

Ю.М. Гаин¹, В.Л. Денисенко², Э.И. Веремей³, В.А. Журба³

РОЛЬ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАЗВИТИИ ОБТУРАЦИОННОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ. НАПРАВЛЕНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»¹,
УЗ «Вторая Витебская областная клиническая больница»²,
УО «Витебской ордена Знак Почёта государственная академия ветеринарной медицины»³

Проведены экспериментальные исследования на 60 лабораторных животных (беспородных крысах). Использована разработанная авторами модель низкой обтурационной толстокишечной непроходимости. Проведен анализ непосредственных результатов неотложных хирургических вмешательств по поводу острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза у 45 пациентов.

Результаты гистологического исследования органов животных и данные микробиологической оценки степени микробного инфицирования различных сред позволили установить закономерности развития тяжёлого абдоминального сепсиса вследствие прогрессирования транслокации патогенной микрофлоры из дистальной части пищеварительного тракта в его проксимальные отделы, а также из просвета кишечника в брюшную полость, систему воротной и полой вены. Прерывание патологического каскада системной кишечной транслокации бактерий после устранения обтурации толстой кишки позволяет говорить о ведущей роли восстановления кишечного пассажа в комплексе лечебных мероприятий. Установлено, что малоинвазивная антеградная декомпрессия кишечника с помощью реканализации опухоли и стентирования толстой кишки в этой зоне позволяет адекватно и в короткие сроки восстановить моторно-эвакуаторную функцию пищеварительного тракта, устранить имеющиеся метаболические нарушения, добиться инволюции воспалительных изменений в кишечнике, что позволяет в более безопасных условиях выполнить радикальное хирургическое вмешательство с первичным восстановлением непрерывности пищеварительного тракта.

Ключевые слова: обтурационная толстокишечная непроходимость, патогенез, энтеральная недостаточность, бактериальная кишечная транслокация.

Ju.M. Gain, V.L. Denisenko, E.I. Veremej, V.A. Zhurba

THE ROLE OF ENTERAL INSUFFICIENCY IN DEVELOPMENT OF OBTURATIONAL COLON ILEUS. DIRECTIONS OF PATHOGENETIC CORRECTION

Experimental researches on 60 laboratory animal (not purebred rats) are spent. The model developed by authors of low obturational colon ileus is used. The analysis of direct results of urgent surgical interventions concerning sharp obturational colon ileus of tumoral genesis at 45 patients is carried out.

Results of histologic research of bodies of animals and data of a microbiological estimation of degree microbic contamination various environments have allowed to establish laws of development heavy абдоминального a sepsis owing to progressing of a translocation of pathogenic microflora from distal parts of a digestive path in it proximal departments, and also from intestines gleam in a belly cavity, system portal and hollow vein. Interruption of the pathological cascade of a system intestinal translocation of bacteria after elimination of obturation thick gut allows to speak about the leading part of restoration of an intestinal passage in a complex of medical actions. It is established, that mini-invasive antegrade decompression of intestines with the help of tumor recanalisation and colon stenting in this zone allows adequately and in short terms to restore of motor-evacuator function of a digestive path, to eliminate available metabolic infringements, to achieve involution of inflammatory changes in intestines that allows in more safe conditions to execute radical surgical intervention with primary restoration of a digestive path continuity.

Key words: obturational colon ileus, pathogenesis, enteral insufficiency, bacterial intestinal translocation.

Актуальность проблемы. Несмотря на прогрессивное развитие медицинской науки и практики, совершенствование направлений ранней диагностики неотложных хирургических заболеваний, в последние десятилетия сохраняется на высоком уровне частота экстренных операций по поводу обтурационной толстокишечной непроходимости, доминирующей причиной которой остаётся осложнённый колоректальный рак [2, 5, 12, 16]. В соответствии с оценкой ВОЗ, рак толстой кишки прочно удерживает третье место в структуре онкологической заболеваемости, при этом коли-

чество пациентов с запущенными формами заболевания достигает 70% [1, 2, 9, 10, 14, 15]. В мире ежегодно регистрируется около 600 тысяч новых случаев колоректального рака, половина из которых умирает [10, 11, 12, 13, 18]. Эта локализация рака составляет 15% от первично диагностированных опухолей всех локализаций (30% из их числа представлено раком прямой кишки) [11, 12, 15]. От колоректального рака ежегодно в мире умирает порядка 500 тыс. человек [17], около 10% смертей от всех форм онкологической патологии [12]. Эта закономерность обусловлена

тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III-IV стадия) диагностируются у 71,4% пациентов с раком ободочной кишки и у 62,4% в случае заболевания раком прямой кишки [8]. Развитые страны мира несут огромные экономические потери в связи с заболеваемостью раком толстой кишки и ростом числа осложнений [3, 13, 15].

