

На правах рукописи

ПОВАЛЯЕВ Алексей Владимирович

**ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ
ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ
КРОВОТЕЧЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ ГРУПП РИСКА**

14.01.17 – хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в ФГБУ «ГНЦ Лазерной медицины ФМБА России»

Научный консультант: Дуванский Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шаповальянц Сергей Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2, хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии лечебного факультета

Терещенко Сергей Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, заведующий отделением эндоскопии

Королев Михаил Павлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом эндоскопии «СПб государственный педиатрический медицинский университет».

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г.Москвы»

Защита состоится « » _____ 2021г. в 13.00 на заседании объединенного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук совета Д 999.052.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского» по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей федерального государственного

бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический
Центр им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя
Первомайская, 65 и на сайте: www.pirogov-center.ru

Автореферат разослан « » _____ 2021г.

Учёный секретарь доктор медицинских наук,
профессор

С.А.Матвеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Среди причин желудочно-кишечных кровотечений наиболее частыми являются эрозии и острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки или «стресс-язвенный синдром» [Шептулин А.А., 2015; Ивануса С.Я., 2014; Je Z.K., 2016].

По данным последних лет, острые изъязвления слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта на вскрытии обнаруживаются в 24% наблюдений, а при невыборочной эзофагогастродуоденоскопии – у 50-100% пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [Ботезату А.А., 2014].

Важность проблемы возрастает, прежде всего, в связи со старением населения и увеличением мультиморбидности пациентов с острыми гастродуоденальными кровотечениями, составляющими основную и наиболее тяжело поддающуюся лечению группу [Горшенин Т.Л., 2013; Domon K., 2012].

Летальность среди больных пожилого и старческого возраста с эрозивно-язвенными процессами верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечением, остается высокой и колеблется в широких пределах от 3,3 до 12% [Лебедев Н.В. и соавт., 2014; Lanas A., 2014], а при рецидиве кровотечения послеоперационная летальность достигает 23 – 50% [Королев М.П. и соавт., 2014; Chung I.K., 2014]. Увеличение числа больных пожилого и старческого возраста порождает многие этические, социальные, экономические и медицинские проблемы в большинстве развитых стран [Можаровский Н.Н. и соавт., 2017; Мармыш Г.Г. и соавт., 2018].

Стресс-повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки часто возникают у больных после тяжелых травм и операций [Фесенко У.А., 2017; Андрейчук В.И., 2014; Chanpura T., 2012]. Они проявляются диффузными эрозиями или множественными острыми язвами с высоким риском геморрагических осложнений, частота которых достигает 14-25%, а летальность при них – 64% [Рачимова Ш.Н., 2016; Dinis-Ribeiro M., 2013]. Использование квадротерапии для профилактики и лечения стрессовых гастродуоденальных язв более чем у 40% пациентов оказывается мало эффективным [Баринов Э.Ф., 2014; Giday S., 2013].

В последние годы внимание клиницистов привлекает абдоминальная ишемическая болезнь (АИБ) в связи с часто встречающимся синдромом абдоминальной боли, который нельзя связать с соматическими заболеваниями органов пищеварения [Ойноткинова О.Ш. и соавт., 2019]. Эрозивно-язвенные процессы в желудке и 12-перстной кишке отмечаются при стенозе чревного ствола у 18% больных, при компрессионном стенозе чревного ствола – у 20-27%, при поражении верхней брыжеечной артерии – у 50% пациентов.

В литературе имеются обнадеживающие данные о применении лечебной эндоскопии у больных с хроническими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненными кровотечением, которая в комплексе с противоязвенной терапией все чаще противопоставляется хирургическим методам лечения [Лебедев Н.В., 2016; Макшиев А.Э., 2016; Chiu P.W., 2014].

Однако возможности эндоскопии при множественных, распространенных эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненных кровотечением, ограничены. Основной акцент делается на медикаментозную терапию, однако у больных групп риска нередко снижена желудочная секреция и отсутствует Нр, поэтому применение ингибиторов протонной помпы и эрадикационной терапии у таких пациентов не показано, что еще больше осложняет лечение и ухудшает прогноз [Совцов С.А., 2014; Horzig S.J., 2015].

Исследованиями О.Н.Сулаевой [2016] доказано, что причиной рецидива геморрагии из острой язвы является прогрессирование в ней ишемического некроза на фоне снижения кровообращения в слизистой оболочке желудка из-за кровопотери и наличия язвенного процесса. Поэтому проводимая консервативная терапия гемостатическими, антисекреторными и антихеликобактерными средствами не является профилактикой повторного кровотечения из язвы [Нечипай А.М. и соавт., 2016; Малков И.С., 2014; Лебедев Н.В., 2013].

Анализируя различные публикации, можно отметить, что не один из существующих способов эндоскопической остановки гастродуоденального кровотечения не позволяет в 100% случаев достигнуть желаемого результата, особенно при диффузном

поражении слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [Шабунин А.В. и соавт., 2016; Гаджиев Д-Ж.Н., 2015; Ермолов А. С., 2014].

Исходя из вышеизложенного, особую актуальность приобретает не только уточнение патофизиологических сдвигов, возникающих при желудочно-кишечном кровотечении, и выяснение их влияния на динамику эрозивно-язвенного процесса, но и изучение корреляции гематологических показателей и эндоскопической картины после остановки кровотечения для разработки консервативной терапии, повышающей надежность гемостаза. Недостаточная эффективность медикаментозной терапии, наличие нежелательных эффектов лекарственных препаратов обуславливают необходимость использования для лечения больных эрозиями и острыми язвами гастродуоденальной зоны различных физических методов воздействия.

Внедрение в клиническую практику аппаратов, работающих на принципах квантовой техники – лазерных и плазменных установок, позволило успешно бороться с развитием в ранах патогенных микроорганизмов и снизить опасность побочных явлений и осложнений. К таким приборам относится аппарат «Плазон», являющийся плазменным скальпелем-коагулятором и источником оксида азота, который он вырабатывает из атмосферного воздуха [Пекшев А. В., 2001]. Основное назначение аппарата «Плазон» – лечение гнойных ран различной этиологии (огнестрельных, минновзрывных и т.д.) [Ефименко Н.А., 2003].

До настоящего времени в литературе имеются лишь единичные сообщения, посвященные лечению эрозивно-язвенных процессов желудочно-кишечного тракта с помощью аппарата «Плазон» [Чернеховская Н.Е., 2016]. Одна их важнейших нерешенных проблем – выбор лечебной тактики при кровотечении из острых эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных групп риска. Исходя из имеющегося многолетнего опыта комплексной диагностики и лечения различных форм гастродуоденальных кровотечений, мы поставили перед собой ряд задач, направленных на изучение роли и места эндоскопического гемостаза в комплексном лечении острых эрозивно-язвенных поражений у больных групп риска в зависимости от этиопатогенеза эрозивно-язвенного процесса, тяжести кровопотери, характера кровотечения, локализации и

размеров острых язв и эрозий, изменений гематологических показателей, нарушений микроциркуляции слизистой желудка.

Степень разработанности темы

Диагностика и лечение больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечением, у больных групп риска остается одной из сложных и нерешенных проблем хирургии [Дикарева Е. А., 2015; Мармыш Г.Г., 2018; Rainsford K.D., 2017].

Анализ состояния проблемы лечения больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечением, у больных групп риска свидетельствует о том, что в настоящее время нет лечебно-диагностического алгоритма для этих пациентов с использованием эндоскопических, медикаментозных и физических методов лечения, что и послужило основанием для выполнения настоящей работы. Все вышеизложенное позволяет утверждать, что проблема лечения больных групп риска с желудочно-кишечным кровотечением, причиной которого являются острые эрозивно-язвенные поражения, является актуальной, требует дальнейшего научного поиска и практического решения, разработки способов профилактики рецидива кровотечения и улучшения качества жизни больных [Шевченко Ю.Л., 2011].

Цель работы

Разработать программу лечения и профилактики эрозивно-язвенных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных групп риска за счет применения комбинированного эндоскопического гемостаза, медикаментозной терапии и физических методов лечения.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения острых эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненных кровотечением, у больных пожилого и старческого возраста, пациентов в состоянии стресса и больных абдоминальной ишемической болезнью.

2. Оценить эффективность комбинированного эндоскопического гемостаза при острых эрозивно-язвенных кровотечениях из желудка и двенадцатиперстной кишки у больных групп риска.
3. Изучить влияние оксида азота на ангиогенез и обосновать возможность его применения в комбинированной терапии для остановки кровотечения при эрозивно-язвенных процессах верхних отделов желудочно-кишечного тракта.
4. Оценить изменения микроциркуляции слизистой желудка у больных с желудочно-кишечным кровотечением и влияние на нее экзогенного оксида азота.
5. Изучить изменения рельефа слизистой желудка у больных с желудочно-кишечным кровотечением и роль комплексной терапии с включением оксида азота в восстановлении нормального рельефа слизистой.
6. Изучить скорость эпителизации эрозий и острых язв у больных групп риска и влияние на нее комплексной терапии с включением оксида азота.
7. Разработать лечебно-диагностический алгоритм при эрозивно-язвенных кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных групп риска в зависимости от источника кровотечения по критерию Forrest, нарушений микроциркуляции слизистой оболочки желудка, нарушений местного и гуморального иммунитета.

Научная новизна результатов исследования

Выявлены особенности клинической картины эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области, осложненных кровотечением, у больных пожилого и старческого возраста, пациентов в состоянии стресса, больных абдоминальной ишемической болезнью.

Благодаря использованию лазерной доплеровской флоуметрии, конъюнктивальной биомикроскопии и электронномикроскопических исследований биопсийного материала, взятого до и после остановки кровотечения, установлен характер нарушений микроциркуляции слизистой желудка у больных групп риска и патогенетически обоснована терапия экзогенным оксидом азота в комплексном

лечении больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Разработана лечебно-диагностическая программа при желудочно-кишечном кровотечении у больных групп риска, включающая эзофагогастродуоденоскопию для установления источника и интенсивности кровотечения, проведение комбинированного эндоскопического гемостаза и терапию экзогенным оксидом азота для ускорения репарации эрозивно-язвенных повреждений и профилактики рецидива кровотечения за счет нормализации микроциркуляции, стабилизации местных иммунных реакций и нормализации гуморального иммунитета.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в том, что на основании проведенных электронномикроскопических, иммуногистохимических и криофрактографических методов получены данные о механизмах влияния оксида азота на ангиогенез, позволяющие обосновать его применение для остановки диapedезного кровотечения и профилактики его рецидива у больных групп риска.

Разработанный алгоритм лечения с включением физического метода стимуляции репарации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта – NO-терапии – у больных острыми эрозивно-язвенными поражениями, осложненными кровотечением, является эффективным в комплексном лечении пациентов, не требует дорогостоящего оборудования, не вызывает осложнений, является доступным и легко выполнимым для врачей эндоскопических и хирургических отделений.

Анализ результатов лечения больных с применением разработанного алгоритма показал, что гемостаз удается достигнуть у 98,4% пациентов. При этом частота рецидива кровотечения снижается до 2,8%, а репарация острых эрозий и язв ускоряется в 2 раза.

Методология и методы исследования

Методологической особенностью работы является системный подход к обследованию и лечению больных групп риска с эрозивно-

язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечением. Все исследования выполнены на высоком методологическом уровне с использованием сертифицированного оборудования. Для анализа полученных результатов применялся статистический метод с использованием пакета прикладных статистических программ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Проведенное комплексное обследование больных групп риска с эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечением, включающее наряду с эзофагогастродуоденоскопией электронную микроскопию, криофрактографию и морфофункциональное исследование биоптатов слизистой оболочки желудка, а также лазерную доплеровскую флоуметрию и конъюнктивальную биомикроскопию, выявило особенности нарушений микроциркуляции у пациентов групп риска.

2. Разработанный алгоритм лечения больных острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечением, с применением физических методов лечения может быть использован в практической деятельности врачей эндоскопических и хирургических отделений. Лечение не требует дорогостоящей аппаратуры и не вызывает осложнений.

3. Разработанный комбинированный метод эндоскопического гемостаза, включающий подслизистую инъекцию 0,005% раствора адреналина в объеме 5 – 20 мл и аргоноплазменную коагуляцию, позволяющий остановить кровотечение у 98,4% больных, отличающийся от предложенного ранее включением экзогенного оксида азота от аппарата «Плазон».

4. При применении экзогенного оксида азота риск рецидива кровотечения удается снизить до 2,8% за счет нормализации микроциркуляции, стимуляции неоангиогенеза, стабилизации местных иммунных реакций, нормализации гуморального иммунитета, что в целом ускоряет репаративную регенерацию в 2 раза.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.17 – Хирургия. Медицинские науки, и области исследования п. № 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном количестве клинических наблюдений и использовании адекватных методов статистической обработки материала.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБУ «ГНЦ Лазерной медицины ФМБА России» (Протокол № 1 от 16 декабря 2019 г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого Совета ФГБУ «ГНЦ Лазерной медицины ФМБА России» 18 марта 2020 г. протокол №1.

