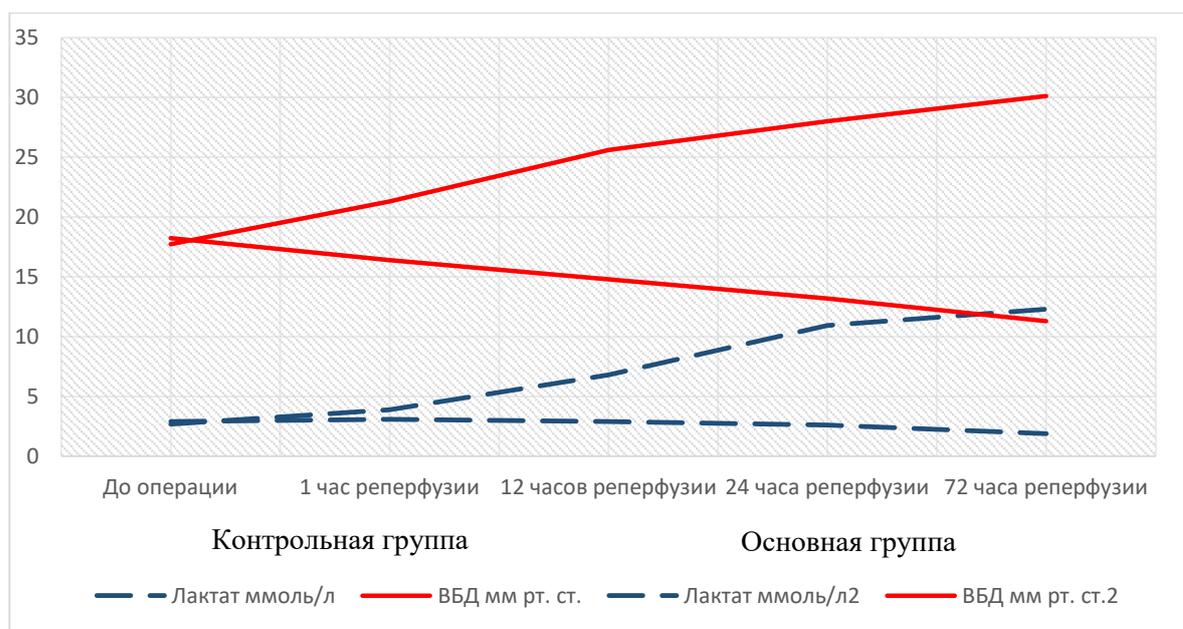


Рис. 50. Графическое выражение соотношений содержания лактата и ИАД

Изучение активности системы ПОЛ и АОС является основным фактором, индикатором эффективности предложенного метода коррекции реперфузионного синдрома.

Таким образом, при умеренной гипотермии с использованием гипохлорита натрия 0,06% в комплексе с антиоксидантом и антикоагулянтом отмечалось равномерное снижение содержания продуктов перекисного окисления липидов у

пациентов с реперфузионным синдромом, а активность антиоксидантной системы в то же время возрастала.

Содержание ДК в крови через 12 часов составляло $0,44 \pm 0,02$, через 24 часа – $0,54 \pm 0,14$, через 48 часов – $0,86 \pm 0,12$ мкмоль/л, а на 5–7-е сутки реперфузионного периода концентрация ДК в крови составляла $0,67 \pm 0,12$ мкмоль/л, что ниже, чем при контрольном уровне, более чем в 2,5, раза и была близка к норме ($p=0,000000$) (рис. 51).

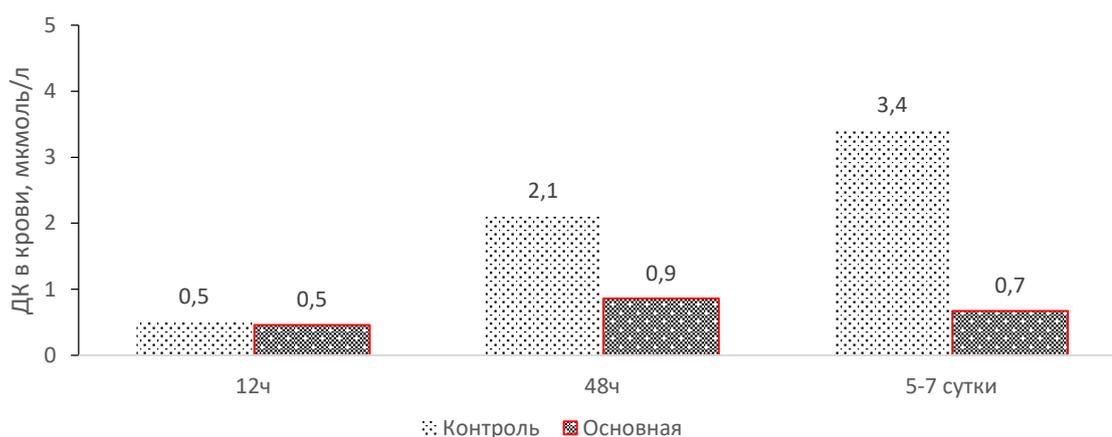


Рис. 51. Содержание диеновых конъюгатов в крови, мкмоль/л

Концентрация малондиальдегида через 12 часов составляла $0,57 \pm 0,1$ мкмоль/л, через 24 часа – $0,64 \pm 0,2$ мкмоль/л, а через 48 часов – $1,3 \pm 0,08$ мкмоль/л. Снижение концентрации в крови МДА по сравнению с контролем составляло 68 %. На 5–7-е сутки после операции концентрация МДА снизилась до $0,98 \pm 0,04$ мкмоль/л, что ниже, чем при контрольном уровне, более чем в 2,5 раза ($p=0,012763$) (рис. 52).

Через 12 часов после оперативного лечения с использованием предложенной методики отмечалось увеличение активности фермента СОД – 1528 ± 53 ед/мл. Через 48 часов после оперативного вмешательства наблюдалось стойкое повышение активности фермента СОД в крови до $1357 \pm 34,1$ ед/мл. Повышение концентрации СОД в крови составило 45 %. На 5–7-е сутки послеоперационного периода активность СОД снизилась до $1451 \pm 26,0$ ед/мл ($p=0,000000$) (рис. 53).

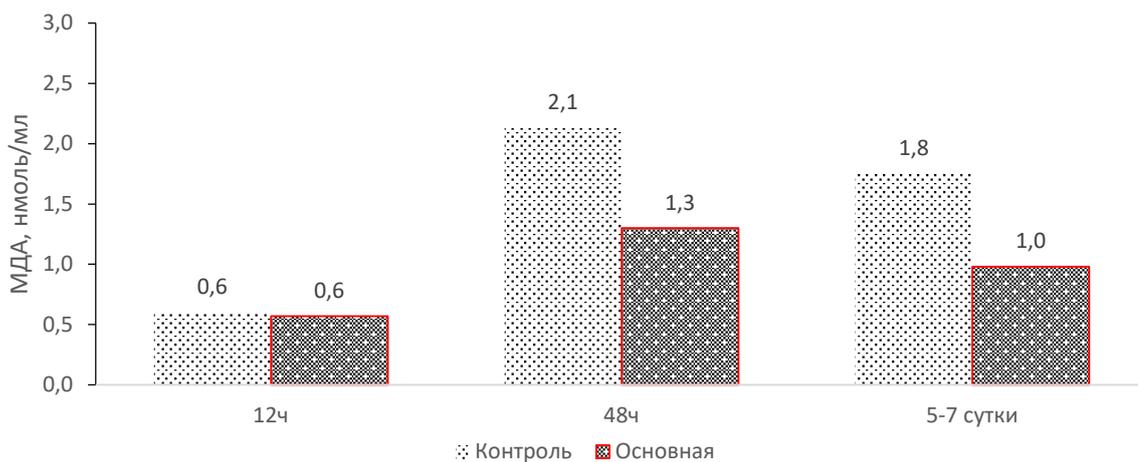


Рис. 52. Показатели содержания малондиальдегида в крови, нмоль/мл

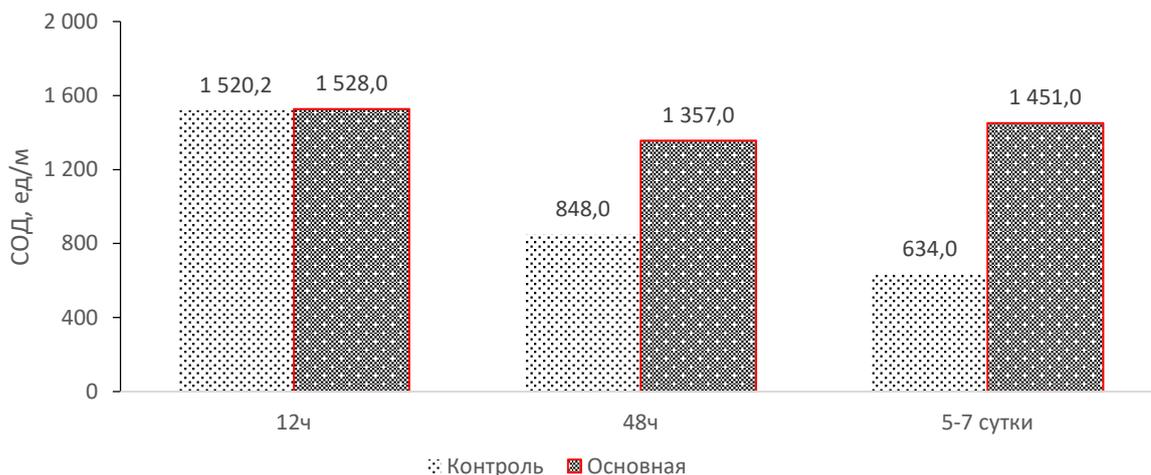


Рис. 53. Показатели концентрации супероксиддисмутазы в крови в послеоперационном периоде, ед/мл

Активность каталазы в первые 12 часов после оперативного лечения незначительно возросла и составила $363 \pm 28,4$ ед/мл, через 48 часов после оперативного вмешательства также наблюдался рост активности каталазы – $466 \pm 64,6$ ед/мл. На 5 – 7 - сутки послеоперационного периода содержание каталазы составляло в среднем $476 \pm 14,1$ ед/мл ($p=0,000000$) (рис. 54).

Активность глутатионредуктазы через 12 часов лечения составила $1,8 \pm 0,15$, через 48 часов – $2,1 \pm 0,6$, на 5–7-е сутки она также сохраняла тенденцию к

повышению и составила $2,5 \pm 0,20$. Повышение активности ферментов антиоксидантной системы говорит о повышении компенсаторных способностей организма и снижению воздействия реперфузионного синдрома на организм ($p=0,000000$) (рис. 55).