Для разработки эффективных способов лечения обтурационной толстокишечной непроходимости общепризнанным подходом является экспериментальная оценка эффективности тех или иных лечебных технологий на конкретной модели патологического состояния. К настоящему времени предложено большое количество способов моделирования этого патологического состояния. В экспериментальной хирургии известны способы моделирования обтурационной толстокишечной непроходимости путём лапаротомии и сужения просвета толстой кишки в её дистальных отделах (нисходящая ободочная или сигмовидная кишка, ректосигмоидный отдел толстой кишки) с использованием специальных колец, полосок материи или лигатур. Недостатками этих способов являются: сложность выполнения манипуляции; длительность общей анестезии (наркоза); необходимость выполнения травматичной операции (лапаротомии) для создания модели, существенно утяжеляющей состояние животного, с дальнейшей манипуляцией на толстой кишке; невозможность формирования препятствия на уровне прямой кишки (у человека опухолевая обтурация прямой кишки – один из вероятных и частых источников низкой обтурационной непроходимости кишечника); невозможность без релапаротомии и манипуляции на толстой кишке «оборвать» патологический каскад развития болезни. В настоящее время отсутствует способ, лишённый всех перечисленных недостатков [4, 5, 6, 18].

Лечебная тактика при возникновении осложнений со стороны опухолей толстой кишки продолжает оставаться предметом оживлённой дискуссии. Отсутствует единый подход хирургов и онкологов к вопросу хирургической тактики при различных формах осложнений колоректального рака, нет общепринятой тактики к выбору методов хирургического лечения и завершения операции, что требует дальнейшего научного поиска. Создание модели острой толстокишечной непроходимости, максимально приближенной к реальным клиническим условиям, и изучение на её основе ведущих звеньев патогенеза заболевания будут способствовать развитию эффективных направлений лечения и возникновению новых технологий, повышающих эффективность комплексного лечения осложнённого колоректального рака.

Цель исследования. Разработать экспериментальную модель низкой обтурационной толстокишечной непроходимости и на её основе изучить морфологические изменения со стороны различных отделов пищеварительного тракта, оценить ряд патогенетических звеньев развития заболевания, обосновать эффективные малоинвазивные направления хирургического лечения и коррекции энтеральной недостаточности.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены на 60 белых рандомбредных крысах (30 самцах и 30 самках) в возрасте от 1 года до 2 лет массой от 300 до 320 г (в среднем $309,3 \pm 12,1$ г).

В I группе крыс (первая опытная серия, 20 животных – 10 самцов и 10 самок) под ингаляционным изофлюрановым наркозом при помощи аппарата Vet Quip накладывали

кисетный шов на сфинктер прямой кишки и фиксировали через пуговицу (путём завязывания) для предупреждения самостоятельного удаления лигатуры и облегчения устранения обтурации в определённые сроки¹.

В послеоперационном периоде за животными осуществляли динамическое наблюдение с фиксацией изменений двигательной активности, пищевого поведения, других внешних проявлений патологического процесса. На 4-е сутки животных выводили из эксперимента под наркозом путём эвтаназии, проводили морфологическое исследование внутренних органов и забор материала для гистологического и микробиологического исследования (всего взято 150 проб для исследования микрофлоры и оценки её чувствительности к антибиотикам из различных отделов брюшной полости, просвета желудка, тонкой и толстой кишки, а также из воротной и задней полой вены).

Во II группе экспериментов (вторая опытная серия, 10 животных – 5 самцов и 5 самок) под ингаляционными изофлюрановым наркозом при помощи аппарата Vet Quip накладывали компрессирующее устройство на дистальный отдел прямой кишки аналогично животным первой группы. В этой группе явления обтурации прямой кишки устраняли на 4-е сутки послеоперационного периода путём снятия кисетного шва и лёгкой дивульсии ануса.

В III группе крыс (третья опытная серия, 10 животных – 5 самцов и 5 самок) под ингаляционным изофлюрановым наркозом при помощи аппарата Vet Quip накладывали компрессирующее устройство на дистальный отдел прямой кишки аналогично животным первой группы. Животным этой группы устраняли явления обтурации прямой кишки на 4-е сутки послеоперационного периода путём снятия кисетного шва и лёгкой дивульсии ануса. Всем животным III группы после восстановления проходимости пищеварительного тракта дополнительно подкожно в разные места тела вводили: пентоксифиллин 0,01%-ный раствор – 1 мл (для этого разводили в соответствующей пропорции 0,2%, 0,08%- или 2%-ный стандартный раствор), диавитол (0,2 мл, разведённого в 1 мл физиологического раствора поваренной соли), эмоксипин в дозе 1 мг на животное (разводили соответствующим образом ампулу 3%-ного раствора, содержащего 30 мг/мл), цитофлавин 1 мл раствора. В желудок одноразовым шприцом вводили: 1 мл рыбьего жира (из капсулы), бактолакт (1/5 дозы в 1 мл физиологического раствора поваренной соли). На 4-е сутки крыс III группы выводили из эксперимента и проводили забор материала для гистологического и микробиологического исследования.

В IV группе экспериментов (контрольная серия, 10 животных) под ингаляционными изофлюрановым наркозом при помощи аппарата Vet Quip накладывали компрессирующее устройство на дистальный отдел прямой кишки аналогично животным первой и второй групп. В послеоперационном периоде за животными осуществляли динамическое наблюдение с фиксацией изменений двигательной активности, пищевого поведения, других внешних проявлений патологического процесса, отмечали сроки гибели животных, после чего осуществляли их вскрытие с морфологическим исследованием внутренних органов (при этом проведена множительная оценка функции выживания по Каплан-Мейеру).

¹ Патент на изобретение № 17437 «Способ моделирования низкой обтурационной толстокишечной непроходимости у лабораторного животного в эксперименте», выдан Национальным центром интеллектуальной собственности 07.05.2013 г., приоритет 05.01.2011 г.; авт.: Ю.М. Гайн [и др.].