Материалы исследования доложены на XIII Конгрессе по эндоскопической хирургии (Москва, 2009), на XVI ежегодной сессии научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева РАМН (Москва, 2010), на международном конгрессе «Лазеры в медицине» (Москва, 2011), на конференции «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания» (Москва, 2011), на XXII съезде гастроэнтерологов (Москва, 2012), на международном конгрессе «Лазеры в медицине» (Москва, 2014).

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм у больных групп риска с эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечениями, внедрен в практическую работу эндоскопического и хирургического отделений ГКБ №83.

Основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России при проведении теоретических и практических занятий на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации с курсантами из лечебных учреждения РФ и стран СНГ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 24 работы, 12 из которых в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Результаты работы также изложены в 4 монографиях: «Лечебная эзофагогастродуоденоскопия»/Чернеховская Н.Е. и соавт.//М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – 176 с. ил.; «Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки»/Чернеховская Н.Е. и соавт.//М.:МЕДпресс-информ.- 3-е изд.- 2010. – 205 с.ил. Лазеры в эндоскопии/Гейниц А.В. и соавт//М.:МЕДпресс-информ. – 2011.- 142 с.ил. «Лимфатическая терапия в практической медицине»/Чернеховская Н.Е. и соавт.//М.:МЕДпресс-информ. – 2011. – 134 с.ил. «Коррекция микроциркуляции в хирургической практике/Чернеховская Н.Е. и соавт.//М.:БИНОМ. - 2013. - 208 с.ил.

Получен патент на изобретение «Способ эндоскопического лечения рубцовых стенозов пищевода у больных с эрозивно-язвенным эзофагитом» №2594818 от 27 июля 2016 г. (экзогенный оксид азота инсуфлировали в пищевод после бужирования для ускорения эпителизации язв без образования рубцов).

Структура диссертации

Диссертация изложена на 215 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 404 источника, из них 258 отечественных и 146 зарубежных. Работа иллюстрирована 50 рисунками и 29 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В основу работы положен анализ результатов диагностики и лечения 315 пациентов, находившихся в хирургических отделениях ГКБ №83 в период с 2009 по 2018 г.г. Критериями включения в исследование были только больные групп риска с достоверными эндоскопическими признаками желудочно-кишечного кровотечения. Больные разделены на 3 группы. В 1-ю группу включен 81 пациент пожилого и старческого возраста, во 2-ю группу – 138 больных, перенесших тяжелые оперативные вмешательства (стрессовые

ситуации), 3-ю группу составили 96 пациентов с абдоминальной ишемической болезнью.

На основании клинической картины (рвота кровью, жидкостью типа «кофейной гущи», мелена) желудочно-кишечное кровотечение заподозрено лишь у 28 больных (34,6%) 1-й группы, у 18 (23,7%) пациентов 2-й группы и у 21 больного (21,9%) 3-й группы. Таким образом, клинические проявления острых язв и эрозий минимальны и эрозивно-язвенные процессы обнаружены только во время ЭГДС. Это свидетельствует о трудностях ранней диагностики желудочно-кишечного кровотечения у больных групп риска.

Тяжесть состояния больных ЖКК оценивали по классификации В.И. Стручкова и Э.В. Луцевича (1971). В первой и третьей группах преобладали пациенты с I-II степенью кровопотери (74,1% и 80,1% соответственно), во второй группе – с II и III степенью кровопотери (73,9%). Больным выполняли традиционные лабораторные исследования с изучением гематологических показателей, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с биопсией. После выявления источника кровотечения его оценивали в соответствии с критериями J. A. Forrest (1974). Для определения Нр с биопсийного фрагмента делали мазок-отпечаток на предметное стекло с последующей окраской по Паппенгейму. Для исследования базальной кислотности использовали ацидогастрометр АГМ-03, с помощью которого выполняли пристеночную рН-метрию у 177 больных 1-й и 3-й групп (после остановки кровотечения, во время контрольной гастроскопии). Из литературных источников известно, что у больных в состоянии стресса в первые 10 суток развивается гиперацидность, даже если до операции у пациентов диагностирована ахлоргидрия, в связи с этим исследование желудочной секреции во 2-й группк больных не проводили. Исследовали клеточный и гуморальный иммунитет.

Для оценки степени и характера нарушений микроциркуляции выполняли эндогастральную лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) 29 больным 1-й группы на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-01 в двухканальной модификации, изготавливаемого НПП «Лазма», регистрационный номер лицензии 30 03/280 от 30.06.1996 года, выданной Министерством здравоохранения РФ). Конъюнктивальную биомикроскопию провели 96 больным АИБ с помощью роговичного офтальмоскопа фирмы «Карл Цейс» при увеличении x50. Объективную регистрацию полученных данных

производили микрофотосъемкой. Больным АИБ выполняли УЗДС абдоминального отдела аорты и ее ветвей, органных сосудов брюшной полости.

Для остановки кровотечения применили инъекционный метод с целью компрессии и сужения сосудов и их визуализации (0,005% раствор адреналина в объеме 5 – 20 мл), аргоноплазменную коагуляцию с помощью АПК коагулятора ERBE и нож ERBE (преимущественно с боковой подачей аргона - APC-Sonde 2200SC, реже – с торцевой APC-Sonde 2200A) APC2 ERBE рабочие настройки: PulsedAPC, эффект -2, макс вт -55. Расход аргона 1,5 (настройки менялись по ситуации) и экзогенный оксид азота от аппарата «Плазон» (регистрационное удостоверение №ФСР 2007/00583 от 09 августа 2007г., Федеральная Служба надзора в сфере здравоохранения и социального развития).

Пролиферативную и функциональную активность эндотелиальных клеток кровеносных микрососудов желудка и влияние на них оксида азота определяли методами иммуногистохимии и криофрактографии на биопсийном материале, полученном во время ЭГДС у 15 пациентов до и после каждого сеанса NO-терапии. Для выявления сосудистой патологии использовали метод сканирующей электронной микроскопии коррозионных препаратов по методике Я.Л.Караганова и соавт.

Все эндотелиальные клетки микроциркуляторного русла во всех органах пищеварительной системы продуцируют оксид азота. Известно, что эндотелиальные клетки влияют на процессы коагуляции и тромбоза, и именно от оксида азота зависит этот процесс. Так как остановить диapedезное кровотечение из множественных эрозий и острых язв достаточно сложно, и процедура эта длительная, мы поставили перед собой задачу изучить, влияет ли экзогенный оксид азота от воздушно-плазменного аппарата «Плазон» (рисунок 1) на остановку диapedезного кровотечения.

В биопсийный канал эндоскопа вводили иглу, по которой оксид азота подавали по каналу эндоскопа в течение 1 минуты. Содержание NO в газовом потоке при этом составило 300 ppm. Через 10 секунд после воздействия NO кровь из ярко-алой приобретала вишневый оттенок, образовывались сгустки на поверхности эрозий и язв, и через 1 минуту кровотечение прекращалось. С помощью световой электронной микроскопии

(СЭМ) анализировали биопсийные препараты, взятые из язвы у 15 пациентов до и после остановки кровотечения, и установили, что остановка кровотечения происходила за счет создания матрицы из тромбоцитов на поверхности язвенного дефекта и наползания сверху эпителиального пласта.



Рисунок 1. Аппарат «Плазон»

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением методов вариационной статистики: для оценки параметрических методов применяли критерии Стьюдента, для непараметрических – U-критерий Манна-Уитни. Данные описательной статистики представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение. Для сравнения качественных показателей (эндоскопический признак) использовался χ^2 критерий Пирсона. В качестве критерия достоверности различия между группами принято значение $p < 0,05$. Статистический анализ и обработку данных проводили с помощью программы «Statistica for Windows» v. 10.0 StatSoft inc. (США).

Во время ЭГДС установлено, что у больных 1-й группы преобладали гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, эрозивный гастрит и эрозивный гастродуоденит – 52 больных (64,2%) (рисунок 2).

Множественные острые язвы тела и антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки диагностированы у 65,9% пациентов 2-й группы. Размеры язв были от 0,5 до 1 см в диаметре. Кровотечение F1a диагностировано у 7 больных (7,7%),

FIb – у 11 (12,1%), FIIa – у 33 (36,2%), FIIb – у 26 (28,6%), FIIc – у 14 пациентов (15,4%) (рисунок 3).

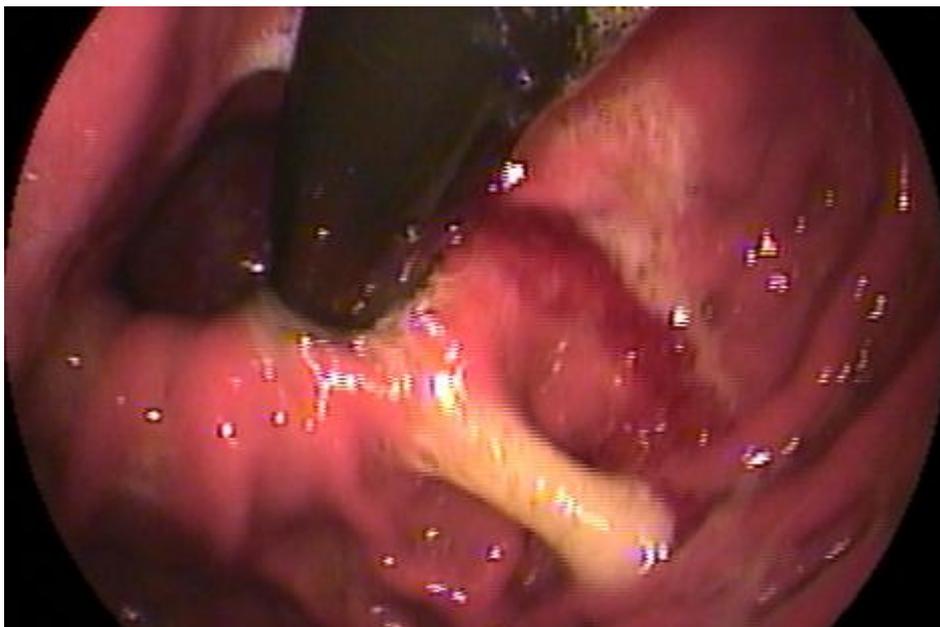


Рисунок 2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кровотечение Эндофото



Рисунок 3. Множественные острые язвы желудка Forrest IIc. Эндофото

У 52,4% больных 3-й группы диагностированы острые язвы. В желудке они имели размеры от 1 до 4 см в диаметре, диаметр язв в 12-перстной кишке колебался от 0,5 до 1 см. Следует отметить, что при локализации язвенного дефекта в желудке у 22 больных (44,9%) язвы были множественные, стелящиеся, неправильной формы, с неглубоким дном (рисунок 4). Язвы желудка диагностированы через 1 – 3 года от начала АИБ (93,9%), тогда как эрозии – преимущественно в первый год заболевания (63,6%). Преобладали пациенты с кровотечением F1b и FIIb (соответственно 25% и 36,5%).

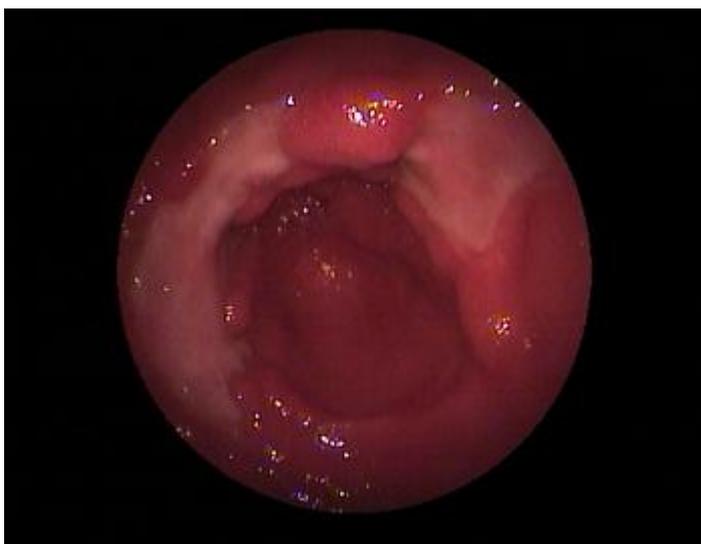


Рисунок 4. Множественные стелящиеся острые язвы желудка. Эндофото

Таким образом, у 172 больных (54,6%) из 315 пациентов групп риска диагностированы острые язвы желудка и луковицы 12-ти п.к.