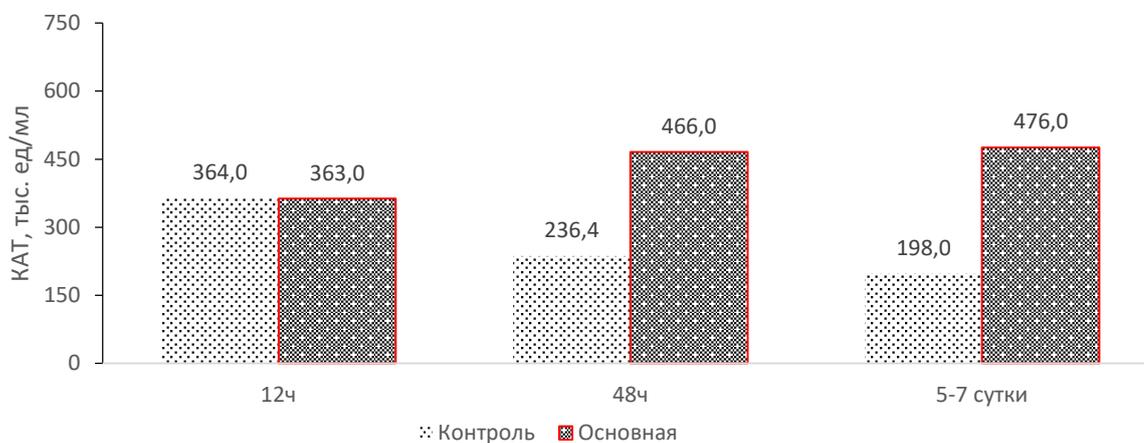


Рис. 54. Содержание каталазы в послеоперационном периоде, тыс. ед/мл

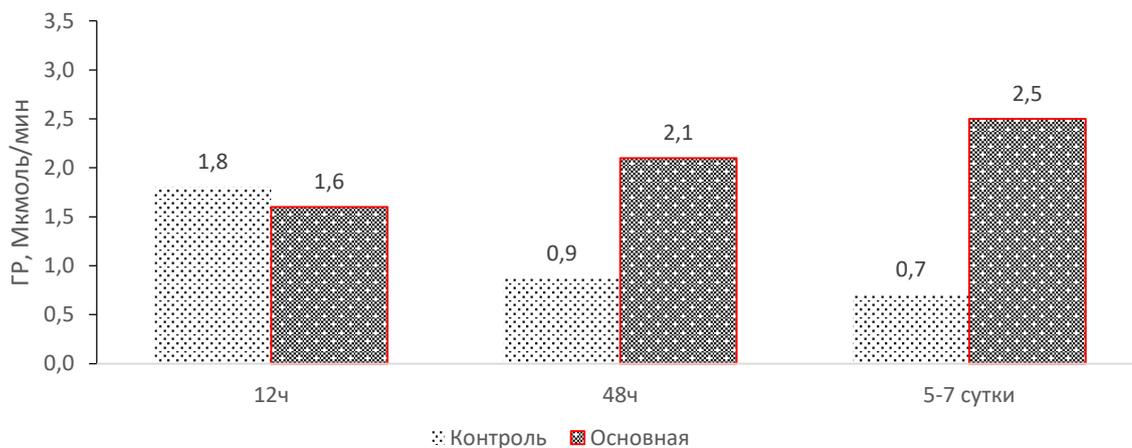


Рис. 55. Показатели активности глутатионредуктазы, мкмоль/мин

Параметры, характеризующие изменения в процессах ПОЛ и АОС, представлены в таблице 14.

Полученные показатели антиоксидантного индекса ($АОИ_1$) у пациентов в группе с использованием умеренной гипотермии с введением гипохлорита натрия 0,06%, антигипоксанта и антикоагулянта показывают снижение активности процессов перекисного окисления липидов. Достоверные различия ($p < 0,05$)

между группами сохранялись в период всего наблюдения и лечения. В первые сутки в обеих исследуемых группах наблюдали снижение уровня метаболитов цепи перекисного окисления липидов.

Таблица 14

Содержание ПОЛ и АОС в крови

	12 часов после операции	48 часов после операции	5–7-е сутки после операции
СОД ед/мл	1528,0±53,0 p = 0,00420	1357±34,1 p=0,000000	1451±26,0 p=0,000000
ГР, Мкмоль/(мин х мл)	1,8±0,15 p = 0,07720	2,1±0,6 p=0,051820	2,5±0,20 p=0,000000
КАТ, тыс. ед/мл	363±28,4 p = 0,718862	466±64,6 p=0,000961	476±14,1 p=0,000000
ДКпл., нмоль/мл	0,44±0,02 p = 0,00004	0,86±0,12 p=0,000000	0,67±0,12 p=0,000000
МДАпл., нмоль/мл	0,57±0,1 p = 0,887872	1,3±0,4 p=0,000226	0,98±0,04 p=0,012763

Примечание: p – показатель критерия достоверности.

У пациентов с острой кишечной непроходимостью в группе с использованием умеренной гипотермии с введением гипохлорита натрия 0,06%, антигипоксанта и антикоагулянта величина индекса ферментативной антиоксидантной защиты поэтапно повышалась на 1,20, достигая верхней границы на 8-е сутки, и к 9–11-м суткам доходила до 1,13 ($p < 0,01$).

В динамике анализа исследования антиоксидантного статуса у пациентов с острой кишечной непроходимостью можно рассматривать два периода: первые 6–12 часов после операции и 3–7-е сутки, период восстановления при использовании предложенного метода лечения, что не наблюдалось в группе контроля с традиционными методами лечения.

У пациентов в основной группе после лечения выявлено снижение процессов ПОЛ, мы расцениваем это как положительный результат, тем более, что в это время мы наблюдали возрастание активности АОС.

Результаты наших исследований показывают, что использование умеренной гипотермии с введением охлажденного гипохлорита натрия в комплексе с антигипоксантом цитофлавином и антикоагулянтом вессел дуэ ф оказывает положительный эффект на функциональную активность лейкоцитов, систему ПОЛ и АОС у пациентов с реперфузионным синдромом при ОКН. Это еще раз доказывает иммунокорректирующее и детоксикационное действие умеренной гипотермии, антиоксидантов. Также мы наблюдали возможности умеренной гипотермии с введением гипохлорита натрия в комплексе осуществлять защитную функцию слизистой оболочки тонкой кишки, неповрежденная слизистая оболочка является барьером для попадания в кровь токсических веществ.

Приводим клиническое наблюдение успешного лечения пациентки с реперфузионным синдромом при ОКН с использованием умеренной гипотермии с введением охлажденного гипохлорита натрия в комплексе с антигипоксантом цитофлавином и антикоагулянтом вессел дуэ ф.

Пациентка К., 37 лет, поступила в стационар с постоянными болями в животе в области мезогастрии и гипогастрии, с жалобами на общую слабость, тошноту, рвоту. Болеет около 2-х часов до поступления, когда на фоне полного благополучия начали беспокоить нарастающие боли в животе. В анамнезе ампутация матки. Общее состояние пациентки средней степени тяжести, температура тела 37,6 °С, пульс 102 в минуту, АД 120/80 мм рт. ст. Живот умеренно вздут, в акте дыхания отстает. При пальпации мягкий, болезненный в мезогастрии и в гипогастрии, определяется дефанс мышц в гипогастрии, там же определяется сомнительный симптом Щеткина – Блюмберга. Стул был, газы отходят. Лейкоциты в крови $10,6 \times 10^9/\text{л}$, ЛИИ - 1,8 уд.вес, на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости определяется единичный уровень. На УЗИ видно расширение петли тонкой кишки диаметром до 3,5 см, также межпетельно и в малом тазу определяется свободная жидкость.

У пациентки не исключалась странгуляционная кишечная непроходимость, через час после поступления провели диагностическую лапароскопию, выявлено ущемление петли тонкой кишки длиной 50 см, в дефекте брюшины в малом тазу,

оставшемся после ампутации матки. Лапаротомия – иссечение ущемляющего кольца, кровоток восстановлен, установлен НИЗ, ниже места странгуляции выполнен лаваж кишки охлажденным до 7 °С гипохлоритом натрия в течение 15 минут, температура кишки контролировалась электронным термометром, выполнено дренирование брюшной полости. Интраоперационно и в послеоперационном периоде пациентка получала цитофлавин и вессел дуэ ф по схеме.

Интраоперационно взята кровь для определения МДА и ДК. МДА – 0,54 нмоль/мл, ДК – 0,23 нмоль/мл. Показатели АОС: СОД – 1544,0 ед/мл, ГР – 1,78 Мкмоль/(мин х мл), каталаза – 368 тыс. ед/мл. На 3 - и сутки МДА – 0,34 нмоль/мл, ДК – 0,21 нмоль/мл. Показатели АОС: СОД – 1648,2 ед/мл, ГР – 1,93 Мкмоль/(мин х мл), каталаза – 374 тыс. ед/мл. ИАД – 14,5 мм рт. ст., лактат – 4,8 ммоль/л. На 7-е сутки МДА – 0,18 нмоль/мл, ДК – 0,14 нмоль/мл. Показатели АОС: СОД – 1843,1 ед/мл, ГР – 2,4 Мкмоль/(мин х мл), каталаза – 412 тыс. ед/мл. ИАД – 8,5 мм рт. ст., лактат – 2,3 ммоль/л. Общий анализ крови на 3 - и сутки: Нб – 123 г/л, эрит. – $4,1 \times 10^{12}/л$, Le – $9,4 \times 10^9/л$ (П – 2%, С – 72%, Л – 20%, М – 6%), СОЭ – 17 мм/ч.

В биохимическом анализе крови на 3 - и сутки: билирубин общая фракция – 14,02 мкмоль/л, прямая фракция – отр., общий белок – 62,6 г/л, мочевины – 9,5 ммоль/л, креатинин – 98,6 мкмоль/л, глюкоза – 5,9 ммоль/л. Общий анализ крови на 7-е сутки: Нб – 118 г/л, эрит. – $3,9 \times 10^{12}/л$, Le – $6,1 \times 10^9/л$ (П –, С – 74%, Л – 18%, М – 8%), СОЭ – 22 мм/ч. В биохимическом анализе крови на 7-е сутки: билирубин общая фракция – 7,4 мкмоль/л, прямая фракция – отр., общий белок – 68,9 г/л, мочевины – 4,3 ммоль/л, креатинин – 74,2 мкмоль/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л. Перистальтика появилась на 2-е сутки, на 3-е сутки начали отходить газы, был стул, НИЗ удален на 6-е сутки. Выздоровление, выписана на 7-е сутки.

Характер и количество послеоперационных осложнений в основной группе: у 2 (4,7%) пациентов наблюдалась серома послеоперационной раны, у 2 (4,7%) пациентов – нагноение послеоперационной раны. У одного (2,4%) пациента отмечалось послеоперационное осложнение со стороны легких, развилась ниж-

недолевая пневмония справа. Еще у одного пациента в раннем послеоперационном периоде на фоне выраженного интоксикационного синдрома развились тяжелые нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые проявились стойкой гипотензией. У одного пациента послеоперационный период осложнился тромбоэмболией легочной артерии. В основной группе умерло 4 (9,5%) пациента от острой сердечно-сосудистой недостаточности и ТЭЛА, 2 (4,8%) пациента от мультиорганной недостаточности (табл. 15). Средний послеоперационный койко-день в контрольной группе составил 10,1 суток.