Крысы V группы (фоновая серия, 10 животных) никакому вмешательству не подвергались, содержались в обычных условиях вивария. Морфологические изменения органов и тканей, а также данные микробиологического исследования сред взяты в качестве показателей нормы.

На кафедре микробиологии и вирусологии Витебской академии ветеринарной медицины и клиники кафедры общей, частной и оперативной хирургии, проведены исследования видового состава микрофлоры из различных отделов пищеварительного тракта (толстая, тонкая кишка, желудок), брюшной полости, воротной вены и задней полой вены у интактных белых крыс и животных после моделирования у них низкой обтурационной толстокишечной непроходимости по авторской методике. При этом проводили идентификацию микрофлоры брюшной полости с оценкой их чувствительности и устойчивости к антибиотикам. Окраску культур проводили по Граму, Михину и Ольту (на наличие капсул). Осуществляли количественную оценку содержания микроорганизмов в различных средах организма с использованием секторного метода J.C. Gould (1965) в модификации Ю.М. Фельдмана с соавторами (1984) [8].

При проведении экспериментов всех животных содержали на стандартном рационе вивария. Все исследования проводили в полном соответствии с современными принципами биоэтики, в том числе, «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» Этического кодекса СММНО (1985), «Европейской конвенцией по защите прав позвоночных животных, используемых в эксперименте и для других научных целей» (№ 123, принятой в г. Страсбурге 18 марта 1986 г.), «Всемирной декларацией прав животных» («Universal Declaration of Animal Rights», принятой Международной Лигой Прав Животных 23 сентября 1977 года в Лондоне и объявленной 15 октября 1978 года в штабе ЮНЕСКО в г. Париже), а также Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях.

Для оценки морфологических изменений кишечной стенки, участки тонкой и толстой кишки экспериментальных животных, резецированные участки толстой кишки после хирургических вмешательств в клинике, участки кишечника и фрагменты внутренних органов умерших фиксировали в формалине, промывали, проводили в спиртах возрастающей концентрации, заключали в парафин. Из парафиновых блоков делали срезы толщиной 3-4 мкм, последние депарафинизировали ксилолом, окрашивали гематоксилином и эозином, заключали под покровное стекло с помощью балъзама. На светооптическом уровне при изучении гистологических препаратов с помощью микроскопа фирмы «Zeiss» (увеличение $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 300$ и $\times 400$) проводили анализ морфологических изменений.

Проведен анализ непосредственных результатов неотложных хирургических вмешательств по поводу острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза у 45 пациентов в 2011-2012 гг. 14 пациентами этой группы (I группа, 31%) на первом этапе лечения проведена реканализация опухоли с помощью стентирования, затем, после ликвидации явлений энтеральной недостаточности и клинико-метаболической компенсации, произведена радикальная операция (резекция толстой кишки с опухолью и восстановление непрерывности пищеварительного тракта путём формирования первичного межкишечного соустья). При этом у 8 из них (57%) после малоинвазивной реканализации области опухоле-

вого стеноза левой половины толстой кишки назначали цитопротективный лекарственный комплекс в виде двух компонентов – парентерального и энтерального. Парентеральный компонент цитопротективного лекарственного комплекса включал ежедневное внутривенное введение 5 мл 1%-ного раствора эмоксипина, 40 мл диавитола, 5 мл 2%-ного раствора пентоксифиллина и 10 мл раствора цитофлавина (при отсутствии цитофлавина возможно внутривенное введение другого препарата янтарной кислоты - 400 мл 1,5%-ного раствора реамберина). Энтеральный компонент цитопротективного лекарственного комплекса включал трёхкратный ежедневный пероральный приём 2 капсул рыбьего жира (500 мг/капс.) и 5 доз бактолакта (лиофилизированной культуры живых клеток молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* шт. 95/25). Цитопротективный комплекс вводили в течение 3-4 суток (вплоть до выполнения радикального вмешательства по поводу колоректального рака с первичным восстановлением непрерывности пищеварительного тракта). Его введение продолжали в течение 3-4 суток в раннем послеоперационном периоде.

31 пациент (II группа) оперирован по неотложным показаниям с резекцией толстой кишки с опухолью и формированием проксимальной колостомы (80,6%) или первичным формированием проксимальной колостомы в качестве окончательного и промежуточного этапа лечения (19,4%).

При этом во всех случаях резекции толстой кишки, а также в случаях неблагоприятных исходов лечения, проводилось гистологическое исследование различных участков пищеварительного тракта.

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica» (Version 6-Index, StatSoft Inc., США). Для выявления достоверных различий использовали непараметрический U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Для сравнения достоверности изменения частот бинарного признака в двух независимых группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты и обсуждение

Начиная в первые суток наблюдения за животными, поведенческая реакция их после моделирования заболевания прогрессивно изменялась. В первые двое суток в основных и контрольной группах крысы выпивали $98,6 \pm 9,16$ мл воды в сутки с нарастанием объёма выпиваемой жидкости на 3-е сутки до $152,3 \pm 13,4$ мл (к этому сроку они съедали только $15,3 \pm 3,22$ г зерна). В первые трое суток в I-IV группах отмечалось постепенное снижение физической активности животных. На третьи сутки крысы стали менее активными, шерсть приобрела взъерошенный характер, употребление воды увеличилось. На четвёртые сутки в I-IV экспериментальных группах животы крыс заметно увеличились в размерах, животные стали малоподвижные, агрессивные, употребление воды уменьшилось до $30,0 \pm 5,47$ мл ($p < 0,05$). До этого срока (через 74 часа после моделирования патологического процесса) пала одна крыса (из II группы). На аутопсии у неё выявлен распространённый фибринозно-гнойный перитонит, признаки сепсиса и полиорганной недостаточности.