Фоном для язвообразования у больных 1-й и 2-й групп служил неатрофический гастрит, у пациентов 3-й группы – атрофический гастродуоденит. При сопоставлении степени поражения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки со степенью стеноза чревного ствола отмечено, что при стенозе от 50% до 70% атрофические изменения более выражены, чем при стенозе более 70%, что обусловлено развитием коллатералей и включением артериовенозных анастомозов, что является компенсаторной реакцией. В результате гистологического исследования установлено, что у больных с острыми язвами желудка и 12-ти перстной кишки на фоне АИБ преобладали дистрофические изменения без выраженного воспалительного компонента в области язвы.

В результате проведенной конъюнктивальной биомикроскопии у всех больных АИБ обнаружены значительные изменения микроциркуляции в конъюнктиве глаза, касающиеся сосудистых, внутрисосудистых и периваскулярных структур. В бульбарной конъюнктиве определялись многочисленные межсосудистые анастомозы, расширение и деформация сосудов. При морфометрическом исследовании установлено увеличение диаметра посткапилляров и венул по мере нарастания стеноза чревного ствола. Обнаружены единичные или множественные геморрагии в периваскулярной ткани. Отмечено замедление кровотока, вплоть до образования стазов, процесс агрегации эритроцитов распространялся на все отделы микроциркуляторного русла. Выявлено прогрессирование расстройств микроциркуляции по мере нарастания стеноза чревного ствола. Общий конъюнктивальный индекс увеличился в группах больных со стенозом до 70% и свыше 70% соответственно в 3,3 и 5,0 раз (рисунок 5).

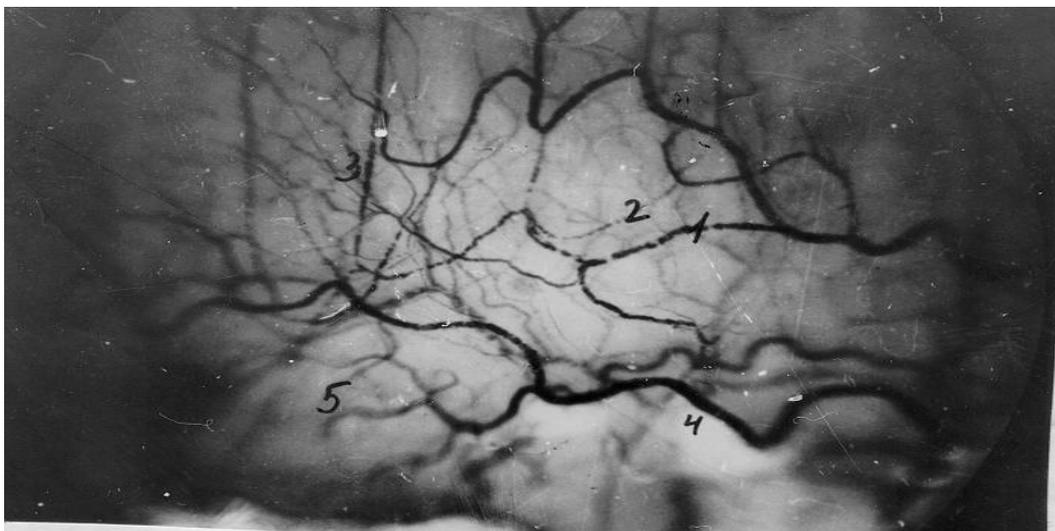


Рисунок 5. Микроциркуляторное русло бульбарной конъюнктивы больного АИБ с язвенным поражением желудка: 1.Агрегация в венулах. 2.Агрегация в капиллярах. 3.Агрегация в артериолах.4.Неравномерность калибра венул. 5.Локальный периваскулярный отек.

При УЗДС диагностирован стеноз верхней брыжеечной артерии от 50 до 70% – у 42 больных, стеноз свыше 70% – у 54 пациентов. Стеноз чревного ствола до 70% определялся у 17 больных, свыше 70% – у 79 пациентов (рисунок 6).

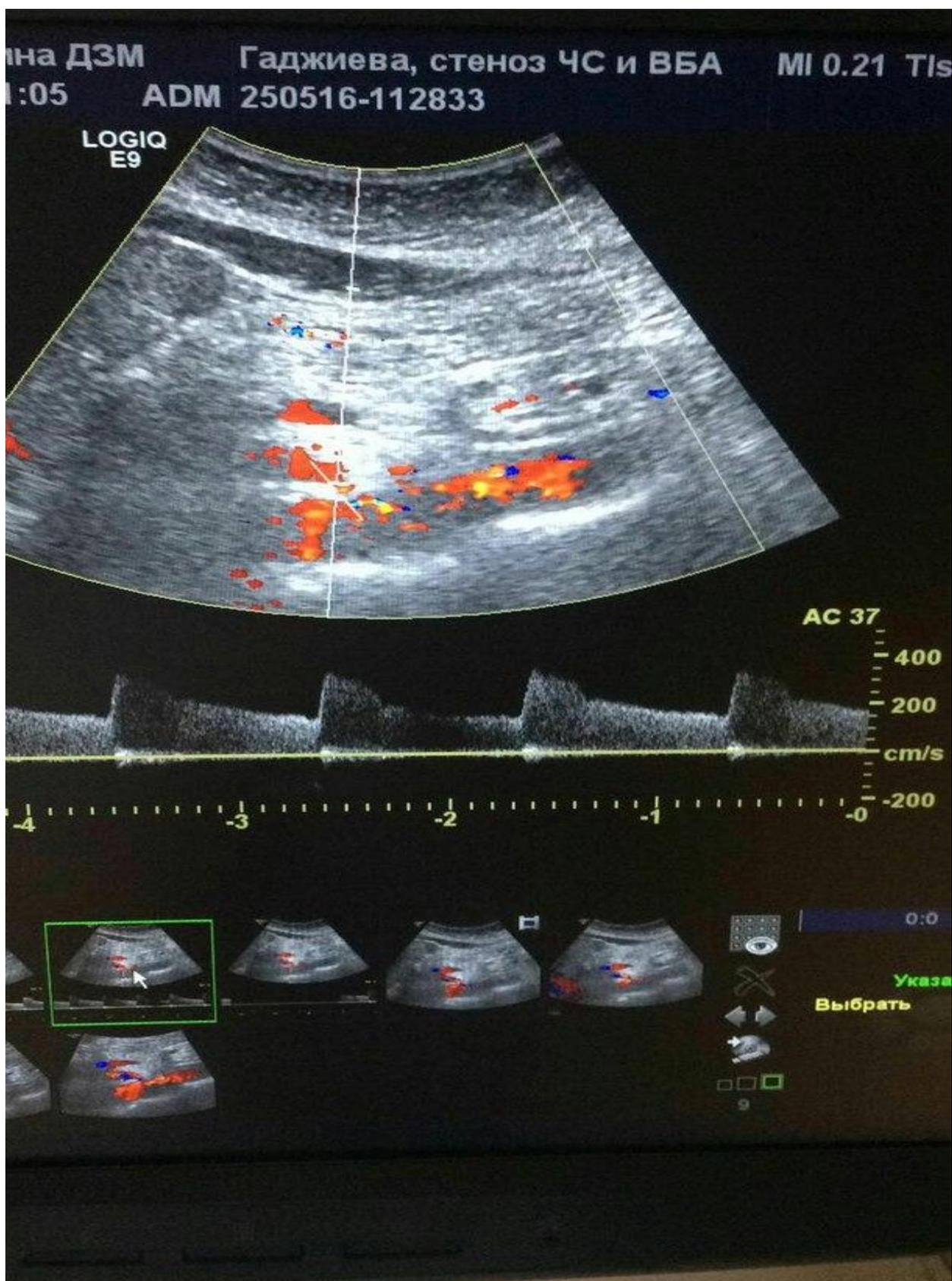


Рисунок 6. Стеноз чревного ствола и верхней брыжеечной артерии

Всем пациентам проведен комбинированный гемостаз во время ЭГДС. У 167 больных с острыми язвами желудка и

двенадцатиперстной кишки кровотечение было остановлено во время первой диагностической ЭГДС. При активном кровотечении и отсутствии видимого сосуда Forrest Ia (37 больных) (рисунок 7), у 38 больных с кровотечением Forrest Ib (рисунок 8) и у 44 больных с кровотечением Forrest IIa использовали инъекционный способ, затем подвергали воздействию аргоноплазменной коагуляцией непосредственно кровоточащий сосуд: При наличии тромба у 48 больных (Forrest IIb) вначале применяли инъекционный способ, затем отмывали дефект, удаляли тромб и выполняли АПК.

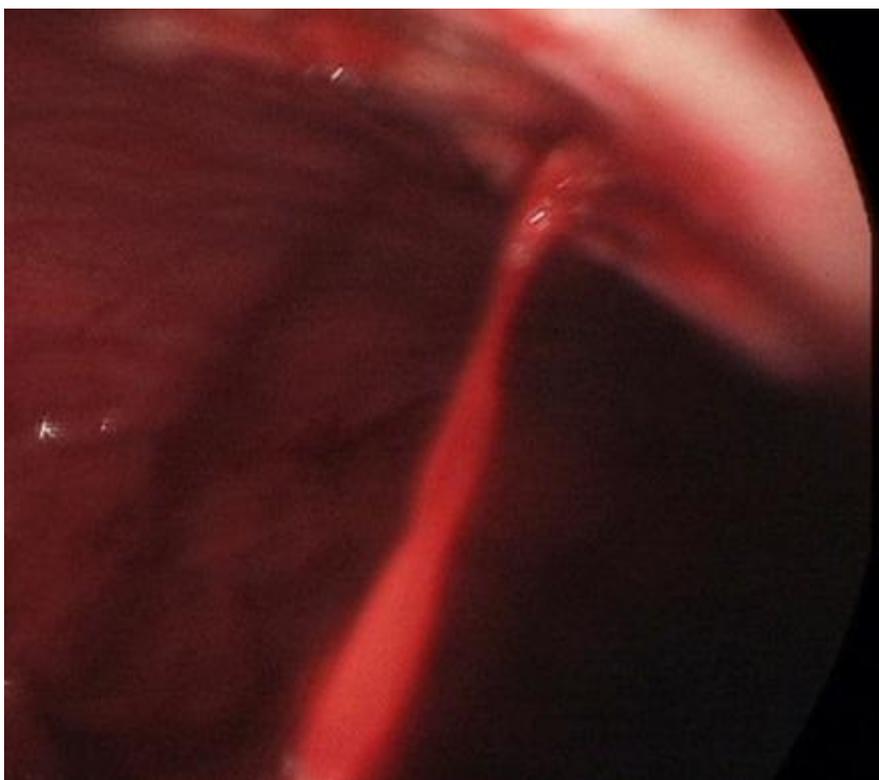


Рисунок 7. Кровотечение Forrest Ia. Эндофото



Рисунок 8. Стрессовая язва привратника Forrest Ib. Эндофото

Остановку диапедезного кровотечения экзогенным оксидом азота провели 143 пациентам: 10 больным с эрозивным эзофагитом, 34 пациентам с эрозивным гастродуоденитом и 99 больным с эрозивно-геморрагическим гастритом. У всех больных кровотечение было остановлено.

У 1 больного 1-й группы с кровотечением F1b и у 4 пациентов 2-й группы с кровотечением F1a с IV степенью тяжести кровопотери кровотечение не было остановлено во время ЭГДС. На фоне продолжающегося кровотечения пациенты скончались. Летальность в первой группе составила 1,2%, во второй группе – 2,9%. Таким образом, успешная остановка кровотечения имела место у 98,4% пациентов.

Выраженная обсемененность Нр (+++) диагностирована у 96 больных (69,6%) 2-й группы, слабая обсемененность Нр – у 12 пациентов 1-й группы. У всех пациентов 3-й группы Нр отсутствовал.

После остановки кровотечения выполняли пристеночную рН-метрию у 187 больных 1-й и 3-й групп. У 54 пациентов 1-й группы (66,7%) установлено гиперацидное состояние, у 14 (17,3%) – гипоацидное, у 9 (11,1%) – нормацидное, у 4 пациентов (4,9%) – анацидное состояние. У всех больных 3-й группы отмечалось статистически достоверное снижение средних показателей внутрижелудочной кислотности в среднем на 10-15%. Общая кислотность натошак составляла $21,4 \pm 0,2$ ммоль/л (фон $55,4 \pm 1,2$ ммоль/л), после стимуляции показатель не изменился – $21,4 \pm 0,2$ ммоль/л (фон $95,4 \pm 1,4$ ммоль/л). Установлена прямая связь между показателями секреторной функции желудка и степенью поражения чревного ствола. По мере нарастания стеноза и ишемии наблюдалось угнетение секреторной функции, т.е. чем выраженнее ишемия, тем больше угнетена секреция.

Исследование микроциркуляции показало (таблица 1), что у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением и множественными острыми язвами в антральном отделе желудка имелись нарушения тканевого кровотока. Отмечено снижение показателя микроциркуляции (ПМ) $9,4 \pm 1,14$ пф.ед. и снижение значений СКО $2,5 \pm 0,12$ пф.ед., что указывало на неэффективность тканевой перфузии.