Таблица 15

Характер послеоперационных осложнений у пациентов с реперфузионным синдромом в основной группе

Характер осложнений	Число пациентов Основная группа	%
Абсцессы и инфильтраты брюшной полости	–	–
Нагноение послеоперационной раны	2	4,7
Перфорация тонкой кишки	–	
Эвентрация		
ОССН	1	2,4
Отек легких	–	
Пневмония	1	2,4
Серома послеоперационной раны	2	4,7
Всего	6	14,2

**ГЛАВА V. Сравнительная оценка эффективности
лечения пациентов с реперфузионным
синдромом при окн**

Нами изучена эффективность лечения у 88 пациентов. Все пациенты были распределены на 2 группы, которые были сопоставимы по полу, возрасту и степени выраженности основного заболевания.

Всем пациентам проводилась комплексная терапия, включающая в себя хирургическое вмешательство, инфузионную и дезинтоксикационную терапию

Для определения эффективности лечения во всех группах регистрировали количество осложнений, вычисляли среднее пребывание пациентов в стационаре, изучали показатели летальности. Также основным индикатором эффекта лечения являлась активность ПОЛ и АОС, с помощью которых рассчитывали общий антиоксидантный статус организма.

Характер осложнений в основной и контрольной группах сравнения пациентов представлены в таблице 16. Как видно из данных таблицы 16, в основной группе пациентов с ОКН общее количество послеоперационных осложнений составило 14,2%, тогда как в группе контроля – 41,3%.

Таблица 16

Сравнительная характеристика послеоперационных осложнений
у пациентов с ОКН в обеих группах

Характер осложнений	Число пациентов Основная группа	Число пациентов Контрольная группа
Абсцессы и инфильтраты брюшной полости	–	4 (8,7%)
Нагноение послеоперационной раны	2 (4,7%)	3 (6,5%)
Перфорация тонкой кишки	–	3 (6,5%)
Эвентрация		2 (4,3%)
ОССН	1 (2,4%)	–
Отек легких	–	1 (2,2%)
Пневмония	1 (2,4%)	2 (4,3%)
Серома послеоперационной раны	2 (4,7%)	4 (8,7%)
Всего	6 (14,2%)	19 (41,3%)
(p < 0,05)		

Ведущее место в структуре послеоперационных осложнений в контрольной группе занимала перфорация тонкой кишки, которая приводила к тяжелым последствиям. В основной группе нагноение послеоперационной раны встречалось у одного пациента (2,4%), а в контрольной – у 3 (6,5%). В основной группе пациентов в послеоперационном периоде не было отмечено такого грозного осложнения, как перфорация кишки, тогда как в контрольной группе такое состояние наблюдалось в 3 случаях (6,5%), что объясняется прогрессированием реперфузионного синдрома в контрольной группе. У пациентов основной группы не было послеоперационного абсцесса и инфильтрата брюшной полости, тогда как в контрольной группе данное осложнение наблюдалось у 2 пациентов (4,3%).

Эффективность умеренной гипотермии с введением охлажденного гипохлорита натрия в комплексе с лекарственными средствами антигипоксантом цитофлавином антикоагулянтом вессел дуэ ф подтверждается отсутствием в основной группе такого грозного послеоперационного осложнения, как перфорация кишки, снижением показателя средней длительности пребывания пациента в стационаре – $10,1 \pm 1,3$ в основной группе и $14,4 \pm 2,6$ – в контрольной группе. Как продемонстрировано в таблице 17, сроки пребывания пациентов в основной группе сократились по сравнению с контролем (табл. 17).

Таблица 17

Средняя длительность пребывания в стационаре пациентов с ОКН

Средняя длительность пребывания в стационаре, в к/д	
Контрольная группа	Основная группа
$14,4 \pm 2,6$	$10,1 \pm 1,3$

Анализ причин летальности (табл. 18) в основной группе пациентов показал, что в двух случаях была тромбоэмболия легочной артерии, в другом – острая сердечно-сосудистая недостаточность, а в двух случаях причиной смерти явля-

лась мультиорганная недостаточность. В контрольной группе умерло 9 пациентов, причинами летальности являлись перфорация кишки в 4 случаях (8,7%), в 2 (4,3%) – прогрессирующее перитонит, в 3 (6,5%) – прогрессирующая полиорганная недостаточность на фоне выраженного эндоскискоза.

Таблица 18

Летальность пациентов при ОКН

Общее количество пациентов		Число умерших, в %	
Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
42	46	4 (9,5%)	9 (19,6%)
(p < 0,05)			

Таким образом, анализируя летальность и послеоперационные осложнения, отметим, что у пациентов в контрольной группе без профилактики реперфузионного синдрома послеоперационный период протекал тяжелее, число послеоперационных осложнений и летальность было выше, чем у пациентов в основной группе. Таким образом, умеренная гипотермия с введением охлажденного гипохлорита натрия в комплексе с антигипоксантом цитофлавином и антикоагулянтом вессел дуэ ф в лечении реперфузионного синдрома при ОКН позволяет в сравнительном аспекте предупредить развитие реперфузионного синдрома и его осложнений, в короткие сроки восстановить функциональную активность тонкой кишки, более чем в два раза уменьшить частоту послеоперационных осложнений и летальность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эксперименте было выявлено, что умеренная гипотермия с введением охлажденного гипохлорита натрия 0,06% с антигипоксантом и антикоагулянтом обеспечивает надежную защиту отдаленных органов и улучшает показатели выживаемости при реперфузионном синдроме при ОКН.

Настоящим исследованием было показано, что терапевтическая гипотермия эффективна в качестве вспомогательной резервной терапии после развития реперфузии кишечника. Клиническое применение умеренной гипотермии возможно при условии, когда пациенты могут получить лечение только после стадии реперфузии, чем после наступления ишемии.

В ходе проведенного исследования, несмотря на то, что охлаждали животных вовремя реперфузии, целевая температура была достигнута только через 20–30 минут, что позволяет предполагать возможность наличия “окна возможности” после начала реперфузии, когда проведение вмешательства может оказаться эффективным. Результаты показывают, что экстренное применение умеренной гипотермии в комплексе с лекарственной терапией после развития реперфузии после ишемии кишечника, прошедшей при нормальной температуре, может значительно улучшить показатели выживаемости и сохраняя адекватные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы, предотвращая развитие выраженной тахикардии и гипотонии. Это позволяет предполагать, что наиболее опасные повреждения наносятся скорее в фазу реперфузии, нежели в ходе ишемии, как показано в моделях ишемии и реперфузии. Важно, что данные благоприятные эффекты умеренной гипотермии сохранялись даже тогда, когда животным медленно возвращали температуру тела к нормальным значениям, и не было получено свидетельств какого-либо вредоносного «рикошета» вследствие отогревания.

Реперфузионный синдром характеризуется стойким повышением ИАД, которое сопровождается повышением лактата крови. При одновременном повышении ИАД и лактата крови можно судить о развитии реперфузионного синдрома

и его прогрессировании. При увеличении лактата более чем на 9,5 ммоль/л и ИАД на 24 мм рт. ст. можно говорить о развитии реперфузионного синдрома и при увеличении данных показателей - о его прогрессировании. Данный показатель в сумме с окислительным стрессом является основным диагностическим критерием развития и прогрессирования реперфузионного синдрома и индикатором положительного эффекта профилактики по предложенной автором схеме.

Ишемия-реперфузия кишечника приводит к развитию системного воспалительного ответа с мультиорганной недостаточностью. Благоприятные эффекты, наблюдаемые в ходе данного исследования, могли развиваться вследствие обеспечения прямой защиты отдаленных органов и/или как следствие снижения выраженности системного воспалительного ответа, вторичного эффекта реперфузии кишечника. Гипотермия в комплексе с лекарственными препаратами частично предотвратила повреждение тканей кишечника, как показано данными гистологических исследований, и полностью предотвратила развитие нейтрофильной инфильтрации, что согласуется с данными об угнетении активности фиксации лейкоцитов к эндотелию и хемотаксической активности при гипотермии.

Гипотермия в комплексе с лекарственными препаратами также обеспечила защиту от оксидантного стресса в тканях тонкого кишечника, что могло быть следствием угнетения рекрутирования нейтрофилов либо следствием нарушения выработки свободных радикалов активированными лейкоцитами.

Печеночная недостаточность является компонентом полиорганной недостаточности вследствие развития повреждения кишечника при реперфузии, и как было показано, развитие повреждения энергетической функции печени немедленно приводит к гибели животного, которое подвергается ишемии – реперфузии кишечника, что позволяет предполагать связь энергетического статуса печени и полиорганной недостаточности. Поддержание выработки АТФ является ключевым для органа с высокой метаболической активностью, такого, как печень, при этом снижение концентрации АТФ в тканях печени является ранним индикатором повреждения печени и прогностическим маркером исхода при

острой печеночной недостаточности у экспериментальных животных. Умеренная гипотермия в комплексе с лекарственными препаратами полностью предотвратила развитие энергетической недостаточности печени, наблюдаемой через два часа после реперфузии в нормотермическом режиме. Данный защитный эффект может быть следствием улучшения печеночной гемодинамики: при реперфузии кишечника общий печеночный кровоток снижается примерно на 66%, в основном за счет снижения артериального кровоснабжения, что может приводить к дисфункции печени. В числе альтернативных механизмов, ответственных за обеспечение защиты печени, угнетение проапоптотических и провоспалительных транскрипционных факторов, активность которых модулируется при гипотермии, прилагаемой в ходе ишемии и реперфузии кишечника.

Нарушение дыхательных функций вследствие капиллярной протечки и отека легких, часто развивается после ишемии – реперфузии кишечника. Инфильтрация тканей легких нейтрофилами является главной детерминантой микрососудистой протечки после реперфузии кишечника и при остром респираторном дистресс-синдроме, усиливая интенсивность капиллярной протечки путем выработки реактивных видов кислорода, протеолитических ферментов и ряда медиаторов, которые усиливают воспалительный ответ.

Применение экстренной гипотермии в комплексе с лекарственными препаратами существенно снижает степень инфильтрации тканей легких нейтрофилами, потенциально предотвращая развитие дыхательной недостаточности.

Клинические исследования проведены в двух группах пациентов. В основной группе - 42 пациента, в комплексном лечении которых была применена умеренная гипотермия с введением охлажденного гипохлорита натрия в комплексе с антигипоксантом цитофлавином и антикоагулянтом вессел дуэ ф. Охлажденным до 7 °С гипохлоритом натрия проводился лаваж кишечника через НИЗ каждые 3 часа в первые пять суток послеоперационного периода, наряду с этим пациенты внутривенно получали антигипоксант цитофлавин и антикоагулянт вессел дуэ ф в течение 5–7 суток, в зависимости от тяжести патологического процесса.