У животных I группы на 4-е сутки после моделирования заболевания развился распространённый перитонит на фоне выраженной обтурационной толстокишечной непроходимости с явлениями сепсиса и полиорганной недостаточности. У 5 животных (25%) при этом отмечались множественные перфорации тонкой и толстой кишки с по-

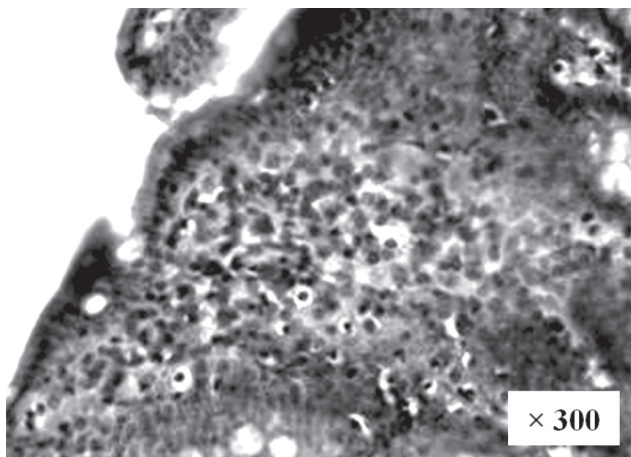


Рисунок 1 – Полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация слизистой толстой кишки лабораторного животного на 4-е сутки после моделирования толстокишечной непроходимости. Окр. гематоксилином и эозином

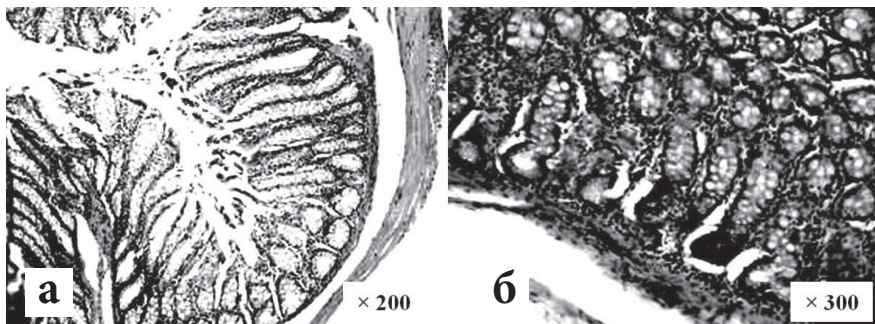


Рисунок 2 – Гистологические изменения со стороны прямой кишки лабораторных животных (окр. гематоксилином и эозином); а) слушивание эпителия; б) эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Окр. гематоксилином и эозином.

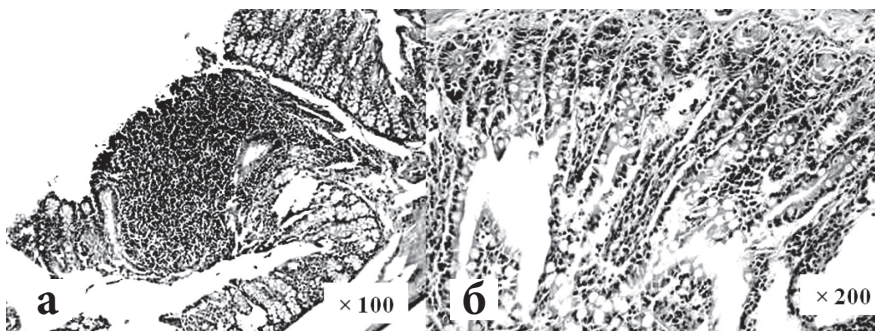


Рисунок 3 – Изменения в кишечнике: а – ободочная кишка (обширное диффузное поле лимфоидной ткани в собственной пластинке, бокаловидные клетки в состоянии гиперсекреции); б – тощая кишка (гиперсекреция слизи бокаловидными клетками). Окр. гематоксилином и эозином

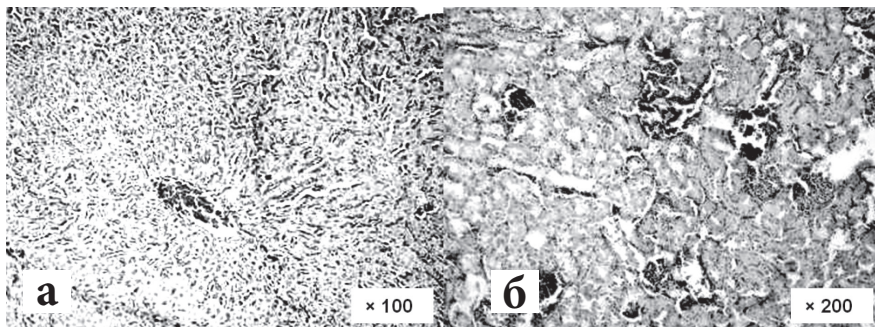


Рисунок 4 – Гистологические изменения в печени (а – острая венозная гиперемия центральной вены и синусоидные капилляры переполнены кровью, печеночные балки сдавлены; гепатоциты в состоянии зернистой дистрофии) и почках (б – острая венозная гиперемия – сосуды переполнены кровью; эпителий почечных канальцев в состоянии зернистой и вакуольной дистрофии; гиперемия клубочков). Окр. гематоксилином и эозином