Таблица 1

Сравнительная характеристика флоуметрических показателей в антральном отделе желудка у здоровых лиц и больных с желудочно-кишечным кровотечением

Показатели	Контроль (n=20)	Желудочное кровотечение (n=29)
ПМ, ПЕ пФ.ед.	18,9±2,5*	9,4±1,14*
СКО, ПЕ пФ.ед.	3,3±0,5*	2,5±0,12 *
K _v , %	13,8±1,2*	62,8±17,2*
AVLF, ПЕ	3,9±0,4*	5,1±0,2*
ALF, ПЕ	3,6±0,8**	4,5±0,6**
АНФ, ПЕ	3,6±0,8**	4,3±0,3**
АСФ, ПЕ	3,7±0,5**	2,7±0,5**
ИЭМ у.е.	1,2±0,5**	0,74±0,03**

* p<0,01 ** p<0,05

Установлено незначительное повышение амплитуды колебаний в диапазоне очень низкочастотных (VLF), низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) колебаний кровотока, что свидетельствует об усилении тонуса прекапилляров, препятствующего адекватному кровотоку по капиллярам, и возрастании емкостной функции веноулярного звена микроциркуляторного русла. Амплитуда колебаний в диапазоне пульсовых (CF) колебаний кровотока была снижена, что указывало на усиление тонуса резистивных сосудов и уменьшение притока артериальной крови в микроциркуляторное русло (рисунок 9). Эти изменения отразились на показателе индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ), который составил 0,63±0,03 у.е. и был снижен на 52,5% по сравнению с нормальными величинами.

Нарушения микроциркуляции, проницаемости капилляров и клеточных мембран, нервной трофики и метаболизма слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при эрозиях и острых язвах тормозят процессы репаративной регенерации слизистой.

Одной из основных проблем эпителизации эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки является процесс неоангиогенеза, т.е. формирование новых сосудистых образований. Ведущую роль в процессе неоангиогенеза играют эндотелиоциты.

Первичная доплерограмма и ее амплитудно-частотная гистограмма

Здоровые добровольцы

Больные с кровотечением

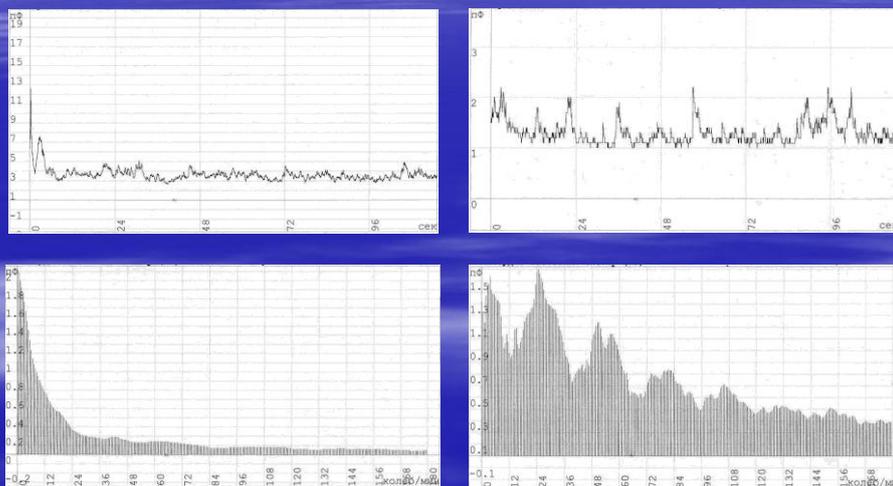


Рисунок 9. Первичная доплерограмма и ее амплитудно-частотная гистограмма у здоровых добровольцев и у больных с желудочно-кишечным кровотечением

В результате гипоксии происходит резкое снижение эндогенного оксида азота, что приводит к истощению и извращению компенсаторной способности эндотелия. Мы изучили влияние оксида азота на эндотелиоциты сосудов и неоангиогенез с помощью методов иммуногистохимии, криофрактографии и электронной микроскопии. Анализ полученных результатов показал, что после остановки кровотечения в зоне края язвы пролиферативная активность эндотелия кровеносных микрососудов была очень низкая и составляла не более одной маркированной клетки в поле зрения эндотелиального пласта ($1,07 \pm 0,03$ ОК), т.е. практически полностью отсутствовали клетки, готовые к делению, что объясняется контактным торможением эндотелиальных клеток, плотно связанных в монослое. После 3 сеансов NO-терапии отмечено увеличение маркированных клеток МКА PCNA в 3,3 раза (с $1,07 \pm 0,03$ ОК до $3,51 \pm 0,17$ ОК). На пролиферацию влияет белок циклин, который появился в клетках под воздействием оксида азота. При определении плотности кавеол эндотелия кровеносных микрососудов отмечено равномерное распределение плазмолеммальных пузырьков, кластерные образования не определялись. До сеансов NO-терапии

плотность кавеол эндотелия составляла $10,47 \pm 2,11$ абс.ед, а после терапии оксидом азота количество кавеол увеличилось в 2,6 раза – до $27,18 \pm 3,69$ абс.ед. (рисунок 10 А, Б). В отдельных эндотелиальных клетках фиксировали кластерные образования плазмолеммальных пузырьков, что свидетельствовало о конвекционном трансцитозе, который считается более эффективным в системе массапереноса (рисунок 11 А, Б).



А



Б

Рисунок 10. Кривофрактограмма, А $\times 24000$, Б $\times 18000$. А (до лечения) – плазмолеммальные пузырьки эндотелиальных клеток кровеносных микрососудов в краях острой язвы желудка, осложненной кровотечением – значительное уменьшение плотности кавеол эндотелия капилляров: Б – после курса NO-терапии отмечена нормализация плотности плазмолеммальных пузырьков.

Таким образом, нами установлено, что оксид азота благоприятно влиял на эндотелиальные клетки, повышая их функциональную активность в 3,3 раза, а плотность кавеол в 2,6 раза, в связи с этим восстанавливалась функциональная активность эндотелиального пласта, что способствовало неоваскулогенезу. Благодаря ускорению процесса репаративной регенерации кровеносных микрососудов нормализовалась микроциркуляция и улучшалась трофика окружающих тканей, и, следовательно, ускорился процесс эпителизации эрозий и язв.

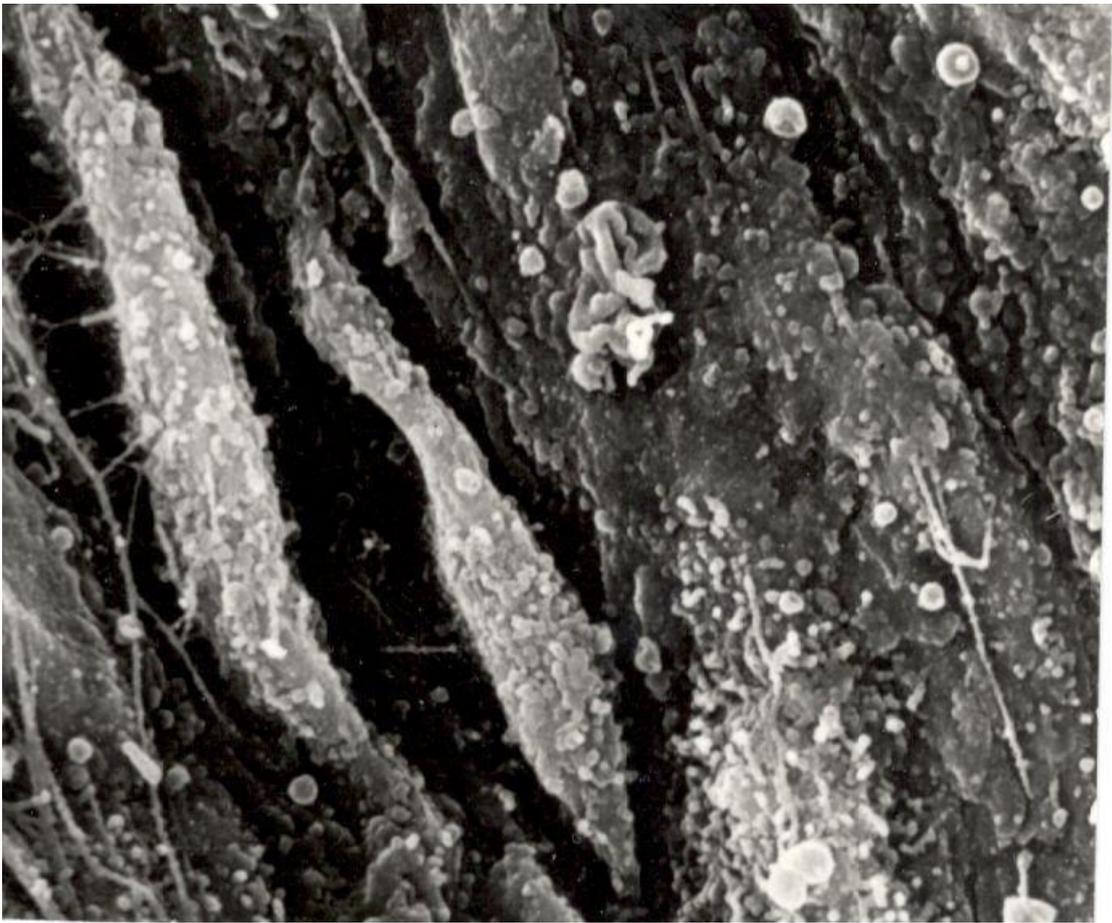


Рисунок 11. Проплиферация эндотелиоцитов до (А) и после (Б) NO-терапии. СЭМНП, А х480; Б х420.

Для выявления сосудистой патологии у больных в состоянии стресса использовали метод сканирующей электронной микроскопии коррозионных препаратов по методике Я.Л.Караганова и соавт. (1983).

При изучении серии биопсийных препаратов, полученных во время ЭГДС, у всех больных обнаружен выраженный спазм прекапиллярных артериол в месте отхождения их от артериолы. Рельеф их стенки был представлен хорошо выраженными вдавлениями эндотелиоцитов и гладких мышечных клеток (рисунок 12 а, б). Кроме того, обнаружены открытые артериоло-венулярные шунты, а также незначительно дилатированные посткапиллярные вены.

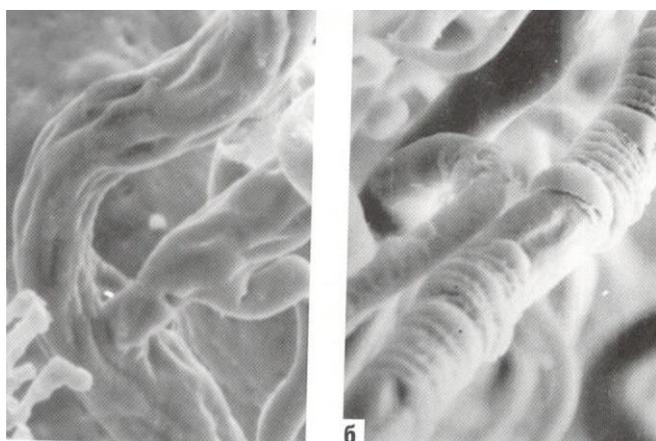


Рисунок 12. Микроциркуляторное русло слизистой оболочки желудка больного К., 48 лет, и/б №4385/14: а – выраженный спазм прекапиллярных артериол в месте отхождения от артериолы; б - рельеф стенки артериолы представлен четкими вдавлениями ядер эндотелиоцитов и гладких мышечных клеток. СЭМКП, х140.

В состоянии стресса происходило нарушение капиллярной проницаемости либо за счет выраженного диапедеза эритроцитов, либо вследствие нарушения целостности кровеносных капилляров. Эти изменения визуализировались в виде сосудистых «течей», причем мы установили, что эта концентрация «течей» больше выражена в артериальном звене микроциркуляторного русла (рисунок 13).

При электронномикроскопическом исследовании выявлены изменения в эндотелии капилляров, которые отражали глубокие нарушения транскапиллярного обмена, приводящие к структурным изменениям в тканях слизистой оболочки желудка. Эти изменения характеризовались неравномерным утолщением ядерной мембраны, расширением цистерн комплекса Гольджи и эндоплазматического ретикулума, набуханием митохондрий, появлением вакуолизации цитоплазмы. Выявленные ультраструктурные изменения как обратимого, так и необратимого характера рассматривались как дистрофические, они являлись характерными для глубокой ишемии.