В контрольную группу включены 46 пациентов, которым проводилась традиционная терапия.

Эффективность интра- и послеоперационного комбинированного лечения по предложенной схеме оценивали по общему состоянию пациентов, а также по клинико-лабораторным показателям, динамике перекисного окисления липидов, активности антиоксидантной системы, разность которых была высчитана по формуле и выведен общий антиоксидантный статус, степени интоксикации, количеству осложнений и летальности.

Результаты исследований показали, что реперфузионный синдром при ОКН сопровождается активацией ПОЛ. При этом, чем тяжелее протекает реперфузионный синдром, тем интенсивнее протекали процессы перекисного окисления липидов, чем выше была концентрация продуктов ПОЛ в сыворотке крови (ДК, МДА), тем сильнее снижалась активность антиоксидантов (СОД, КАТ, ГР).

Экспериментально и клинически доказано, что реперфузионный синдром при острой кишечной непроходимости протекает с выраженной эндогенной интоксикацией, которая сопровождается активацией ПОЛ и снижением активности АОС. При этом, чем тяжелее выражен эндотоксикоз, тем интенсивнее протекали процессы перекисного окисления липидов, чем выше была концентрация промежуточных продуктов ПОЛ в крови (ДК, МДА), тем сильнее отмечался спад АОС (СОД, КТ, ГР).

Применение в комплексе лечения реперфузионного синдрома при ОКН умеренной гипотермии с введением охлажденного гипохлорита натрия в комплексе с антигипоксантом цитофлавином и антикоагулянтом вессел дуэ ф оказывает выраженный положительный эффект. Прогрессивно снижаются, а затем нормализуются показатели ДК, МДА, ЛИИ, повышается активность АОС, быстро нормализуется дисбаланс ПОЛ – АОС, что говорит о положительном эффекте данного метода лечения.

Таким образом, на основании результатов экспериментальных исследований разработана и внедрена в клиническую практику эффективная методика про-

филактики реперфузионного синдрома при ОКН. Благодаря применению данного метода профилактики реперфузионного синдрома удалось сократить пребывание пациентов в стационаре в среднем с $14,4 \pm 2,6$ до $10,1 \pm 1,3$ койко-дней, а также снизить летальность в два раза. Разработанная новая методика профилактики реперфузионного синдрома позволяет проводить более эффективное лечение пациентов с ОКН, сопровождающейся ишемией кишечника.

ВЫВОДЫ

1. У оперированных экспериментальных животных с моделью странгуляционной кишечной непроходимости в первые часы наблюдаются морфологические изменения слизистой оболочки катарального характера, а спустя более 24 часов изменения некротического характера.
2. Результаты экспериментальной модели странгуляционной кишечной непроходимости показали, что разрешение странгуляционной кишечной непроходимости не сопровождается быстрым обратимым развитием патоморфологических изменений и реперфузия тонкой кишки ведет к дальнейшему прогрессированию некробиотических процессов со стороны слизистой оболочки тонкой кишки и осложняется морфологическими изменениями печени, почек и легких.
3. Морфологические изменения в тонкой кишке при странгуляционной кишечной непроходимости к исходу второго часа полной регионарной нормотермической ишемии заключаются в отеке слизистой оболочки и подслизистой основы, лимфостазе в кишечных ворсинках, в ряде случаев ведет к отслойке эпителиального пласта на верхушках и боковых поверхностях ворсинок с образованием субэпителиальных пространств.
4. Развитие реперфузионного синдрома является сложным процессом, включающим множество разнообразных патологических звеньев, вследствие чего наибольший эффект от терапии достигается при подключении умеренной гипотермии с использованием гипохлорита натрия 0,06%, цитофлавина и вессел дуэ ф.
5. В плане диагностики реперфузионного синдрома наиболее высокой чувствительностью, специфичностью обладает лактат крови, интраабдоминальное давление, и разработанный прогностический индекс позволяет четко выделить группы пациентов с повышенным риском развития реперфузионного синдрома.
6. Профилактика и лечение реперфузионного синдрома у пациентов с острой кишечной непроходимостью по предложенному методу дали возможность снизить послеоперационные осложнения от 41,3% до 14,2%, сократить пребывание

пациентов в стационаре в среднем с $14,4 \pm 2,6$ до $10,1 \pm 1,3$ койко – дней и снизить летальность на 10,1 %.

7. В то же время использование обкладывание теплыми салфетками ишемизированную кишку в фазе реперфузии как метод определения жизнеспособности ущемленной кишки вполне может вызвать явления токсического шока, так как ведут к быстрому восстановлению кишечного и мезентериального кровотока и, соответственно, стремительной фазе ухудшения «тепло в этом случае не является благом для организма».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная методика интенсивной терапии с применением антигипоксантов, антикоагулянтов и умеренной гипотермии с введением охлажденного гипохлорита натрия может быть рассмотрена как наиболее перспективный метод профилактики реперфузионного синдрома при острой кишечной непроходимости.
2. Всем пациентам после разрешения ишемии при острой кишечной непроходимости в первые часы реперфузии необходимо начать полноценную комплексную терапию, направленную на профилактику реперфузионного синдрома. Первые часы реперфузии являются своеобразным «терапевтическим окном».
3. Для профилактики ишемически – реперфузионного синдрома возобновление кровотока в патологически измененной кишке следует провести после применения умеренной гипотермии.
4. Назоинтестинальная интубация тонкой кишки – является наиболее удобным и безопасным методом для достижения умеренной гипотермии с введением охлажденного гипохлорита натрия для профилактики реперфузионного синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакимян В.А. Острая спаечная кишечная непроходимость: диагностика и хирургическое лечение / В. А. Авакимян, А. Ю. Руденко, С. В. Авакимян // Современные аспекты кишечной непроходимости: материалы конф. – Анапа, 2007. – С. 95–97.
2. Агеев А.Ф. Некоторые принципиальные вопросы и их решение в ходе операции по поводу острой кишечной непроходимости / А. Ф. Агеев, А. Н. Чугунов, М. А. Агеев // IX Всероссийский съезд хирургов, 2000. – С. 138.
3. Александров Л.В. и др. Энтеральное питание в комплексном лечении больных с механической тонкокишечной непроходимостью // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. Т. 7. № 2.
4. Андреев М.Ю. Диагностика и лечение ранних этапов острой обтурационной тонкокишечной непроходимости: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2004. – 200 с.
5. Анисимов А.Ю. Факторы риска в прогнозе острой непроходимости кишечника // IX Всероссийский съезд хирургов: тез. докл. – Волгоград, 2000. – С. 139.
6. Антоненков Г.М. Острая кишечная непроходимость в инфекционной клинике / Г. М. Антоненков, М. П. Беляев // Хирургия. – 1980. – № 7.– С. 41–44.
7. Артемова А.В. Современные аспекты регуляции функций тонкой кишки / А.В. Артемова, Ю.А. Богдарин, И.Я. Калвинып // Проблемы гастроэнтерологии. – 1992. – № 2 . – С. 3–13.
8. Ба М.Р. Тактика ведения больных с острой тонкокишечной механической непроходимостью: Дис. канд. мед. наук: 14.01.17. – М., 2015. – 143 с.
9. Ба М.Р., Негребов М.Г., Александров Л.В. Тактика ведения послеоперационного периода при острой тонкокишечной механической непроходимости // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3.
10. Басараб Д.А. Реперфузионные нарушения при критической ишемии тонкой кишки и их коррекция перфтораном: Дис. канд. мед. наук: 14.00.16. – М., 2004. – 130 с.

11. Бабаев А.А. Интубация тонкого кишечника и его лаваж озонированным раствором в комплексном лечении острой тонкокишечной непроходимости / А.А. Бабаев, А.В. Шишихин, П.В. Зорин // IX Всероссийский съезд хирургов: тез. докладов. – Волгоград, 2000. – С. 142.
12. Бабаян К.В. Некоторые особенности гемодинамики в периоде рациональном периоде у больных с синдромом интраабдоминальной гипертензии при обтурационной кишечной непроходимости / К. В. Бабаян, Т. К. Калантаров, Р. Н. Чирков // XI съезд хирургов Российской Федерации: тез. докладов. – Волгоград, 2011. – С. 26.
13. Бабкова И.В. Ультразвуковая диагностика нарушения внутривенного кровотока при острой тонкокишечной непроходимости с помощью доплерографии / И. В. Бабакова, Л. Б. Мишукова, С. Е. Ларичев // Медицинская визуализация. – 2000. – С. 5–9.
14. Багненко С.Ф. Ишемия-реперфузия тонкой кишки при острой кишечной непроходимости / С.Ф. Багненко, В.Г. Чуприс, И.Н. Ершова // Социальные аспекты хирургической помощи населению в современной России: Матер. Всерос. науч. конф. с межд. участием. – Тверь, 2008. – С. 113–114.
15. Багненко С.Ф. Лапароскопическая диагностика и лечение острой спаечной тонкокишечной непроходимости / С.Ф. Багненко, Г.И. Синенченко, В.Г. Чуприс // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 1.– С. 27–30.
16. Банин В.В. Эндотелий как метаболически активная ткань / В. Банин, Г. А. Алимов // Морфология. – 1992. – Т. 102, № 2. – С. 10–34.
17. Барканов В.Б. Патоморфоз спайкообразования при септических состояниях / В.Б. Барканов, А.А. Воробьев, А.Н. Горячев // XI съезд хирургов Российской Федерации: тез. докладов. – Волгоград, 2011. – С. 34.
18. Бебуришвили А.Г. Спаечная болезнь брюшной полости / Г. Бебуришвили, А.А.Воробьев, И.В. Михин, И.С. Попова // Эндоскопическая хирургия. – 2003. – № 1. – С. 51–63.
19. Бебуришвили А.Г. Хирургия спаечной болезни, дополненная использованием противоспаечных барьерных средств / А.Г. Бебуришвили И. В., Михин //

XI съезд хирургов Российской Федерации: тез. докладов. – Волгоград, 2011. – С. 42.

20. Винокуров М.М., Игнатьев В.В. Опыт применения препарата adept в лечении острой тонкокишечной непроходимости // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 4.

21. Волков Д.В. Влияние антиоксидантной терапии на течение послеоперационного периода у больных с кишечной непроходимостью / Д.В. Волков, В.С. Тарасенко, С.И. Красиков, Н.В. Шарапова // XI съезд хирургов Российской Федерации: тез. докладов. – Волгоград, 2011. – С. 78–79.

22. Воробьев К.П. Клиническая концепция ишемических шоков // Мат. конф. «Баротерапия в комплексном лечении и реабилитация раненых, больных и пораженных». ВМА: СПб, 2003. – С. 37–38.