ступлением содержимого в свободную брюшную полость. Микроскопически во внутренних органах отмечались выраженные дистрофические, некротические и воспалительные изменения, а также изменения со стороны сосудов, характерные для септического шока.

После того, как животным II группы на 4-е сутки снимали кيسетные швы, у всех у них отмечено постепенное разрешение признаков непроходимости с восстановлением пассажа кишечного содержимого и нормализацией общего состояния. Через 1-1,5 суток после устранения обтурации кишки отмечено уменьшение живота в размерах, животные имели обильный стул, зарегистрировано восстановление физической и пищевой активности. В этой группе отмечена гибель одной крысы (на 5-е сутки) (10%), при аутопсии которой отмечены проявления неразрешившегося распространённого перитонита.

У животных III группы после устранения у них явлений обтурации путём снятия кисетного шва и проведенного лечения [пентоксифиллин, диавитол, цитофлавин, эмоксипин, рыбий жир, бактолакт] отмечено постепенное восстановление общего состояния через 3-е суток после лапаротомии, отмечено уменьшение живота в размерах, животные имели обильный стул, зарегистрировано восстановление физической и пищевой активности.

Все животные IV группы погибли на 5-6-е сутки послеоперационного периода от тяжёлого распространённого фибринозно-гнойного перитонита на фоне выраженной обтурационной толстокишечной непроходимости с явлениями тяжёлого абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности. У 5 животных (50%) при этом отмечали множественные точечные перфорации тонкой и толстой кишки с поступлением содержимого в брюшную полость. Микроскопически во внутренних органах выявляли выраженные дистрофические, некротические и воспалительные изменения, а также расстройства кровообращения, характерные для септического шока.

Таким образом, наиболее оптимальным сроком принятия решения при разработанном варианте моделирования непроходимости толстой кишки (в том числе, и для выполнения планируемых лечебных мероприятий) являются 4-е сутки после наложения обтурирующего устройства на прямую кишку. Именно в этом сроке у животных отмечаются все клинико-морфологические признаки тяжёлой непроходимости кишечника с признаками развивающегося (развившегося) абдоминального сепсиса. Данное положение подтвердили морфологические исследования внутренних органов животных I группы,

выведенных из эксперимента через 4 суток после моделирования патологического процесса.

К этому сроку печень всех животных была резко увеличена в размерах (мускатной окраски), а в брюшной полости содержался серозный, серозно-геморрагический или серозно-фибринозный экссудат. Гистологически в толстой кишке определяли выраженную воспалительную инфильтрацию всех слоёв (больше всего выраженную в собственном слое слизистой), представленную преимущественно мононуклеарами (с примесью сегментоядерных нейтрофилов), с выраженной десквамацией эпителия (рис. 1-2).

При этом в ободочной кишке отмечены обширные поля лимфоидной ткани в собственной пластинке слизистой с пребыванием бокаловидных клеток в состоянии гиперсекреции (рис. 2). Гиперсекреция слизи бокаловидными клетками выявлена также и в тощей кишке (рис. 3).

В печени при гистологическом исследовании отмечены выраженные дистрофические изменения со стороны гепатоцитов, с десквамацией, некробиотическими изменениями слизистой протоковой системы и воспалительной инфильтрацией паренхимы и острой венозной гиперемии, что соответствует острому гепатиту (рис. 4а). В почках установлены выраженное полнокровие мозгового вещества, дистрофия и некроз эпителия канальцев, острое венозное полнокровие. Установлено, что эпителий почечных канальцев находится в состоянии зернистой и вакуольной дистрофии, а клубочки переполнены кровью (рис. 4б).

В сердце отмечено набухание мышечных волокон с повышенным кровенаполнением миокарда (дилатации, сладжи, стазы) (рис. 5).

Результаты микробиологического исследования представлены в таблице 1. Как видно из результатов исследо-

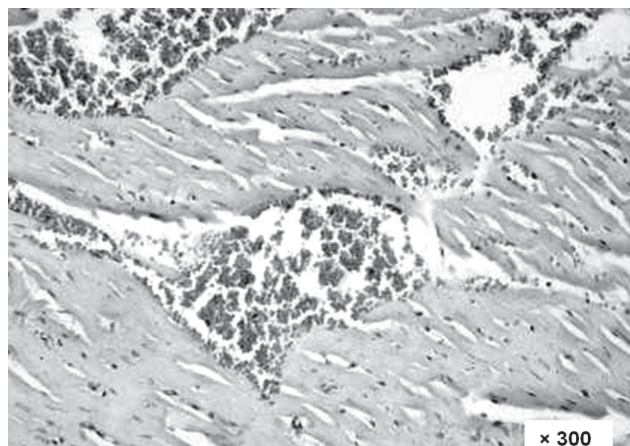


Рисунок 5 – Гистологические изменения миокарда при обтурационной толстокишечной непроходимости. Окр. гематоксилином и эозином

вания, нормальный биоценоз пищеварительного тракта белых крыс был представлен преимущественно аэробной (факультативно-анаэробной) микрофлорой с увеличением её содержания в дистальном направлении (по направлению от желудка к толстой кишке). Кровеносное русло портальной системы и системы полых вен в норме свободно от микроорганизмов во всех наблюдениях.