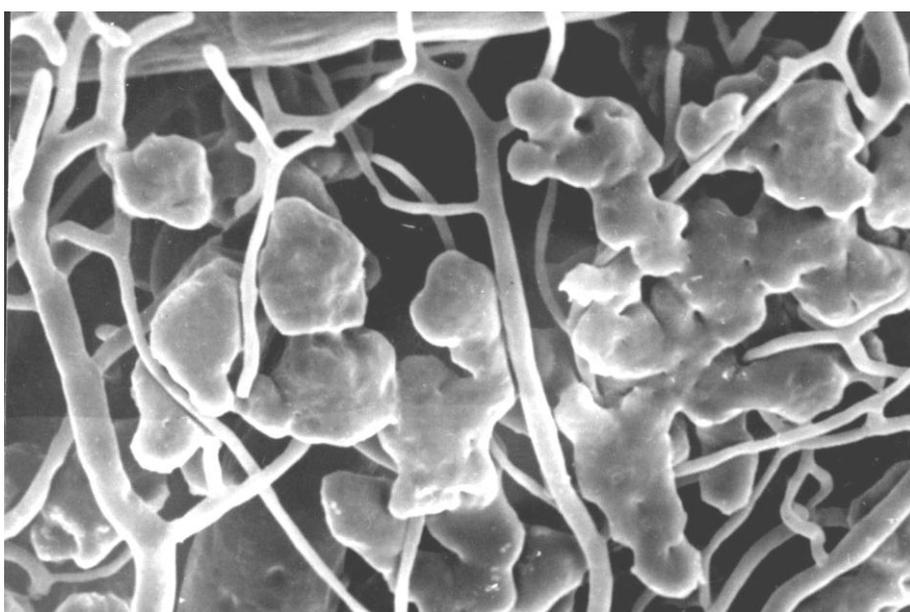


Рисунок 13. Сосудистые «течи» инъекционной массы преимущественно в артериальном звене микроциркуляторного русла. СЭМКП, х200.

Таким образом, в момент стрессовой ситуации в зоне слизистой оболочки желудка возникал выраженный спазм артериолярного звена системы микроциркуляции, который компенсировался открытием артериоло-венулярных шунтов, в связи с чем сброс крови происходил в венулярный отдел микроциркуляторного русла, в обход капилляров. С функциональной точки зрения данный морфологический факт подтверждался исследованиями скорости кровотока в артериях, ответственных за кровоснабжение желудка. При возникновении препятствия кровотоку со стороны микрососудистого русла, сопровождающегося нарастанием признаков гипоксии, происходило компенсаторное усиление

кровотока, что мы наблюдали у пациентов с помощью доплерографии. Все описанные морфологические изменения резко ухудшали функциональную активность системы микроциркуляции, а значит и трофику тканей.

Стресс активизирует кинин-калликреиновую систему, в связи с этим одним из ранних нарушений, возникающих при стрессе, был спазм артериол и замедление кровотока, что приводило к увеличению агрегации эритроцитов (рисунок 14), тромбоцитов (рисунок 15), повышению проницаемости мембран сосудов, адгезии лейкоцитов. Смешанные эритроцитарные и тромбоцитарные агрегаты в капиллярном, посткапиллярном и венолярном звеньях микроциркуляторного русла определялись у 23 из 30 больных (76,7%).

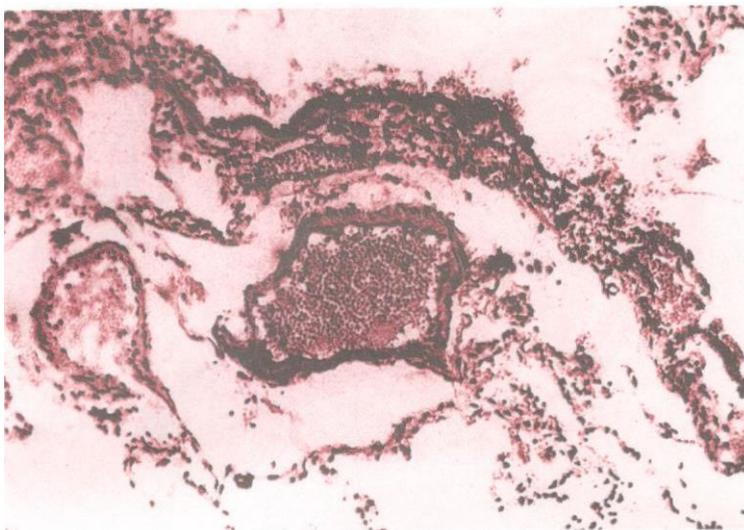


Рисунок 14. Больная В., 42 лет, и/б № 485/13. Агрегация эритроцитов в просвете вены. Окр. Гематоксилином и эозином, х75.



Рисунок 15. Больной Д., 67 лет, и/б 322/13. Агрегаты тромбоцитов в просвете капилляра. Набухание их цитоплазмы и грануляция отдельных тромбоцитов с повреждением клеточной мембраны. СЭМ, x28000

После успешного эндоскопического гемостаза назначали внутривенное введение ингибиторов протонной помпы (ИПП) 54 больным 1-й группы и 138 пациентам 2-й группы с гиперацидным состоянием по следующей схеме: начальное болюсное внутривенное введение 80 мг омепразола. Далее – постоянная инфузия омепразола 8 мг/час в течение 72 часов. В последующем пациенты получали ИПП (нексиум) перорально по 40 мг в день в течение 27 дней. Пациенты не получали антибактериальные препараты, а эрадикацию Нр проводили благодаря бактерицидному действию экзогенного оксида азота как прямому, так и за счет образования пероксинитрита.

В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на 2 группы. В основной группе на фоне традиционной противоязвенной терапии выполняли инсuffляцию оксида азота от аппарата «Плазон» в течение 1 минуты. Лечение проводили через день. В группе сравнения (20 больных) проводили только традиционную противоязвенную терапию.

При введении оксида азота в желудок пациенты ощущали легкое тепло, при этом ни один из них не предъявлял жалобы на появление болей в эпигастральной области. На фоне инсuffляции оксида азота слизистая, окружающая эрозии и язвы, набухала, приобретала бледно-розовую, практически белесоватую окраску, по структуре напоминая пчелиные соты (рисунок 16). Осложнений в процессе лечения оксидом азота не отмечено.

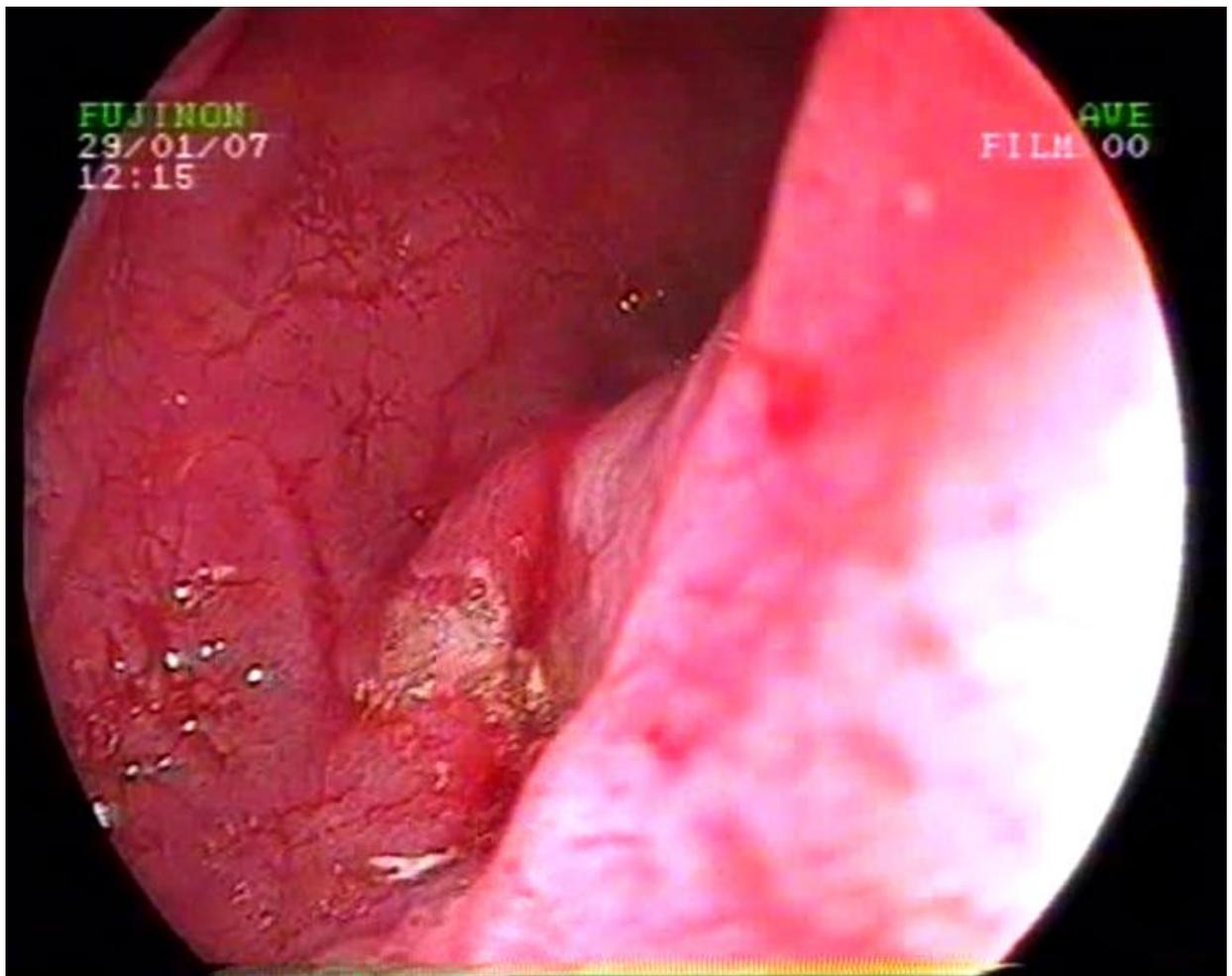


Рисунок 16. Обработка язвы луковицы двенадцатиперстной кишки оксидом азота. Эндофото.

По данным ЛДФ-грамм на фоне комплексного лечения с включением оксида азота диагностирована выраженная положительная динамика (таблица 2). На 7-е сутки от начала лечения (рисунок 17) отмечено достоверное повышение ПМ до $16,5 \pm 1,7$ пф.ед., СКО – до $2,8 \pm 0,4$ пф.ед.

Таблица 2. Динамика показателей ЛДФ-граммы на фоне терапии оксидом азота

Показатели ЛДФ-граммы	До проведения NO-терапии	После проведения NO-терапии	
		Через 7 суток	Через 14 суток
ПМ (пф.ед)	$9,4 \pm 1,14$	$16,5 \pm 1,7$	$18,7 \pm 2,5$
СКО (пф.ед)	$2,5 \pm 0,12$	$2,8 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,4$
ИЭМ (у.е.)	$0,74 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,05$	$1,25 \pm 0,05$

На 14-е сутки установлено приближение всех оцениваемых показателей к нормальным величинам: ПМ=18,7±2,5пф.ед., СКО=3,3±0,4пф.ед., ИЭМ=1,25±0,05 у.е. (рисунок 18).