23. Воробьев К.П. Концепция интенсивной терапии методом гипербарической оксигенации при экстремальных состояниях // Біль, знебо-лювання і інтенсивна терапія. – 2000. № 2. – С. 30–39.

24. Гогин Б.Ш. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами аутопластическим способом и с использованием сетчатых имплантатов // V Международная конференция. Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов. – 2006. – С. 230–231.

25. Гоер Я.В., Барамя Н.Н., Доманский Б.В. и др. Хирургическое лечение острой непроходимости кишечника // Клиническая хирургия. – 1991. – № 4. – С. 1–3.

26. Голубев А.М. Перфторан плазмозаменитель с функцией органо-транспорта кислорода // Бюллетень экспериментальной биологии и. медицины. – 1998. – Т. 125–126. – С. 484.

27. Гоманченко А.Б. Антипротеазная резистентность организма при острой странгуляционной кишечной непроходимости и пути ее коррекции (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1989. – 23с.

28. Горпинич А.Б. Интраоперационная коррекция ишемического поражения тонкого кишечника при экспериментальной кишечной непроходимости / А.Б. Горпинич, А.П. Симоненков, А.Л. Альянов // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 97–101.

29. Горпинич А.Б. Пути улучшения результатов лечения острой спаечной тонкокишечной непроходимости / А.Б. Горпинич, А.Л. Альянов, С.В. Мангилев // XI съезд хирургов Российской Федерации: тез. докладов. – Волгоград, 2011. – С. 90–91.

30. Гостищев В.К. Диагностика и хирургическое лечение спаечной кишечной непроходимости / В.К. Гостищев, А.Н. Афанасьев, В.И. Мисник // IX Всероссийский съезд хирургов: тез. докладов. – Волгоград, 2000. – С. 158.

31. Григорьев П.Я. Клиническая гастроэнтерология / П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 704 с.

32. Гринберг А.А. Неотложная абдоминальная хирургия – М., 2000. – 215с.

33. Доброквашин С.В., Волков Д.Е., Измайлов А.Г. Результаты лечения и пути профилактики гнойно-септических осложнений у больных острой тонкокишечной непроходимостью // Практическая медицина. – 2013. – № 2.

34. Емельянов С.С. Оптимизация лечения больных с острой тонкокишечной непроходимостью // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. Т. 50. – № 2.

35. Ермолов А.С., Антонян С.Г., Ярцев П.А., Гуляев А.А., Левитский В.А. Видеолапароскопия в диагностике и лечении больных со спаечной тонкокишечной непроходимостью // Медицинский алфавит. – 2016. Т. 3, №20 (283). – С. 44 – 48.

36. Жариков А.Н., Лубянский В.Г. Хирургическое лечение осложнений после операций по поводу острой спаечной кишечной непроходимости // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 4.

37. Захаренко А.А. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при острой кишечной непроходимости. Общероссийская общественная организация «Российское общество скорой медицинской помощи». – Казань, 2014. – С. 9.

38. Земляной В.П. Острая кишечная непроходимость в клинике инфекционных заболеваний / В.П. Земляной, К.Л. Старосельцев, С.Л. Непомнящая // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 92. – С. 83–86.

39. Зубрицкий В.Ф. Формирование энтероэнтероанастомоза в условиях распространенного гнойно-фибринозного перитонита / В.Ф. Зубрицкий, А.Л. Левчук, М.В. Забелин, Е.В. Шадривова // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – С. 71–73.

40. Кадышев Ю.Г. Заворот тонкой кишки, вызванный гангренозно-измененным дивертикулумом Меккеля // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1999. – Т. 158. – С. 74–75.

41. Калиш Ю.И. Использование лазера в хирургическом лечении острой кишечной непроходимости, и профилактика спаечной болезни / Ю.И. Калиш, К.М. Мадаратов, А.Э. Торкин // Хирургия. – 1996. – № 6. – С. 103–106.

42. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врач. дело. – 1941. – № 1. – С. 31–33.

43. Карпищенко А.Г. Острый эндотоксикоз. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы. Справочник. – СПб.: «Интермедика», 1997. – С. 246–264.

44. Корнеев Н.К. Клинико-морфологическая характеристика острой обтурационной тонкокишечной непроходимости. Элиста: АПП «Джангар», 2005. – 176 с.

45. Клиническая хирургия: национальное руководство в 3 т. / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. II. – 832 с.
46. Кригер А.Г. Диагностика и лечение послеоперационных внутрибрюшных осложнений / А.Г. Кригер, Б.К. Шуркалин, П.С. Глушков, И.Л. Андрейцев // Хирургия. – 2003. – № 8. – С. 19–23.
47. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М.: Медицина, 2005. – 125 с.
48. Кузин М.И. Хирургические болезни. – М.: Медицина, 2006. – 861 с.
49. Кузнецов А.Н. Легочные осложнения после устранения острой кишечной непроходимости / А.Н. Кузнецов, В.Е. Милюков // Инфекции в хирургии. – М., 2008. – Т. 6 (Приложение 1). – С. 390.
50. Кузнецов М.Р. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения реперфузионного синдрома / М.Р. Кузнецов, В.М. Кошкин, К.В. Комов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 12, 1. – С. 133–142.
51. Кукош М.В., Гомозов Г.И. Ущемленные грыжи как проблема экстренной абдоминальной хирургии / М.В. Кукош, Г.И. Гомозов // Материалы 5-го научного форума «Хирургия 2009». – С. 97–98.
52. Магомедов М.А. Профилактика образования послеоперационных спаек при перитоните (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 2003.
53. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В.К. Мазо // Российский журнал гастроэн-терологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8. № 1. – С. 47–53.
54. Майоров М. И. Клинические аспекты острой кишечной непроходимости: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 30 с .
55. Майоров М. И. Нейрогуморальные изменения при острой кишечной непроходимости / М. И. Майоров, О. А. Маканов // Вестник хирургии. – 2005. – Т. 164. № 1. – С. 25–28.
56. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации / М.Я. Малахова. – СПб: СПб МАПР, 1995. – 35 с.

57. Малков И.С. Острая кишечная непроходимость: методы диагностики и лечения. Практическое руководство для врачей / И.С. Малков, В.Л. Эминов, А.М. Хромова. – Казань, 2009. – 78 с.

58. Орлова Л.П. Ультрасонография в диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки / Л.П. Орлова, Ю.Л. Трубачева, А.И. Москалев, Е.В. Маркова // Актуальные проблемы колопроктологии. – 2005. – С. 447–449.

59. Османов А.О. Диагностика и лечение острой спаечной тонкокишечной непроходимости / А.О. Османов, З.М. Закариев, С.П. Гайбатов. М.К. Абдулжалилов // XI съезд хирургов Российской Федерации: тез. докладов. – Волгоград, 2011. – С. 540.

60. Пелипась Ю.В. Ишемические и реперфузионные повреждения тонкой кишки при странгуляционной кишечной непроходимости: дис. канд. мед. наук: 14.00.15. – Санкт-Петербург, 2005. – 147 с.

61. Петров Ю.В. Синдром ишемии-реперфузии при острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости (клинико-экспериментальное исследование): дис. канд. мед. наук: 14.01.17. – Волгоград, 2011. – 116 с.

62. Плечев В.В., Пашков С.А. К вопросу о клинической классификации острой спаечной кишечной непроходимости // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85. – № 6.

63. Рухляда Н.Н. Современный метод прижизненной оценки микроциркуляции в стенке тонкой кишки и критерии оценки степени ее нарушения при перитоните гинекологической этиологии / Н.Н. Рухляда, Б.В. Аракелян, Е.И. Новиков, А.С. Мельников // XI съезд хирургов Российской Федерации: тез. докладов. – Волгоград, 2011. – С. 548–549.

64. Рыбачков В.В. Клинические аспекты ущемленных грыж / В.В. Рыбачков, И.М. Сим, Н.С. Абакшин // Материалы Всероссийского пленума проблемной комиссии «Неотложная хирургия». – Нижний Новгород, 2009. – С. 31–32.

65. Рыбачков В.В. Клинико-морфологические аспекты ущемленных грыж. / В.В. Рыбачков, Л.Б. Шубин, М.И. Сим, Н.С. Абакшин // Материалы научно-практической конференции хирургов ЦФО РФ «Актуальные вопросы клинической хирургии», Ярославль, 2008. – Том XVII. – С. 167–168.

66. Савельев В.С. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции / В.С. Савельев. – М., 2000. – 144 с.
67. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии. – М., 2004. – С. 640.
68. Саенко В.Ф. Актуальные проблемы современной герниологии / В.Ф. Саенко, Я.С. Белянский // Клиническая хирургия. – 2003. – № 11. – С. 3–5.
69. Сажин В.П. Особенности лечения больных с большими послеоперационными и рецидивными вентральными грыжами / В.П. Сажин, Д.Е. Климов, А.В. Сажин // Герниология. – 2004. – № 1. – С. 11–14.
70. Зубрицкий В.Ф. Синдром внутрибрюшной гипертензии у больных с деструктивными формами панкреатита / В.Ф. Зубрицкий, И.С. Осипов, Т.А. Михопулос [и др.] // Хирургия. – 2007. – № 1. – С. 29–32.
71. Тимербулатов В.М. Синдром внутриполостной гипертензии в хирургической клинике / В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, Ш.В. Тимербулатов, А.М. Авзалетдинов // Вестник Российской АМН. – 2009. – № 2. – С. 10–12.
72. Гельфанд Б.Р. Синдром интраабдоминальной гипертензии (обзор литературы) / Б.Р. Гельфанд, А.Н. Проценко, О.В. Игнатенко, А.И. Ярошецкий // Consilium medicum. – 2005. – Т.7. – № 1.
73. Гельфанд Б.Р. Синдром интраабдоминальной гипертензии у хирургических больных: состояние проблемы в 2007 году / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, С.В. Чубченко [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5. – № 3.
74. Стенина М.А. Тканевая гипоксия и дисбиоз кишечника при туберкулезе у детей / М.А. Стенина, Д.А. Воеводин, В.Д. Стаханов // Бюлл. экспер. биол. – 2003. – Т. 135. № 2. – С. 205–207.
75. Семенов Д.Н. Синдром хронической абдоминальной ишемии с висцероптозом: дис. канд. мед. наук. – Якутск, 2009. – 170 с.
76. Сигал З.М. К вопросу о лечении острой странгуляционной кишечной непроходимости / З. М. Сигал, К.Е. Золотарев // Вопросы детской хирургии и пограничных областей: материалы межрег. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию дет. хирург. службы Удмуртии. – 1998. – С. 82–83.