Картина микробного пейзажа и количественное содержание микроорганизмов существенно изменялось на 4-е сутки после моделирования обтурационной толстокишечной непроходимости. Практически по всем выявленным популяциям микробов зарегистрирована проксимальная колонизация патогенами пищеварительного тракта (вертикальная транслокация микроорганизмов). При этом отмечен достоверный рост содержания микробов во всех отделах

Таблица 1 – Количество колониеобразующих единиц (КОЕ) микробов в 1 мл культуры различных отделов пищеварительного тракта, портальной и кавальной венозной систем у животных контрольной группы и при моделировании обтурационной кишечной непроходимости (4-е сутки после создания патологического процесса)

Вид микроорганизма	Группы сравнения	Количество КОЕ в 1 мл				
		желудок	тонкая кишка	толстая кишка	воротная вена	задняя полая вена
E. coli	здоровые животные (n=10)	$1,86 \cdot 10^4 \pm 0,47 \cdot 10^4$	$6,0 \cdot 10^4 \pm 0,48 \cdot 10^4$	$1,52 \cdot 10^5 \pm 0,55 \cdot 10^5$	0	0
	с непроходимостью (n=10)	$5,42 \cdot 10^5 \pm 0,55 \cdot 10^5 *$	$7,46 \cdot 10^5 \pm 3,01 \cdot 10^5 *$	$1,51 \cdot 10^6 \pm 0,27 \cdot 10^6 *$	$3,94 \cdot 10^5 \pm 2,24 \cdot 10^5$	$6,2 \cdot 10^4 \pm 5,0 \cdot 10^4$
Bacillus spp.	здоровые (n=10)	$1,28 \cdot 10^4 \pm 0,17 \cdot 10^4$	$2,76 \cdot 10^4 \pm 0,42 \cdot 10^4$	$2,82 \cdot 10^5 \pm 1,29 \cdot 10^5$	0	0
	с непроходимостью (n=10)	$1,84 \cdot 10^5 \pm 0,34 \cdot 10^5$	$2,0 \cdot 10^5 \pm 0,15 \cdot 10^5 *$	$2,92 \cdot 10^6 \pm 0,76 \cdot 10^6 *$	$7,2 \cdot 10^4 \pm 3,6 \cdot 10^4$	0
Peptostreptococcus spp.	здоровые (n=10)	0	0	0	0	0
	с непроходимостью (n=10)	0	$0,15 \cdot 10^5 \pm 0,07 \cdot 10^5$	$0,96 \cdot 10^6 \pm 0,01 \cdot 10^6$	$0,24 \cdot 10^5 \pm 0,02 \cdot 10^5$	$1,22 \cdot 10^4 \pm 0,08 \cdot 10^4$
Enterococcus spp.	здоровые (n=10)	$0,81 \cdot 10^2 \pm 0,03 \cdot 10^2$	$4,37 \cdot 10^5 \pm 1,12 \cdot 10^5$	$7,67 \cdot 10^5 \pm 2,44 \cdot 10^5$	0	0
	с непроходимостью (n=10)	$4,2 \cdot 10^3 \pm 1,32 \cdot 10^3 *$	$1,55 \cdot 10^6 \pm 0,22 \cdot 10^6 *$	$5,44 \cdot 10^6 \pm 1,14 \cdot 10^6$	$5,7 \cdot 10^5 \pm 2,78 \cdot 10^5$	$0,85 \cdot 10^3 \pm 0,43 \cdot 10^3$
Дрожжеподобные грибы	здоровые (n=10)	$0,69 \cdot 10^2 \pm 0,14 \cdot 10^2$	$1,55 \cdot 10^3 \pm 0,14 \cdot 10^3$	$0,81 \cdot 10^4 \pm 0,03 \cdot 10^4$	0	0
	с непроходимостью (n=10)	$2,73 \cdot 10^3 \pm 1,11 \cdot 10^3 *$	$2,77 \cdot 10^4 \pm 0,76 \cdot 10^4 *$	$1,22 \cdot 10^5 \pm 0,44 \cdot 10^5 *$	$1,78 \cdot 10^3 \pm 1,04 \cdot 10^3$	$0,55 \cdot 10^2 \pm 0,12 \cdot 10^2$

* различия достоверны по сравнению с аналогичной зоной группы сравнения при $p < 0,05$.

пищеварительного тракта. Так, по уровню *E. coli* содержание микробов в желудке животного после моделирования непроходимости кишечника ($5,42 \cdot 10^5 \pm 0,55 \cdot 10^5$ КОЕ/мл) было выше, чем в толстой кишке интактного животного ($1,52 \cdot 10^5 \pm 0,55 \cdot 10^5$ КОЕ/мл; $p < 0,05$). Такие же закономерности отмечены по дрожжевым грибкам, энтерококкам и бациллам. Если в норме в просвете ЖКТ *Peptostreptococcus spp.* не выявлялись, то при развитии обтурационной толстокишечной непроходимости эти анаэробные микроорганизмы высевались в концентрации $0,15 \cdot 10^5 \pm 0,07 \cdot 10^5$ КОЕ/мл (в тонкой кишке) и $5,44 \cdot 10^6 \pm 1,14 \cdot 10^6$ КОЕ/мл (в толстой кишке).