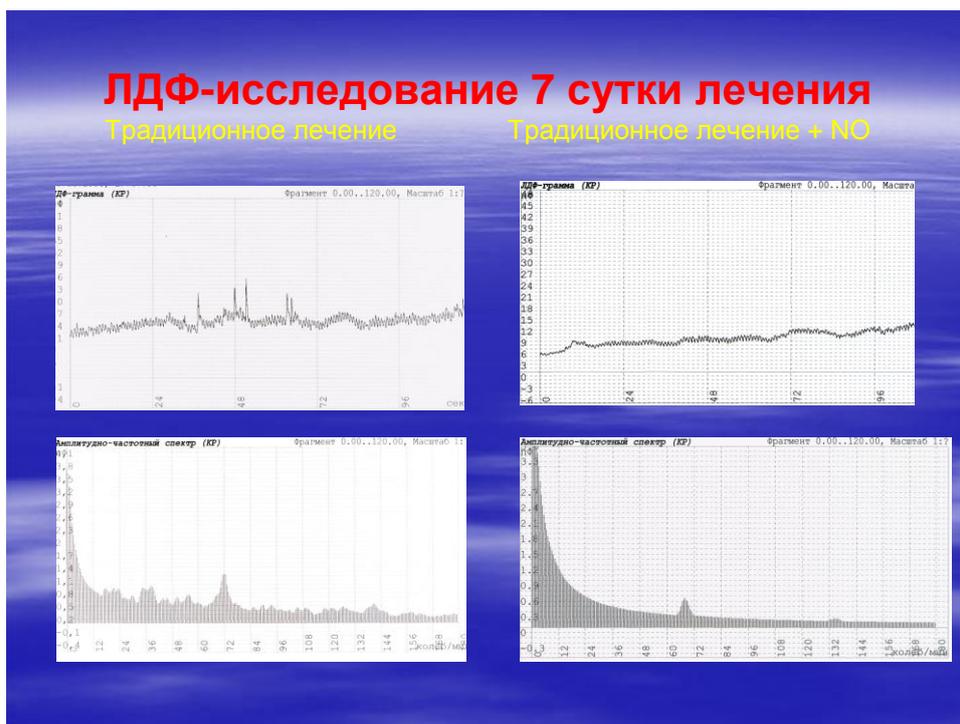


Рисунок 17. Первичная доплерограмма и ее амплитудно-частотная гистограмма на 7 сутки от начала комплексной терапии

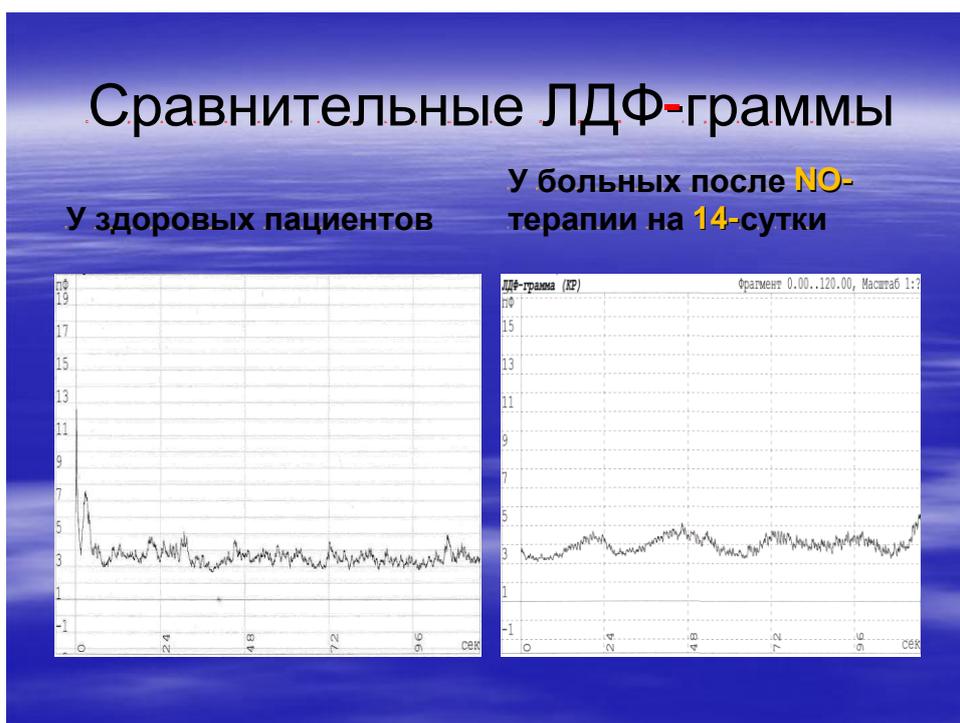


Рисунок 18. Первичная доплерограмма и ее амплитудно-частотная гистограмма на 14-е сутки от начала комплексной терапии

У больных, получавших только традиционную противоязвенную терапию, все составляющие ЛДФ-граммы приблизились к норме лишь на 28 сутки.

Таким образом, включение экзогенного оксида азота в комплексное лечение больных с острыми эрозиями и язвами желудка, осложненными кровотечением, способствует нормализации микроциркуляторных нарушений в 2 раза быстрее, чем у пациентов, не получавших в комплексной терапии оксид азота.

При изучении процессов физиологической или репаративной регенерации большое внимание уделяют ассоциированной со слизистой и подслизистой оболочкой желудка лимфоидной ткани (ГАЛТ) и межэпителиальным лимфоцитам (МЭЛ). Чтобы определить, как влияет оксид азота на скорость эпителизации эрозий и язв, изучили пролиферативную активность эпителия и МЭЛ на биоптатах, взятых из слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки вокруг язв до и после лечения. Биоптаты окрашивали моноклональными антителами. Для объективизации полученных данных применили индекс меченых ядер (ИМЯ %).

Сравнительный анализ показал, что до лечения митотическая активность эпителия в краевых отделах язвы очень низкая. ИМЯ в краевых отделах язвы составил $4,18 \pm 0,3\%$, а в МЭЛ – $6,32 \pm 0,3\%$.

Через 7 суток от начала лечения пролиферативная активность клеток возросла в 12,3 раза, а количество митотически активных МЭЛ – в 2,6 раза. Через 14 дней от начала лечения митотическая активность эпителия (пролиферирующих клеток) составила $38,74 \pm 2,15\%$, а количество митотически активных МЭЛ осталось прежним. Это свидетельствовало о стабилизации популяции эпителиальных клеток в силу закрытия пластом клеток поверхности язвы.

При язве луковицы двенадцатиперстной кишки до лечения МЭЛ определялись в виде единичных образований в основании крипт (рисунок 19а), а после курса NO-терапии после эпителизации язвы МЭЛ образовывали четкие цепи, направляющиеся к вершинам ворсинок (рисунок 19б).

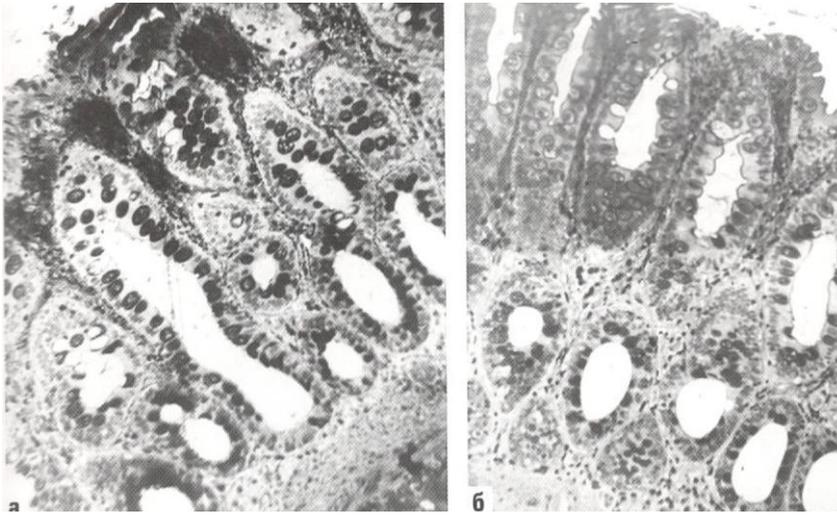


Рисунок 19. Биоптат из края язвы луковицы двенадцатиперстной кишки до (а) и после (б) курса NO-терапии: а – МЭЛ в виде единичных образований в основании крипт; б – МЭЛ образуют четкие цепи, направляющиеся к вершинам ворсинок. Полутонкий срез, окраска толуидиновым синим, х 140.

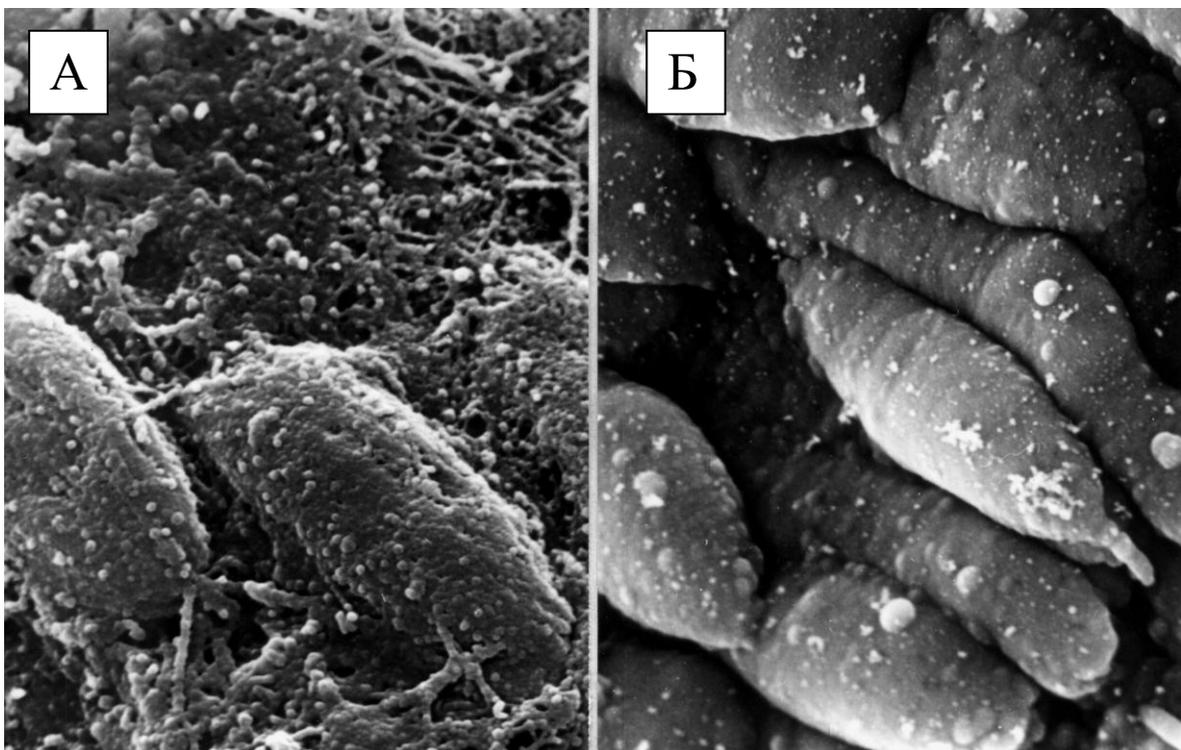


Рисунок 20. Миграция пролиферирующих «стартовых» клеток краев острой язвы до (А) и через 7 дней после терапии оксидом азота (Б). СЭМНП, х970.

Конструкция микроциркуляторного русла желудка органоспецифична и направлена на обеспечение движения крови к железам. Дно и шейки желез являются «генеративной» или

«стартовой» зоной слизистой оболочки желудка, и успешное заживление язв желудка возможно только при активной пролиферации эпителия в этой зоне. После интрагастральной НО-терапии через 7 дней отмечена миграция пролиферирующих «стартовых» клеток краев язвы (рисунок 20 А, Б).

Многие авторы считают, что МЭЛ регулируют регенераторные процессы в эпителии. Большинство МЭЛ являются Т-лимфоцитами. Установлено, что при воспалении главную роль в системе иммунитета играют субпопуляции Т-клеток – Т-хелперы (Т-хелп) и Т-супрессоры (Т-супр).

При исследовании клеточного звена иммунитета у больных первой и второй групп с желудочно-кишечным кровотечением выявлено достоверное снижение показателей относительного количества Т-лимфоцитов в периферической крови на 18,2% (таблица 3), абсолютного количества Т-лимфоцитов – на 35,1%. Содержание относительного и абсолютного количества Тхелп. значительно отличалось от нормы соответственно на 21,1% и 38,9%. Содержание относительного количества Тсупр. было ниже нормы на 15,1%, абсолютного количества Тсупр. – на 28,8% ($p < 0,01$).

Таблица 3. Показатели клеточного иммунитета в периферической крови у больных 1-й и 2-й групп с желудочно-кишечным кровотечением

Показатели		Здоровые лица	Больные с желудочно-кишечным кровотечением
Т-лимф. %	Относит.	57,6 ±1,5	48,7±1,1
	Абсолют.	988 ±39,4	731± 39,6
Т хелп.	Относит.	39,1 ±1,2	32,3± 1,6
	Абсолют.	386,3±31,5	236,1± 18,1
Т супр.	Относит.	18,3± 0,8	15,9±1,0
	Абсолют.	164 ±18,5	116,9 ±20,5

В собственной пластинке слизистой оболочки соотношение иммунокомпетентных клеток было в пользу Т-супрессоров (Тсупр 39,1% и Тхелп 24,7%), т.е. с точки зрения иммунологической реактивности прослеживалась определенная закономерность, выражающаяся в нарушении иммунной регуляции – ИРИ=0,6, т.е. был снижен на 20,3%. Дисбаланс в системе Т хелп и Т супр и низкий

показатель ИРИ свидетельствовал о выраженной ишемии слизистой, что приводило к удлинению сроков эпителизации эрозий и язв.

После проведенного комплексного лечения с включением оксида азота отмечено увеличение популяции Т-хелперов (32,3%) и снижение Т-супрессоров (28,1%). Таким образом, ИРИ составил 1,1, что характеризовало снижение напряженности ишемии слизистой оболочки желудка.

Изучение гуморального звена иммунитета у больных до лечения выявило пониженную концентрацию иммуноглобулинов класса А в периферической крови у 48% больных до $2,04 \pm 0,2$ г/л (норма $2,68 \pm 0,2$ г/л). Была понижена концентрация иммуноглобулинов класса М у 65% пациентов до $1,10 \pm 0,3$ г/л (норма $1,32 \pm 0,2$ г/л). Содержание иммуноглобулинов класса G у 83% больных было повышено до $15,4 \pm 0,4$ г/л (норма $13,3 \pm 0,8$ г/л). В сравнении с группой здоровых лиц имелась статистически достоверная разница ($p < 0,05$). Таким образом, в зоне патологического очага имела место аутоиммуноагрессия, и создавались благоприятные условия для нарушения микроциркуляции и трофики.