77. Симонян К.С. Перитонит. – М.: Медицина, 1971. – 272 с.
78. Стойко Ю.М. Хирургическое лечение больших и послеоперационных грыж / Ю.М. Стойко, А.А. Знаменский, А.В. Попов и др. // Материалы научно-практической конференции хирургов Центрального федерального округа Российской Федерации. – Ярославль, 2008. – С. 175–176.
79. Стрижелецкий В. В., Седов В. М., Макаров С. А. Эндовидеохирургические технологии в диагностике и лечении острой спаечной кишечной непроходимости / XI съезд хирургов Российской Федерации: тез. докладов. – Волгоград, 2011. – С. 325–326.
80. Стяжкина С.Н., Маслова Н.А., Шутова Е.Н. Острая кишечная непроходимость в хирургической практике // Международный научно-исследовательский журнал. 2015. – № 11-5 (42).
81. Талипов Р.М., Кунафин М.С., Фарх Р.Р. и др. Свободнорадикальное окисление при острой кишечной непроходимости / Р.М. Талипов, М.С. Кунафин, Р.Р. Фарх // IX Всероссийский съезд хирургов. – 2000 – С. 215.
82. Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов М.В., Султанбаев А.У. Реперфузионный синдром в абдоминальной хирургии // Медицинский вестник Башкортостана. 2010. – Т. 5. – № 4. – С. 145–151.
83. Тимофеев М.В. Многолетний опыт применения неотложных видеолaparоскопических вмешательств при острой спаечной тонкокишечной непроходимости / М.В. Тимофеев, С.Е. Ларичев, Е.Д. Федоров, А.Г. Манвелидзе // XI съезд хирургов Российской Федерации: тез. докладов. – Волгоград, 2011. – С. 336–337.
84. Тимошин А.Д. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки / А.Д. Тимошин, А.В. Юрасов, А.Л. Шестаков. – М: Триада-Х, 2003. – 144 с.
85. Тобохов А.В. Синдром хронической абдоминальной ишемии у больных с аномалиями фиксации и развития ободочной кишки / А.В. Тобохов, Д.Н. Семенов, П.А. Неустроев // Якутский медицинский журнал. – 2008. – 3(23). – С. 26–27.

86. Тоскин К.Д. Грыжи брюшной стенки / К.Д. Тоскин, В.В. Жебровский. – М.: Медицина, 1990. – 270 с.

87. Тухбатулин М.Г. Роль ультразвуковой доплерографии в оценке распространенности рака толстой кишки и желудка / М.Г. Тухбатулин, П.А. Савельева, С.Б. Марданова // Материалы всероссийского научного форума «Достижения и перспективы современной лучевой диагностики». – Москва, 2004. – С. 26–26.

88. Шаповальянц С.Г. и др. Современная диагностика странгуляционной формы острой спаечной тонкокишечной непроходимости // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2013. – № 1.

89. Шевченко Ю.Л. Ошибки, опасности и осложнения оперативного лечения паховых грыж / Ю.Л. Шевченко, К.В. Лядов, Ю.М. Стойко и др. // Герниология. – М.: Медпрактика-М., 2004. – № 3. – С. 56–57.

90. Шулутко А.М., Зубцов В.Ю., Швачко С.А., Дудов Э.Х. Использование полипропиленовых сетчатых протезов в лечении ущемленных грыж брюшной стенки // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 12–14.

91. Эминов В.Л. Диагностика и определение тактики лечения больных с острой тонкокишечной непроходимостью / В.Л. Эминов, Ф.К. Музафарова, Д.И. Марапов // Тез. докл. научно-практ. конф. молодых ученых. – Казань, 2008. – С. 150–151.

92. Юдин А.Б. Ранняя энтеральная терапия у больных, оперированных по поводу острой спаечной тонкокишечной непроходимости / А.Б. Юдин, А.Е. Демко, В.Г. Чуприс // Военно-медицинский журнал. – 2008. – №6. – С. 60–61.

93. Юдин А.Б. Ранняя энтеральная терапия как элемент патогенетического лечения больных, оперированных по поводу острой спаечной тонкокишечной непроходимости: Автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 19 с.

94. Юшкевич Д.В. Возможности интервенционной радиологии и системного тромболизиса в диагностике и лечении острого нарушения мезентериального кровообращения // Военная медицина. – 2012. – № 2. – С. 136–138.

95. Хаджибаев А.М., Ходжимухамедова Н.А., Хаджибаев Ф.А. Диагностика и лечение острой кишечной непроходимости // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – № 3. – С. 377–381.

96. Aban N. et al. Ischemic preconditioning reduces caspase-related intestinal apoptosis. // Surg. Today. – 2005. – Vol. 35. – № 3. – С. 228–34.

97. Abdeen S.M. et al. Protective effects of green tea on intestinal ischemia-reperfusion injury. // Nutrition. – 2011. – Vol. 27. – № 5. – С. 598–603.

98. Adept – предотвращение образования спаек [Электронный ресурс]. URL: http://www.baxter.com.ru/downloads/healthcare_professionals/products/Adept%20_new.pdf

99. Аксакая А. et al. Ischemia-reperfusion injury following superior mesenteric artery occlusion and strangulation obstruction. // J. Surg. Res. – 2002. – Vol. 108. – № 1. – С. 39–43.

100. Aksöyek S. et al. Intestinal ischemic preconditioning protects the intestine and reduces bacterial translocation. // Shock. – 2002. – Vol. 18. – № 5. – С. 476–80.

101. Alverdy J.C., Chang E.B. The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away. // J. Leukoc. Biol. – 2008. – Vol. 83. – № 3. – С. 461–6.

102. Andreadou I. et al. Effect of U-74389G (21-lazaroid) on intestinal recovery after acute mesenteric ischemia and reperfusion in rats. // In Vivo. – Vol. 17. – № 5. – С. 463–468.

103. Arakawa K. et al. Measuring platelet aggregation to estimate small intestinal ischemia-reperfusion injury. // J. Surg. Res. – 2004. – Vol. 122. – № 2. – С. 195–200.

104. Arruda M.J.C. de et al. Intestinal ischemia/reperfusion induces bronchial hyperreactivity and increases serum TNF-alpha in rats // Clinics. – 2006. – Vol. 61. – № 1. – С. 21–28.

105. Attard J.-A.P., MacLean A.R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. // Can. J. Surg. – 2007. – Vol. 50. – № 4. – С. 291–300.

106. Bagnenko S.F. et al. [Correction of a reperfusion dysfunction in acute intestinal obstruction]. // Vestn. Khir. Im. I. I. Grek. – 2008. – Vol. 167. – № 4. – С. 32–35.

107. Björnsson S. et al. Thrombolysis for acute occlusion of the superior mesenteric artery. // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 54. – № 6. – C. 1734–1742.

108. Brasileiro J.L. et al. Ischemia and reperfusion of rat small intestine using pentoxifylline and prostaglandin E1 // *Acta Cir. Bras.* – 2013. – Vol. 28. – № 11. – C. 767–773.

109. Braunersreuther V., Jaquet V. Reactive oxygen species in myocardial reperfusion injury: from physiopathology to therapeutic approaches. // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13. – № 1. – C. 97–114.

110. Broek R.P.G. ten et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. // *BMJ.* – 2013. – Vol. 347. – C. 55–88.

111. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. // *J. Pathol.* – 2000. – Vol. 190. – № 3. – C. 255–266.

112. Catena F. et al. Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2010 Evidence-Based Guidelines of the World Society of Emergency Surgery. // *World J. Emerg. Surg.* – 2011. – Vol. 6. – C. 5.

113. Cerqueira N.F. et al. Effects of pentoxifylline and n-acetylcysteine on injuries caused by ischemia and reperfusion of splanchnic organs in rats. // *Int. Angiol.* – 2008. – Vol. 27. – № 6. – C. 512–21.

114. Cerqueira N.F., Hussni C.A., Yoshida W.B. Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review // *Acta Cir. Bras.* – 2005. – Vol. 20. – № 4. – C. 336–343.

115. Chen L.-W. et al. TLR ligand decreases mesenteric ischemia and reperfusion injury-induced gut damage through TNF-alpha signaling. // *Shock.* – 2008. – Vol. 30. – № 5. – C. 563–70.

116. Chiu C.J. et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I.A. morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. // *Arch. Surg.* – 1970. – Vol. 101. – № 4. – C. 478–83.

117. Cho S.S.C. et al. Remifentanyl ameliorates intestinal ischemia-reperfusion injury. // *BMC Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 13. – № 1. – C. 69.

118. Choudhury N.A. et al. Plasma Serotonin and Platelet Aggregation during Ischemia-Reperfusion in Dogs: Effect of Dipyridamole and Coenzyme Q₁₀ // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 1996. – Vol. 26. – № 1. – C. 38–44.
119. Cinel I. et al. Ischemic preconditioning reduces intestinal epithelial apoptosis in rats. // *Shock.* – 2003. – Vol. 19. – № 6. – C. 588–592.
120. *Common Problems in Acute Care Surgery.* / ed. by Moore L.J. et al. Springer Science & Business Media, 2013. – 530 p.
121. Cooper D. et al. Time-dependent platelet-vessel wall interactions induced by intestinal ischemia-reperfusion. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – № 6. – C. 1027–1033.
122. Cotran R.S. et al. Inflammation and repair: in *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994. – P.51–93.
123. Derikx J.P.M. et al. Rapid reversal of human intestinal ischemia-reperfusion induced damage by shedding of injured enterocytes and reepithelialisation. // *PLoS One.* – 2008. – Vol. 3. – № 10. – C. 3428.
124. Duron J.-J. et al. Adhesive postoperative small bowel obstruction: incidence and risk factors of recurrence after surgical treatment: a multicenter prospective study. // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 244. – № 5. – C. 750–7.
125. Dzieciatkowska M. et al. Proteomic analysis of human mesenteric lymph. // *Shock.* – 2012. – Vol. 35. – № 4. – C. 331–338.
126. Eltzschig H.K., Collard C.D. Vascular ischaemia and reperfusion injury. // *Br. Med. Bull.* – 2004. – Vol. 70. – № 1. – C. 71–86.
127. Farrar C.A. et al. Which pathways trigger the role of complement in ischaemia/reperfusion injury? // *Front. Immunol.* – 2012. – Vol. 3. – C. 341.
128. Fevang B.T. et al. Complications and death after surgical treatment of small bowel obstruction: A 35-year institutional experience. // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 231. – № 4. – C. 529–37.
129. Fredriksson F., Christofferson R.H., Lilja H.E. Adhesive small bowel obstruction after laparotomy during infancy. // *Br. J. Surg.* – 2016. – Vol. 103. – № 3. – C. 284–9.

130. Gobbetti T. et al. Polyunsaturated fatty acid metabolism signature in ischemia differs from reperfusion in mouse intestine. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 9. – C. 75581.

131. Granger D.N. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. // *Am. J. Physiol.* – 1988. – Vol. 255. – № 6. – Pt 2. – C. 1269–75.

132. Granger D.N. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. // *Microcirculation*. – 1999. – Vol. 6. – № 3. – C. 167–78.

133. Grech E.D., Jackson M.J., Ramsdale D.R. Reperfusion injury after acute myocardial infarction // *BMJ*. – 1995. – Vol. 310. – № 6978. – C. 477–478.