В посевах из брюшной полости при моделировании непроходимости кишечника обнаружены энтеробактерии, энтерококки, бациллы и дрожжевые грибы в концентрации $1,22 \cdot 10^5 \pm 0,43 \cdot 10^5 \dots 2,45 \cdot 10^6 \pm 1,02 \cdot 10^6$ КОЕ/мл, свидетельствуя о проницаемости кишечной стенки для микроорганизмов в условиях толстокишечной обтурации (горизонтальная бактериальная транслокация). Значительная микробная контаминация сопровождалась клиническими и морфологическими признаками гнойного, гнойно-фибринозного и серозно-фибринозного перитонита, наблюдавшегося у всех животных на 4-е сутки после моделирования илеуса.

К 4-м суткам после моделирования толстокишечной непроходимости все микроорганизмы, выявляемые в просвете пищеварительного тракта и брюшной полости, высеяны из просвета воротной вены (в концентрации от $1,78 \cdot 10^3 \pm 1,04 \cdot 10^3$ КОЕ/мл - для дрожжевых грибков до $5,7 \cdot 10^5 \pm 2,78 \cdot 10^5$ КОЕ/мл - для энтерококков). В несколько меньшей концентрации эти микробы высеяны из системы полой вены, свидетельствуя о генерализации микробного процесса с инвазией системного кровотока. Учитывая видовой состав и количественные соотношения микроорганизмов, идентифицированных в системном кровотоке, следует думать о венозном механизме микробной экспрессии. При этом барьерная функция печени (ввиду наличия в ней описанных выше морфологических изменений) быстро нарушается с «прорывом» микроорганизмов из портальной крови в системный кровоток и развитием системной бактериемии. Данный феномен подтверждает концепцию комплексной бактериальной кишечной транслокации при обтурационном толстокишечном илеусе, как ведущего механизма его патогенеза (в плане развития и прогрессирования перитонита и сепсиса). Не исключается в данной ситуации и лимфогенный путь микробной экспрессии в системный кровоток через систему грудного лимфатического протока.

Прерывание «патологического каскада» системной кишечной транслокации бактерий после устранения обтурации кишечника (у животных II экспериментальной группы) позволяет говорить о ведущей роли восстановления кишечного пассажа в комплексе лечебных мероприятий. Это может являться основой для разработки малоинвазивных направлений патогенетически обоснованного хирургического лечения больных с обтурационной толстокишечной непроходимостью (в т.ч. пациентов со стенозирующим раком толстой кишки).

В клинических условиях после хирургических вмешательств по поводу острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза в умерло 2 пациента (4,4%). Все пациенты были из II группы наблюдения. В I группе все пациенты выписаны с выздоровлением (осложнений в послеоперационном периоде отмечено не было). У всех погибших отмечены признаки неразрешившегося распространённого перитонита с явлениями абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности.

При гистологическом исследовании тонкой кишки умерших выявлены выраженные отёк перимизия, подслизистого слоя и десквамация эпителия крипт. В серозной оболочке отмечена воспалительная инфильтрация с примесью сегментоядерных элементов на всём протяжении тонкой кишки (последняя максимально была выражена в терминальных отделах подвздошной кишки). Выраженный воспалительный процесс с полиморфно-ядерно-клеточной инфильтрацией отмечен и в серозной оболочке тонкой кишки.

У пациентов с раком левой половины толстой кишки, которых экстренно оперировали на фоне острой кишечной непроходимости, при гистологическом исследовании операционного материала в 15 (33%) случаев выявлена высокодифференцированная аденокарцинома, в 21 (47%) случаев - умеренно дифференцированная аденокарцинома и в 9 (20%) случаев - низкодифференцированная аденокарцинома. У пациентов, оперированных на фоне острой кишечной непроходимости, в слизистом и подслизистом слоях приводящей петли вблизи опухоли и по краю резекции (6-10 см от проксимального края опухоли) в 27 (87%) случаев отмечалась выраженная воспалительная инфильтрация (преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками с примесью сегментоядерных лейкоцитов) [рис. 6], в 3 (10%) случаев наблюдалась умеренная, и только в 1 (3%) случае - слабая воспалительная инфильтрация. Выявлены дистрофические и некробио-