В условиях ишемии происходит снижение интенсивности тканевого дыхания, что связано с функциональным состоянием митохондрий. Активация ПОЛ слизистой оболочкой желудка в условиях гипоксии и ишемии ведет к нарушению структуры митохондриальных мембран, модификации их фосфолипидного состава и проницаемости, ингибированию митохондриальных ферментов, разобщению процессов окисления и фосфорилирования.

Для определения влияния NO на митохондриальный аппарат, проведена трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) ткани биоптатов, взятых до и после сеансов NO-терапии из слизистой оболочки желудка у 15 больных. При этом оценивали изменения под влиянием NO-воздействия функционального состояния митохондрий.

При анализе электронограмм до обработки слизистой оксидом азота (рисунок 21 А) установлено, что большинство крист в митохондриях фрагментированы, их немного, и они расположены редко. На фоне NO-воздействия (рисунок 21 Б) увеличилось количество митохондрий в эпителиоцитах. Кристы в них четкие, количество крист в митохондриях значительно возросло. Следовательно, клеточное дыхание активизировалось, клетка стала получать максимальное количество энергии.

Особое внимание было уделено изучению сдвигов в состоянии тканевого дыхания при кровотоке. С этой целью исследовали активность ряда ферментов, таких как сукцинатдегидрогеназа (СДГ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и глюкоза-6-дегидрогеназа (ГЛ-6-ФД). Исследование проводили с помощью криофрактографии.

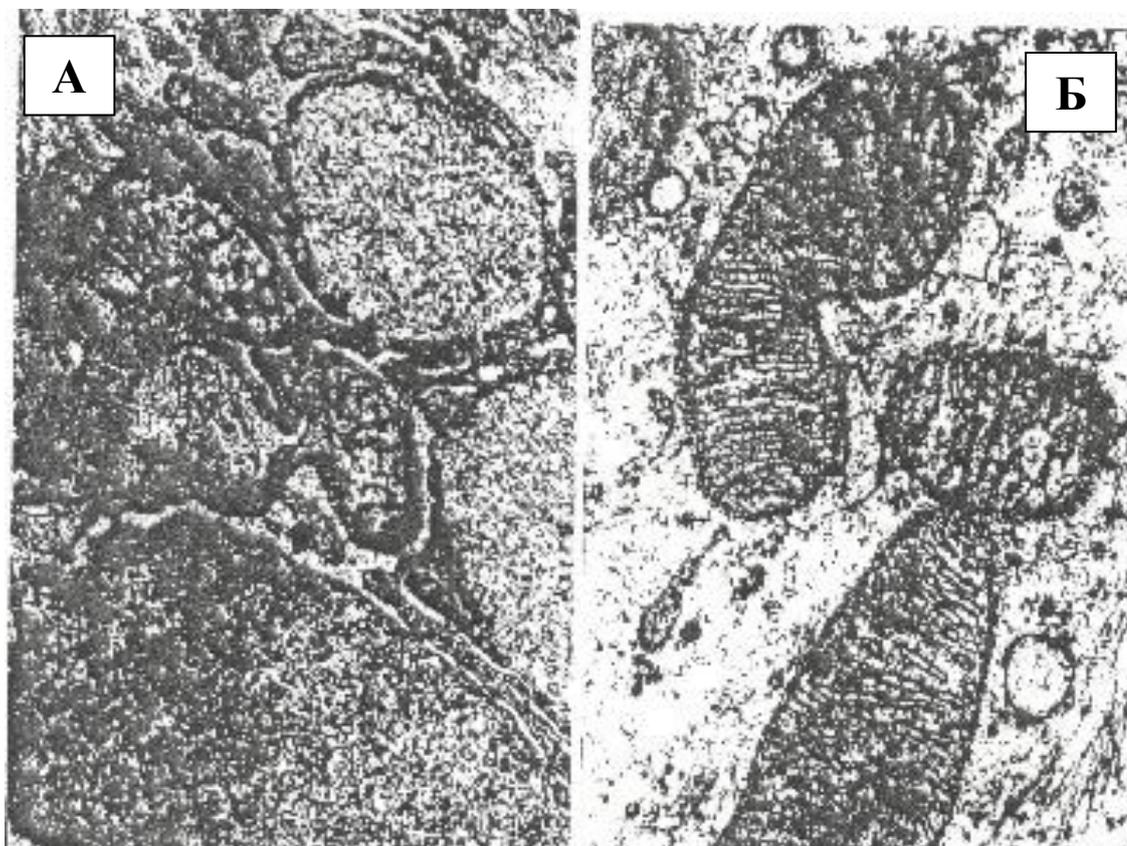


Рисунок 21. Электронограммы ТЭМ: А – до воздействия оксидом азота: митохондрии имеют неправильную форму, нечеткие контуры, содержат небольшое количество фрагментированных, редко расположенных крист. Б – на фоне воздействия оксидом азота: кристы в митохондриях четкие, количество крист и митохондрий значительно возросло

Изучение состояния окислительно-восстановительных ферментов эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в области края язвы до проведения антигипоксантной NO-терапии показало, что общая активность СДГ была снижена по сравнению с ЛДГ. Количество СДГ составило 0,9 у.е., ЛДГ – 1,3 у.е., ГЛ-6-ФД – 1,1 у.е., что было значительно ниже нормы.

Анализ проведенных исследований свидетельствовал о том, что в тканях краев язвы имелось выраженное угнетение окислительно-восстановительных ферментов, которые отражают не только энергетические процессы, но и характеризуют метаболическую активность тканей. Полученные данные указывали на преобладание процессов анаэробного дыхания, которое требует больших энергетических затрат клетки, о чем свидетельствовало низкое содержание ГЛ-6-ФД. Возрастание роли ферментов, ответственных за анаэробные процессы, возникающие в результате циркуляторной гипоксии при повреждении системы микроциркуляции, является компенсаторно-приспособительной реакцией тканей для поддержания тканевого гомеостаза. Через 7 дней от начала NO-терапии отмечено резкое повышение СДГ по сравнению с ЛДГ. После терапии оксидом азота повысился показатель СДГ до 1,9 у.е., ЛДГ – до 1,6 у.е., ГЛ-6-ФД – до 3,2 у.е. Эти показатели не отличались в трех группах. Они свидетельствовали о нормальной оксигенации тканей и переходе на физиологический аэробный, или клеточный тип дыхания – более эффективный и необходимый для процесса регенерации.

При острых эрозиях и язвах желудка и двенадцатиперстной кишки после первого сеанса NO-терапии больные отмечали полное прекращение болей. При множественных острых эрозиях после двух лечебных гастроскопий уменьшалось количество эрозий за счет эпителизации большинства из них. Полная эпителизация эрозий при эрозивном эзофагите достигалась в среднем за $5,0 \pm 0,3$ дн. Острые эрозии желудка эпителизировались в среднем за $6,0 \pm 0,5$ дн., тогда как эрозии двенадцатиперстной кишки заживали в сроки $7,0 \pm 0,2$ дн.

Начиная со второго сеанса NO-терапии отмечалось начало эпителизации острых язв желудка – уменьшались отек и гиперемия окружающей слизистой оболочки, уменьшались размеры язвы. Эпителизация острых язв пилорического отдела желудка наступала за $7,0 \pm 0,6$ дн., тела желудка – за $6,0 \pm 0,3$ дн., язв кардиального отдела желудка – за $5, \pm 0,3$ дн. Острые язвы луковицы двенадцатиперстной кишки эпителизировались в сроки $8,0 \pm 0,5$ дн.

Рецидива кровотечения не было ни у одного больного.

В группе сравнения из 20 больных, не получавших оксид азота, рецидив кровотечения отмечен у 7 пациентов (35%). Эрозии желудка эпителизировались за $10,0 \pm 0,6$ дн., острые язвы – за $12,0 \pm 0,7$ дн.

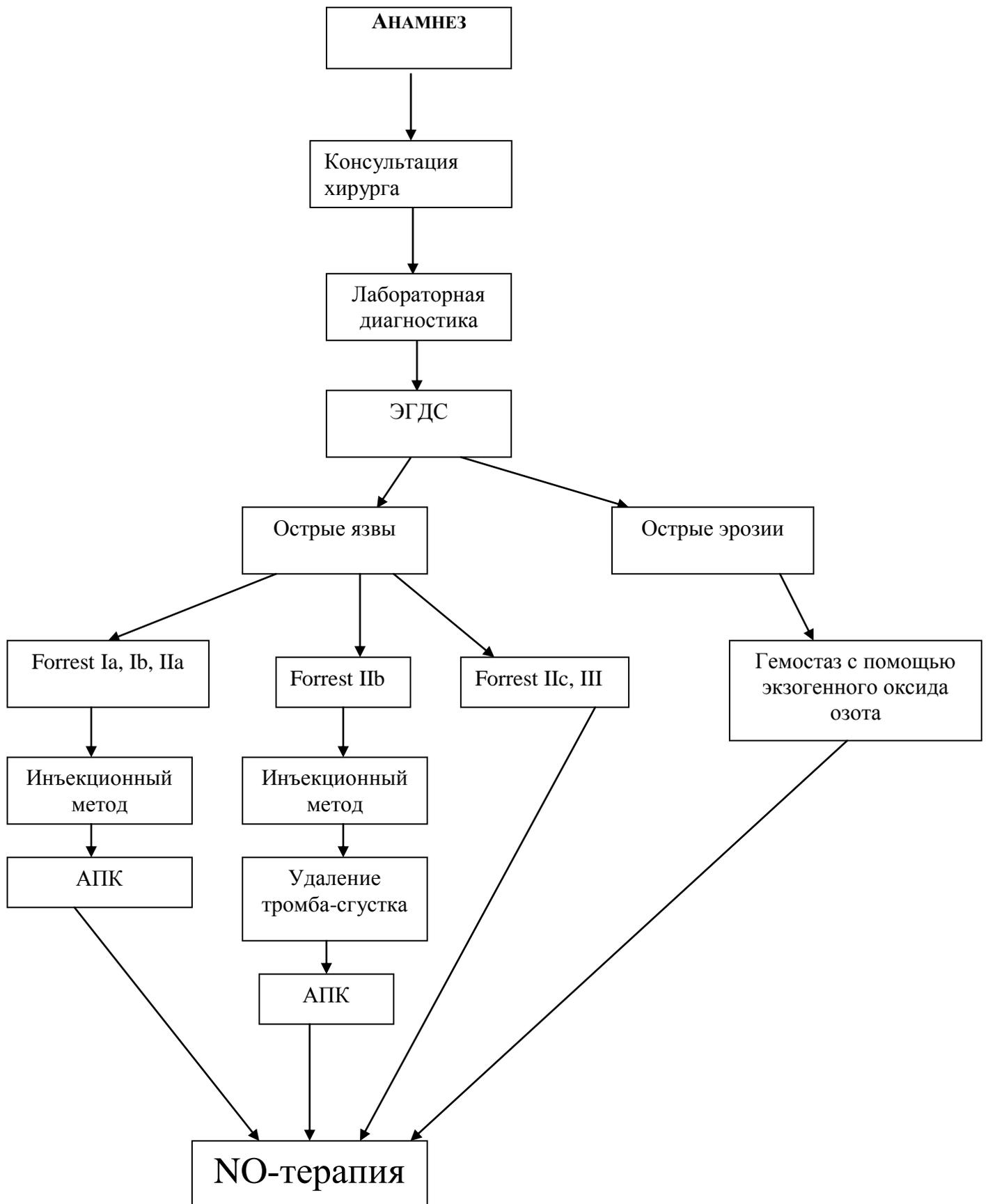
Эрозии двенадцатиперстной кишки эпителизовались за $12,0\pm 0,4$ дн., острые язвы – за $15,0\pm 0,2$ дн.

Таким образом, NO-терапия способствовала нормализации тканевого дыхания эпителиоцитов краев язвы, обменных процессов системы микроциркуляции и механизмов репаративной регенерации, т.е. заживлению язвы. Нами был выполнен анализ данных по количеству проводимых сеансов NO-терапии в зависимости от этиологии острых эрозий и язв у больных групп риска. Достоверных различий не выявлено ($p=0.95$), то есть количество сеансов NO-терапии не отличалось в трех группах больных.

Целью местного эндоскопического лечения больных с абдоминальной ишемической болезнью явились остановка кровотечения, ускорение эпителизации эрозий и язв, увеличение сроков ремиссии, подготовка больных к оперативному лечению.

Все больные АИБ были оперированы. Им выполняли трансортальную тромбэндартерэктомию, в том числе с боковой ангиопластикой заплатой; резекцию артерии с реплантацией в аорту, протезирование аутотрансплантатом; шунтирующие операции.