134. Grootjans J. et al. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized: experiences from a new translational model. // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 176. – № 5. – C. 2283–91.

135. Guneli E. et al. Erythropoietin protects the intestine against ischemia/ reperfusion injury in rats. // *Mol. Med.* – Vol. 13. – № 9-10. – C. 509–17.

136. Hacioglu A. et al. Protective effect of leptin against ischemia-reperfusion injury in the rat small intestine. // *BMC Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 5. – C. 37.

137. Hagemann G., Volmar D. *Der Ileus*. / ed. by Boecker W. *Duenn darm-Dickdarm*. Stuttgart: Tieme, 1969.

138. Hajipour B. et al. Simvastatin attenuates intestinal ischaemia/reperfusion-induced injury in rat // *Folia Morphol.* – 2009. – Vol. 68. – № 3. – P. 156–162

139. Heys S.D., Brittenden J., Crofts T.J. Acute mesenteric ischemia: the continuing difficulty and early diagnosis // *Postgrad Med J.* – 1993. – Vol. 69. – P. 48–51.

140. Higa O.H. et al. Protective effects of ascorbic acid pretreatment in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion injury: a histomorphometric study // *Clinics*. – 2007. – Vol. 3. – C. 315–320.

141. Hill A.G. The management of adhesive small bowel obstruction – an update. // *Int. J. Surg.* – 2008. – Vol. 6. – № 1. – C. 77–80.

142. Idrovo J.-P. et al. AICAR attenuates organ injury and inflammatory response after intestinal ischemia and reperfusion. // *Mol. Med.* – 2014. – Vol. 20. – C. 676–83.

143. Illyés G., Hamar J. Sequence of morphological alterations in a small intestinal ischaemia/reperfusion model of the anesthetized rat. A light microscopy study. // *Int. J. Exp. Pathol.* – 1992. – Vol. 73. – № 2. – C. 161–72.

144. Ichikawa H., Flores S., Kvietys PR. et al. Molecular mechanisms of anoxia/reoxygenation-induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *Circ Res* 1997; 81:922–931.

145. Iglesias J.L., LaNoue J.L., Rogers T.E. et al. Physiologic basis of pulmonary edema during intestinal reperfusion. *J. Surg Res.* – 1998; 80:156–163.

146. Ikeda H., Suzuki Y., Suzuki M. et al. Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischaemia and ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium. *Gut.* – 1998; – 42:530–537.

147. Ilhan H., Alatas O., Tokar B. et al. Effects of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody, allopurinol, and methylene blue on intestinal reperfusion injury. *J. Pediatr Surg.* – 2003; 38:1591–1595.

148. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival : a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ Res.* – 2000; 87:179–183.

149. Ishii H., Ishibashi M., Takayama M. et al. The role of cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 in neutrophil-mediated remote lung injury after intestinal ischaemia/reperfusion in rats. *Respirology.* – 2000; 5:325–331.

150. Ishii N., Tsuzuki Y., Matsuzaki K. et al. Endotoxin stimulates monocyte-endothelial cell interactions in mouse intestinal Peyer's patches and villus mucosa. *Clin Exp Immunol.* – 2004; 135:226–232.

151. Ishizaka A., Watanabe M., Yamashita T. et al. New bronchoscopic microsample probe to measure the biochemical constituents in epithelial lining fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* – 2001; 29:896–898.

152. Ito K., Ozasa H., Horikawa S. Edaravone protects against lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rat. *Free Radic Biol Med.* – 2005; 38:369–374.
153. Jackson P.G., Raiji M.T. Evaluation and management of intestinal obstruction. // *Am. Fam. Physician.* 2011. Vol. 83. № 2. C. 159–65.
154. Jain B.K. et al. Subacute intestinal obstruction: an enigma revisited. // *Trop. Doct.* – 2013. – Vol. 43. – № 1. – C. 5–8.
155. Jeffrey R.B. Small bowel obstruction. / In: *Diagnostic imaging: abdomen*, 2nd ed., ed. by Federle M.P. et al. Salt Lake City, Utah: Amirsys, 2010.– P. 44–47.
156. Jeong W.K. et al. Conservative management of adhesive small bowel obstructions in patients previously operated on for primary colorectal cancer. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 12. – № 5. – C. 926–32.
157. Kaszaki J. et al. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. // *Transplant. Proc.* – 2006. – Vol. 38. – № 3. – C. 826–8.
158. Kulaylat M.N., Doerr R.J. Small bowel obstruction / In: *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*, ed. by Holzheimer R.G., Mannick J.A. Munich: Zuckschwerdt, 2001.
159. Ladipo J.K. et al. Histopathologic changes during mesenteric ischaemia and reperfusion. // *West Afr. J. Med.* – Vol. 22. – № 1. – C. 59–62.
160. Lai I.-R. et al. The effect of an intestinal ischemia-reperfusion injury on renal nerve activity among rats. // *Shock.* – 2003. – Vol. 19. – № 5. – C. 480–5.
161. Liu K.-X. et al. Propofol attenuates intestinal mucosa injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in the rat. // *Can. J. Anaesth. = J. Can. d'anesthésie.* – 2007. – Vol. 54. – № 5. – C. 366–74.
162. Magnoni F. et al. Ischemia: reperfusion syndrome of the lower limbs. // *Int. Angiol.* – 1996. – Vol. 15. – № 4. – C. 350–353.
163. Mallick I.H. et al. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 49. – № 9. – C. 1359–77.

164. Massberg S. et al. Platelet-endothelial cell interactions during ischemia/reperfusion: the role of P-selectin. // *Blood*. – 1998. – Vol. 92. – № 2. – C. 507–15.

165. Matthijsen R.A. et al. Enterocyte shedding and epithelial lining repair following ischemia of the human small intestine attenuate inflammation. // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4. – № 9. – C. 704-705.

166. Maung A.A. et al. Evaluation and management of small-bowel obstruction: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. // *J. Trauma Acute Care Surg*. – 2012. – Vol. 73. – № 5. Suppl 4. – C. 362–369.

167. Messaoudi N. et al. Thrombolysis for Severe Intestinal Ischemia due to Mid-gut Volvulus in a Neonate. // *Eur. J. Pediatr. Surg. reports*. – 2015. – Vol. 3. – № 2. – C. 74–77.

168. Miller G. et al. Natural history of patients with adhesive small bowel obstruction. // *Br. J. Surg*. – 2000. – Vol. 87. – № 9. – C. 1240–7.

169. Mura M. et al. Intestinal ischemia-reperfusion-induced acute lung injury and oncotic cell death in multiple organs. // *Shock*. – 2007. – Vol. 28. – № 2. – C. 227–38.

170. Nakamura N. et al. Liver injury and serotonin production after small intestinal ischemia and reperfusion // *Transplant. Proc*. – 2000. – Vol. 32. – № 6. – C. 1301.

171. O’Leary E.A. et al. Letting the sun set on small bowel obstruction: can a simple risk score tell us when nonoperative care is inappropriate? // *Am. Surg*. – 2014. – Vol. 80. – № 6. – C. 572–9.

172. Okamura S. et al. Management of Acute Superior Mesenteric Artery Occlusion by Thrombolytic Therapy. // *Case Rep. Gastroenterol*. – 2009. – Vol. 3. – № 3. – C. 300–305.

173. Oldenburg W.A. et al. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. // *Arch. Intern. Med*. – 2004. – Vol. 164. – № 10. – C. 1054–62.

174. Osman A. H. et al. Pathological and clinicopathological studies on reperfusion of ischemic intestine // *Egyptain J. Comp. Pathol. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 21. – № 2.
175. Otto H.F. et al. *Darm und Peritoneum. Hernien.*: Springer-Verlag, 2013. 992 p.
176. Pan J. et al. Reperfusion injury following cerebral ischemia: pathophysiology, MR imaging, and potential therapies. // *Neuroradiology.* – 2007. – Vol. 49. – № 2. – C. 93–102.
177. Paola R. Di et al. Effects of palmitoylethanolamide on intestinal injury and inflammation caused by ischemia-reperfusion in mice. // *J. Leukoc. Biol.* – 2012. – Vol. 91. – № 6. – C. 911–20.
178. Park P.O. et al. The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. // *Surgery.* – 1990. – Vol. 107. – № 5. – C. 574–80.
179. Parks D.A. et al. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. // *Gastroenterology.* – 1982. – Vol. 82. – № 1. – C. 9–15.
180. Parks D.A., Granger D.N. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. // *Am. J. Physiol.* – 1986. – Vol. 250. – № 6. – Pt. 1. – C. 749–53.
181. Petrat F. et al. Quantification of ischemia-reperfusion injury to the small intestine using a macroscopic score. // *J. Invest. Surg.* – 2010. – Vol. 23. – № 4. – C. 208–17.
182. Pierro A., Eaton S. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure. // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2004. – Vol. 13. – № 1. – C. 11–7.
183. Quaedackers J.S. et al. An evaluation of methods for grading histologic injury following ischemia/reperfusion of the small bowel. // *Transplant. Proc.* – 2000. – Vol. 32. – № 6. – C. 1307–10.
184. Qing M., Vazquez-Jimenez J.F., Klosterhalfen B. et al. Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and post-operative organ damage. – *Shock.* – 2001; 15:372–377.

185. Quigley M.A., Henderson G., Anthony M.Y. et al. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* - 2007; C. 2971.
186. Rabinowitz S.S., Dzakpasu P., Piecuch S. et al. Platelet-activating factor in infants at risk for necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr.* – 2001; 138:81–86.
187. Radi R., Rodriguez M., Castro L. et al. Inhibition of mitochondrial electron transport by peroxyxynitrite. *Arch Biochem Biophys.* – 1994; 308:89–95.
188. Raeburn C.D., Calkins C.M., Zimmerman M.A. et al. ICAM-1 and VCAM-1 mediate endotoxemic myocardial dysfunction independent of neutrophil accumulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2002; 283:477–486.
189. Rahat M.A., Lahat N., Smollar J. et al. Divergent effects of ischemia/reperfusion and nitric oxide donor on TNF α mRNA accumulation in rat organs. *Shock.* – 2001; 15:312–317.
190. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J.* – 2000; 16:534–554.
191. Rahman I., Biswas S.K., Jimenez L.A. et al. Glutathione, stress responses, and redox signaling in lung inflammation. *Antioxid Redox Signal.* – 2005; 7:42–59.
192. Reber K.M., Nankervis C.A. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatol.* – 2004; 31:157–167.
193. Reber K.M., Nankervis C.A., Nowicki P.T. Newborn intestinal circulation. Physiology and pathophysiology. *Clin Perinatol.* – 2002; 29:23–39.
194. Reed D.J., Babson J.R., Beatty P.W. et al. High-performance liquid chromatography analysis of nanomole levels of glutathione, glutathione disulfide, and related thiols and disulfides. *Anal Biochem.* – 1980; 106:55–62.
195. Rees C.M., Eaton S., Kiely E.M. et al. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg.* – 2008; 248:44–51.
196. Rees C.M., Pierro A., Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2007; 92:193–198.