На основании комплексного обследования и лечения больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненных кровотечением, был составлен лечебно-диагностический алгоритм (рисунок 22).



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе выполнен анализ результатов диагностики и лечения 315 больных с желудочно-кишечным кровотечением, источником которого явились эрозии и острые язвы пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Все больные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 81 пациент пожилого и старческого возраста, вторую группу – 138 больных, перенесших тяжелые оперативные вмешательства, в третью группу вошли 96 пациентов абдоминальной ишемической болезнью.

Поставлена цель разработать программу лечения и профилактики эрозивно-язвенных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных групп риска за счет применения комбинированного эндоскопического гемостаза, медикаментозной терапии и физических методов лечения.

Разработана лечебно-диагностическая программа при желудочно-кишечном кровотечении у больных групп риска, включающая эзофагогастродуоденоскопию для установления источника и интенсивности кровотечения, проведение комбинированного эндоскопического гемостаза и терапию экзогенным оксидом азота для ускорения эпителизации острых эрозий и язв и профилактики рецидива кровотечения за счет нормализации микроциркуляции, стабилизации местных иммунных реакций, повышения гуморального иммунитета, восстановления мембранного компонента поврежденных клеток.

На основании проведенной эндогастральной лазерной доплеровской флоуметрии, электронномикроскопических, иммуногистохимических и криофрактографических исследований биопсийного материала, взятого до и после остановки кровотечения, установлены выраженные нарушения микроциркуляции слизистой желудка у больных групп риска с острыми язвами верхних отделов желудочно-кишечного тракта и получены данные о механизмах влияния оксида азота на ангиогенез, позволяющие обосновать его применение для остановки диapedезного кровотечения и профилактики его возникновения у больных групп риска.

Разработанный алгоритм лечения больных острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечением, расширяет возможность применения физических методов лечения у больных пожилого и

старческого возраста с сопутствующей соматической патологией, пациентов, перенесших тяжелые оперативные вмешательства и больных АИБ и может быть использован в практической деятельности врачей эндоскопических и хирургических отделений. Лечение не требует дорогостоящей аппаратуры и не вызывает осложнений.

Проанализированы результаты комплексного обследования и лечения больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечением, и доказано, что разработанные методы позволили добиться окончательной остановки кровотечения у 98,4% больных. У всех пациентов эпителизация острых эрозий и язв происходила в 2 раза быстрее, чем у больных, которым не включали в комплексную терапию оксид азота.

ВЫВОДЫ

1. Трудности диагностики желудочно-кишечного кровотечения у больных групп риска связаны с особенностью клинической картины эрозивно-язвенных процессов – отсутствием явных признаков кровотечения (рвота кровью, жидкостью типа «кофейной гущи», мелена) у 65,4% больных пожилого и старческого возраста, у 87,1% пациентов, перенесших оперативные вмешательства, у 78,1% больных абдоминальной ишемической болезнью.
2. У больных абдоминальной ишемической болезнью множественные эрозии и острые язвы, осложненные кровотечением, имели место при стенозе чревного ствола свыше 70%. Особенности клинического течения заболевания являлись боли в эпигастральной области, не зависящие от характера съеденной пищи, не поддающиеся медикаментозной коррекции и купирующиеся самостоятельно. Отмечено снижение внутрижелудочной кислотности, отсутствие патологической микрофлоры, включая хеликобактер пилори, замедление эвакуаторной функции желудка.
3. При кровотечении Forrest Ia, Forrest Ib, Forrest IIa и Forrest IIb комбинированный эндоскопический гемостаз, включающий инъекционный метод, аргоноплазменную коагуляцию и NO-терапию, эффективен у 98,4% больных групп риска.
4. При диапедезном кровотечении эффективной является терапия экзогенным оксидом азота, который способствует остановке кровотечения за счет образования пласта из тромбоцитов на поверхности эрозивно-язвенного дефекта у 100% больных.
5. У пациентов с желудочно-кишечным кровотечением имелись нарушения тканевого кровотока, снижение показателя микроциркуляции до $9,4 \pm 1,14$ пф.ед., значения СКО до $2,5 \pm 0,12$ пф.ед., индекса эффективности микроциркуляции ИЭМ до $0,63 \pm 0,03$ у.е., что на 52,5% ниже по сравнению с нормальными величинами. При комплексном лечении с включением оксида азота на 14-е сутки установлено приближение всех оцениваемых показателей к нормальным величинам: ПМ= $18,7 \pm 2,5$ пф.ед., СКО= $3,3 \pm 0,4$ пф.ед., ИЭМ= $1,25 \pm 0,05$ у.е. У больных, получавших только традиционную противоязвенную терапию,

- все составляющие ЛДФ-граммы приблизились к норме на 28 сутки.
6. С помощью электронной микроскопии установлено, что рельеф слизистой желудка у больных в состоянии стресса бугристый за счет сокращения гладких мышечных клеток собственной пластинки слизистой оболочки, что отображало условие шокогенной реакции. На 5-е сутки от начала NO-терапии отмечено восстановление нормального рельефа слизистой оболочки. У пациентов, не получавших в комплексной терапии оксид азота, процесс восстановления рельефа слизистой происходил в течение 14 – 20 суток.
 7. На фоне NO-терапии функциональная активность эндотелиальных клеток возрастала в 3,3 раза, что свидетельствовало о регенерации сосудов, благодаря чему улучшалась трофика окружающих тканей и ускорялись процессы репаративной регенерации. Эпителизация эрозий при эрозивном эзофагите достигалась за $5 \pm 0,3$ дн., эрозий желудка – за $6 \pm 0,5$ дн., эрозий двенадцатиперстной кишки – за $7 \pm 0,2$ дн. Эпителизация острых язв антрального отдела желудка наступала за $7 \pm 0,6$ дн., тела желудка – за $6 \pm 0,3$ дн., кардиального отдела желудка – за $5 \pm 0,3$ дн. Острые язвы луковицы двенадцатиперстной кишки эпителизировались в сроки $8 \pm 0,5$ дн. У пациентов, не получавших в комплексной терапии оксид азота, эти сроки увеличивались в 2 раза.
 8. Лечебно-диагностический алгоритм при желудочно-кишечном кровотечении у больных групп риска включает эзофагогастродуоденоскопию для установления источника и интенсивности кровотечения, проведение комбинированного эндоскопического гемостаза и терапию экзогенным оксидом азота для ускорения эпителизации острых эрозий и язв и профилактики рецидива кровотечения за счет нормализации микроциркуляции, стабилизации местных иммунных реакций и повышения гуморального иммунитета.

Практические рекомендации

- Клинические проявления желудочно-кишечного кровотечения у больных групп риска с острыми эрозиями и язвами, минимальны, в связи с этим слабость,

тахикардия, снижение гемоглобина и АД являются показанием к urgentной эзофагогастродуоденоскопии.

- При множественных эрозиях и острых язвах верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненных кровотечением, следует проводить комбинированный эндоскопический гемостаз, включающий инъекционный метод, аргоноплазменную коагуляцию и NO-терапию.
- Для остановки диapedезного кровотечения из острых эрозий и язв пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки следует выполнять инфуляцию в желудок экзогенного оксида азота от аппарата «Плазон» в течение 1 минуты с содержанием NO в газовом потоке 300 ppm. Остановка кровотечения происходит за счет создания матрицы из тромбоцитов на поверхности эрозивно-язвенного дефекта.
- Учитывая нарушения микроциркуляции, местного и гуморального иммунитета у больных групп риска в целях профилактики рецидива желудочно-кишечного кровотечения необходимо включать в комплексную терапию оксид азота от аппарата «Плазон» – 3-5 сеансов на курс лечения.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в рецензируемых научных изданиях:

1. Поваляев А.В. Влияние оксида азота на факторы ангиогенеза/Чернеховская Н.Е., Коржева И.Ю., Андреев В.Г., Поваляев А.В.//Морфологические ведомости. – 2009. - №3. – С.147-149.
2. Поваляев А.В. Влияние оксида азота на ангиогенез при эпителизации язв желудка/Чернеховская Н.Е., Быгаева М.Ю., Поваляев А.В.//Сердечно-сосудистые заболевания. Приложение. XVI ежегодная сессия науч.центра с.с.хир. им. Бакулева РАМН. М. 28 ноября-1 декабря 2010. С.134.
3. Поваляев А.В. Низкоинтенсивная лазеротерапия в комплексном лечении больных эрозивным гастродуоденитом/Чернеховская Н.Е., Быгаева М.Ю., Поваляев А.В.//Лазерная медицина. – 2011. - №2. – С.41.

4. Поваляев А.В. Оксид азота и ангиогенез/Москаленко В.И., Москаленко В.В., Поваляев А.В. //Московский хирургический журнал. – 2012. – №2. – С. 27-32.
5. Поваляев А.В. Применение монооксида азота в хирургической практике/Выренков Ю.Е., Есипов А.В., Поваляев А.В.// Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – №1. – С.33-40.
6. Поваляев А.В. Влияние оксида азота на ангиогенез/Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В.//Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – №2. – С.14-16.
7. Поваляев А.В. Влияние оксида азота на микроциркуляцию при лечении эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечений/Чернеховская Н.Е., Кудзоева А.А., Поваляев А.В. //Лазерная медицина. – 2014. – №4. – С.27-28.
8. Поваляев А.В. Комплексная диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений у больных в состоянии стресса/Коржева И.Ю., Чернеховская Н.Е., Поваляев А.В.// Паллиативная медицина и реабилитация. – 2015. – №1. – С.18-23.
9. Поваляев А.В. Этиопатогенез эрозивно-язвенных процессов в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке у больных пожилого и старческого возраста/Чернеховская Н.Е., Ляшенко Г.А., Поваляев А.В.//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №4. – С.50-54.
10. Поваляев А.В. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной области у больных с абдоминальной ишемической болезнью/Ойноткинова О.Ш., Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В.//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №10. – С.40-44.
11. Поваляев А.В. Интрагастральная озонотерапия: ближайшие и отдаленные результаты лечения гастродуоденальных язв/Чернеховская Н.Е., Волова А.В., Поваляев А.В.//Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – №3. – С.81-83.
12. Поваляев А.В. Эрозивно-язвенные желудочно-кишечные кровотечения у больных групп риска: клиника, диагностика, лечение/Чернеховская Н.Е., Дуванский В.А., Поваляев А.В.//Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова. – 2020. – №3.

Публикации в других изданиях:

13. Поваляев А.В. Лечебная эзофагогастродуоденоскопия/Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В.//М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – 176 с.
14. Поваляев А.В. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки/Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Черепянец Д.П., Поваляев А.В.//М.:МЕДпресс-информ.- 3-е изд.-2010. – 205 с.
15. Поваляев А.В.. Интрагастральная NO-терапия в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка/Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В.//XIII Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. – М. – 22-24 апреля 2009. – С. 341-343.
16. Поваляев А.В. Диагностическая и лечебная эндоскопия у больных СС сочетанной патологией легких и желудочно-кишечного тракта/Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В.//Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Тез.докл. М. - 2011. – С.206.
17. Поваляев А.В. Возможности репаративной регенерации эпителия желудка в условиях регионарной лимфатической озонотерапии/Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Быгаева М.Ю., Поваляев А.В.//Вестник лимфологии. – 2010. - №4. – С.21-27.
18. Поваляев А.В. Лазеры в эндоскопии/Гейниц А.В., Ловачева О.В., Чернеховская Н.Е., Поваляев А.В.//М.:МЕДпресс-информ. – 2011.- 142 с.
19. Поваляев А.В. Лимфатическая терапия в практической медицине/Чернеховская Н.Е., Шишло В.Г., Андреев В.Г., Поваляев А.В.//М.:МЕДпресс-информ.- 2011. – 136 с.
20. Поваляев А.В. Способ эндоскопической диагностики новообразований желудка (методическая разработка) /Чернеховская Н.Е., Вараксин М.В.. Поваляев А.В.//М.:ООО «Прима», 2011. 17 с.
21. Поваляев А.В. Патология верхних отделов пищеварительного тракта у больных ХОБЛ/Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В.//Классическая и прикладная гастроэнтерология. М., 2012.

22. Поваляев А.В. Коррекция микроциркуляции в хирургической практике/Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В.//М.:БИНОМ. - 2013. - 208 с.
23. Поваляев А.В. Способ эндоскопического лечения рубцовых стенозов пищевода у больных с эрозивно-язвенным эзофагитом/Чернеховская Н.Е., Ляшенко Г.А., Поваляев А.В.//Патент на изобретение №2594818 от 27.07.2016.
24. Поваляев А.В. Абдоминальная ишемическая болезнь: комплексная диагностика и лечение/Чернеховская Н.Е., Волова А.В., Поваляев А.В.// Учебное пособие. ФГБОУ ДПО РМАНПО. – М. – 2019. – 51 с.