197. Rees K., Beranek-Stanley M., Burke M. et al. Hypothermia to reduce neurological damage following coronary artery bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2001;C. 21–38.
198. Riaz A.A., Wan M.X., Schaefer T. et al. Fundamental and distinct roles of P-selectin and LFA-1 in ischemia/reperfusion-induced leukocyte-endothelium interactions in the mouse colon. *Ann Surg.* – 2002; 236:777–784.
199. Ricketts R.R. The role of paracentesis in the management of infants with necrotizing enterocolitis. *Am Surg.* – 1986; 52:61–65.
200. Ridley N., Green S.E. Mesenteric arterial thrombosis diagnosed on CT. *Am J Roentgenol.* – 2001;176:549.
201. Rocourt DV, Mehta VB, Besner GE. Heparin-binding EGF-like growth factor decreases inflammatory cytokine expression after intestinal ischemia/ reperfusion injury. *J Surg Res.* – 2007. Feb. 7. 2007; 139:269–273.
202. Rezkalla S.H. No-Reflow Phenomenon // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – № 5. – C. 656–662.
203. Rodrigues S.F., Granger D.N. Role of blood cells in ischaemia-reperfusion induced endothelial barrier failure. // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 87. – № 2. – C. 291–299.
204. Rubesin S.E., Gore R.M. Small bowel obstruction. In: Gore R.M., Levine M.S., eds. *Textbook of gastrointestinal radiology.* 3rd ed. Vol 1. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2008. – P. 871–899.
205. Salamah S.M. Al et al. How Predictive are the Signs and Symptoms of Small Bowel Obstruction. // *Oman Med. J.* 2012. Vol. 27. № 4. C. 281–4.
206. Santos C.H.M. Dos et al. The ischemic preconditioning and postconditioning effect on the intestinal mucosa of rats undergoing mesenteric ischemia/reperfusion procedure. // *Acta cirúrgica Bras. / Soc. Bras. para Desenvolv. Pesqui. em Cir.* – Vol. 23. – № 1. – C. 22–8.
207. Savas C. et al. Splenectomy reduces remote organ damage after intestinal ischaemia-reperfusion injury. // *Acta Chir. Belg.* – 2003. – Vol. 103. – № 3. – C. 315–20.

208. Schoenberg M.H. et al. Posthypotensive generation of superoxide free radicals-possible role in the pathogenesis of the intestinal mucosal damage. // *Acta Chir. Scand.* – 1984. – Vol. 150. – № 4. – C. 301–9.

209. Schoots I.G. et al. Thrombolytic therapy for acute superior mesenteric artery occlusion. // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2005. – Vol. 16. – № 3. – C. 317–29.

210. Seal J.B., Gewertz B.L. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. // *Ann. Vasc. Surg.* – 2005. – Vol. 19. – № 4. – C. 572–84.

210. Sinicrope F.A. Ileus and Bowel Obstruction / In: *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Ed. by Kufe D.W. et al. Hamilton (ON): BC Decker, 2003.

211. Sivarajah A. et al. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in a rat model of regional myocardial I/R. // *Shock.* – 2009. – Vol. 31. – № 3. – C. 267–74.

212. Sizlan A. et al. Proanthocyanidin protects intestine and remote organs against mesenteric ischemia/reperfusion injury. // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33. – № 7. – C. 1384–91.

213. Skott M. et al. Development of intestinal ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury in rats with or without chronic kidney disease: Cytokine/chemokine response and effect of α -melanocyte-stimulating hormone. // *Kidney Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 33. – № 2. – C. 79–88.

214. Sonnino R.E., Riddle J.M., Pritchard T.J. Grading system for histologic changes in rat small bowel transplants. // *Transplant. Proc.* – 1992. – Vol. 24. – № 3. – C. 1201–2.

215. Spanos C.P. et al. The effect of L-arginine and aprotinin on intestinal ischemia-reperfusion injury. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2007. – Vol. 11. – № 3. – C. 247–55.

216. Stallion A. et al. Ischemia/reperfusion: a clinically relevant model of intestinal injury yielding systemic inflammation. // *J. Pediatr. Surg.* – 2005. – Vol. 40. – № 3. – C. 470–7.

217. Stefanutti G. et al. Moderate hypothermia as a rescue therapy against intestinal ischemia and reperfusion injury in the rat. // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – № 5. – C. 1564–72.

218. Steinberg J. et al. The development of acute respiratory distress syndrome after gut ischemia/reperfusion injury followed by fecal peritonitis in pigs: a clinically relevant model. // *Shock.* – 2005. – Vol. 23. – № 2. – C. 129–37.

219. Stringa P. et al. Pretreatment Combination Reduces Remote Organ Damage Secondary to Intestinal Reperfusion Injury in Mice: Follow-up Study. // *Transplant. Proc.* 2016. – Vol. 48. – № 1. – C. 210–6.

220. Tahir M. et al. Evaluation of the effects of ischemic preconditioning on the hematological parameters of rats subjected to intestinal ischemia and reperfusion. // *Clin. (São Paulo, Brazil).* 2015. – Vol. 70. – № 1. – C. 61–8.

221. Tennant D., Howell N.J. The role of HIFs in ischemia-reperfusion injury // *Hypoxia.* – 2014. – Vol. 2. – C. 107.

222. Tennant R., Wiggers C.J. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction // *Am. Heart J.* – 1935. – Vol. 10. – № 6. – C. 843–844.

223. Teramoto Y. et al. Plasma levels of 5-HT and 5-HIAA increased after intestinal ischemia/reperfusion in rats. // *Jpn. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 48. – № 5. – C. 333–9.

224. Tóth Š. et al. Intravenous administration of tetramethylpyrazine reduces intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. // *Am. J. Chin. Med.* – 2013. – Vol. 41. – № 4. – C. 817–29.

225. Turer A.T., Hill J.A. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106. – № 3. – C. 360–8.

226. Turnage R.H. et al. Splanchnic PGI₂ release and «no reflow» following intestinal reperfusion. // *J. Surg. Res.* – 1995. – Vol. 58. – № 6. – C. 558–64.

227. Turnage R.H., Guice K.S., Oldham K.T. Pulmonary microvascular injury following intestinal reperfusion. // *New Horiz.* – 1994. – Vol. 2. – № 4. – C. 463–75.

228. Varga J. et al. The relationship between morphology and disaccharidase activity in ischemia- reperfusion injured intestine. // *Acta Biochim. Pol.* 2012. – Vol. 59. – № 4. – C. 631–8.
229. *Vascular Surgery: Basic Science and Clinical Correlations* / ed. by White R.A., Hollier L.H. John Wiley & Sons, 2008. – 648 p.
230. Vejchapipat P. et al. Moderate hypothermia ameliorates liver energy failure after intestinal ischaemia-reperfusion in anaesthetised rats. // *J. Pediatr. Surg.* 2001. – Vol. 36. – № 2. – C. 269–75.
231. Verma S. *Fundamentals of Reperfusion Injury for the Clinical Cardiologist* // *Circulation.* 2002. – Vol. 105. – № 20. – C. 2332–2336.
232. Vinardi S. et al. Hypothermia throughout intestinal ischaemia-reperfusion injury attenuates lung neutrophil infiltration. // *J. Pediatr. Surg.* 2003.– Vol. 38. – № 1. C. 88–91; discussion 88–91.
233. Vlasov T.D., Smirnov D.A., Nutfullina G.M. Preconditioning of the small intestine to ischemia in rats. // *Neurosci. Behav. Physiol.* – Vol. 32. – № 4. – C. 449–53.
234. Wang W.Z. et al. Ischemia/reperfusion-induced necrosis and apoptosis in the cells isolated from rat skeletal muscle. // *J. Orthop. Res.* 2008. – Vol. 26. – № 3. – C. 351–356.
235. Widgerow A.D. Ischemia-reperfusion injury: influencing the microcirculatory and cellular environment. // *Ann. Plast. Surg.* 2014. – Vol. 72. – № 2. – C. 253–60.
236. Yetim I. et al. Rare cause of intestinal obstruction, *Ascaris lumbricoides* infestation: two case reports. // *Cases J.* 2009. – Vol. 2. – № 1. – C. 7970.
237. Yildiz Y. et al. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on intestinal ischemia-reperfusion injury. // *Dig. Dis. Sci.* 2009. – Vol. 54. – № 4. – C. 738–44.
238. Yildiz Y. et al. Protective effects of leflunomide on intestinal ischemia-reperfusion injury: leflunomide against intestinal ischemia-reperfusion. // *Dig. Dis. Sci.* 2010. – Vol. 55. – № 2. – C. 245–52.
239. Yoshida W.B. Radicais livres na síndrome da isquemia e reperfusão // *Cir Vasc Angiol.* 1996. – № 12. – P. 82–95.

240. Yoshiya K. et al. Depletion of gut commensal bacteria attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011. – Vol. 301. – № 6. – C. 1020–30.

241. Yusof M., Kamada K., Gaskin F.S. et al. Angiotensin II mediates postischemic leukocyte- endothelial interactions: role of calcitonin gene-related peptide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292:H3032–H3037.

242. Zager R.A., Gmur D.J., Bredl C.R. et al. Degree and time sequence of hypothermic protection against experimental ischemic acute renal failure. *Circ Res* 1989; 65:1263–1269.

243. Zamora R., Grishin A., Wong C. et al. High-mobility group box 1 protein is an inflammatory mediator in necrotizing enterocolitis: protective effect of the macrophage deactivator semapimod. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 289:G643–G652.

244. Zanardo R.C., Bonder C.S., Hwang J.M. et al. A down-regulatable E-selectin ligand is functionally important for PSGL-1-independent leukocyte-endothelial cell interactions. *Blood.* 2004; 104:3766–3773.

245. Zhang M., Alicot E.M., Chiu I. et al. Identification of the target self-antigens in reperfusion injury. *J Exp Med.* – 2006. Jan. 3; 203:141–152.

246. Zhang M., Austen W.G., Jr., Chiu I. et al. Identification of a specific self-reactive IgM antibody that initiates intestinal ischemia/reperfusion injury. *Proc. Natl Acad Sci USA.* 2004. Mar. 3; 101:3886–3891.

247. Zhou Y., Wang Q., Evers B.M. et al. Signal transduction pathways involved in oxidative stress-induced intestinal epithelial cell apoptosis. *Pediatr Res* 2005; 58:1192–1197.

248. Zhu L., Gunn C., Beckman J.S. Bactericidal Activity of Peroxynitrite. *Arch Biochem Biophys.* 1992; 298:452–457.

249. Zingarelli B., Yang Z., Hake P.W. et al. Absence of endogenous interleukin 10 enhances early stress response during post-ischaemic injury in mice intestine. *Gut.* 2001; 48:610622.