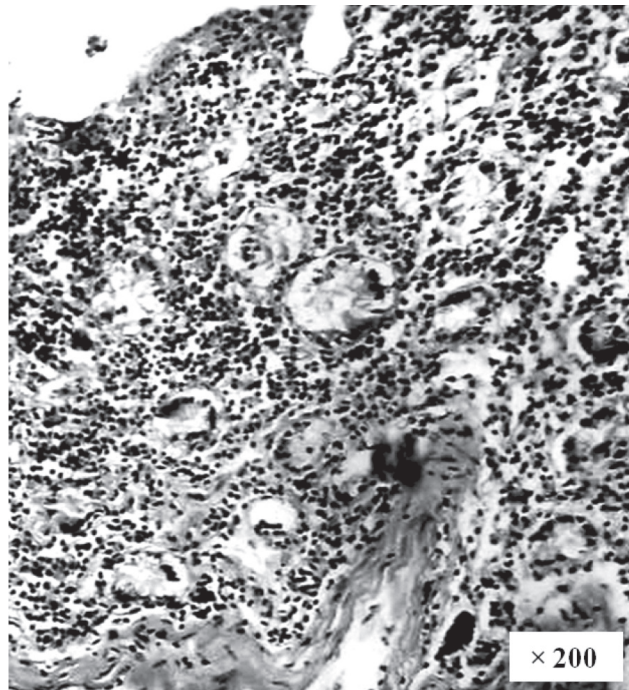


Рисунок 6 - Выраженная воспалительная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками с примесью сегментоядерных лейкоцитов (в зоне проксимальной границы резекции опухоли сигмовидной кишки, 10 см от верхней границы опухоли) у пациента, оперированного по поводу стенозирующего рака левой половины толстой кишки на фоне острой толстокишечной непроходимости. Окр. гематоксилином и эозином

тические изменения слизистой, признаки расстройства кровообращения (в виде артериального полнокровия, стазов, микротромбозов интрамуральных сосудов).

У пациентов, которым произведена реканализация опухоли с установкой саморасширяющегося стента и купированием явлений острой кишечной непроходимости

сти, после чего им выполнена радикальная операция, в проксимальном крае резекции кишки в 6 (43%) случаях отмечена незначительная лимфоплазмочитарная инфильтрация слизистого и подслизистого слоёв со слабо выраженными дистрофическими изменениями и артериальным полнокровием этих участков кишечной стенки (в 8 наблюдениях или 57% случаев признаки воспаления, сосудистая реакция и признаки дегенерации кишечной стенки в зоне резекции отсутствовали). При этом клинически у пациентов с введением разработанного цитопротективного лекарственного комплекса отмечено более лёгкое течение послеоперационного периода с ранним купированием болевого синдрома, восстановлением моторно-эвакуаторной функции кишечника, отсутствием ранних послеоперационных осложнений.

Выводы

1. Для экспериментальной хирургии предложена модель низкой обтурационной толстокишечной непроходимости, создаваемая без вскрытия брюшной полости с высокой степенью воспроизводимости патологического процесса. Созданная модель максимально приближена к реальным условиям, с которыми сталкиваются клиницисты, оказывающие помощь пациентам с низкой обтурационной толстокишечной непроходимостью раковой этиологии. Она позволяет максимально достоверно воспроизвести не только непроходимость кишечника, но и моделировать в этих условиях признаки тяжёлого абдоминального сепсиса.

2. Данные гистологического исследования различных участков пищеварительного тракта в эксперименте и клинике подтверждают сведения, указывающие на повышенный риск формирования первичных анастомозов на толстой кишке в условиях ургентной операции по поводу острой обтурационной толстокишечной непроходимости. Они определяют возможность выполнения радикальной операции с наложением первичного анастомоза с меньшим риском развития несостоятельности швов анастомоза у пациентов, которым произведена реканализация стенозирующей опухоли и купирование острой кишечной непроходимости.

3. Малоинвазивные манипуляции по снятию компрессирующего устройства и восстановлению проходимости прямой кишки в эксперименте позволяют моделировать используемые в клинических условиях эндоскопические способы реканализации опухолевого сужения с малоинвазивными внутрикишечными манипуляциями и применением лазерных, ультразвуковых, плазменных систем и электрорезекционной техники. Они демонстрируют, что у пациентов с раком левой половины толстой кишки, осложнённого кишечной непроходимостью, после реканализации стенозирующей опухоли левой половины толстой кишки путем расширения просвета с помощью саморасширяющегося стента можно выполнить радикальную операцию с наложением первичного анастомоза.

4. Назначение после малоинвазивной реканализации опухолевого стеноза разработанного цитопротективного лекарственного комплекса позволяет повысить эффективность ликвидации признаков энтеральной недостаточности, восстановления барьерной функции пищеварительного тракта и внутристеночной кишечной гемодиализации, обеспечить благоприятные условия для выполнения через короткий промежуток времени радикальной операции с первичным восстановлением непрерывности пищеварительного тракта.

Литература

1. Аксель, Е.М. Колоректальный рак (заболеваемость, смертность, социально-экономический ущерб) / Е.М. Ак-

сель, Н.М. Барулина // Рос. онкологический журнал. – 1999. – № 6. – С.40-46.

2. Колоректальный рак. Выбор хирургического лечения при толстокишечной непроходимости / М.Д. Ханевич [и др.]. – СПб.: Аграф+, 2008. – 136 с.

3. Кохнюк, В.Т. Колоректальный рак / В.Т. Кохнюк. – Минск: Харвест, 2005. – 384 с.

4. Мустафина, А.Р. Морфофункциональное состояние ободочной кишки и толстокишечных анастомозов при обтурационной кишечной непроходимости и её коррекции (анатомио-экспериментальное исследование) / А.Р. Мустафина: 14.00.02; дис. ... д-ра мед. наук. – Алматы: Казахск. нац. мед. ун-т им. С.Д. Асфендиярова, 2010. – 289 с.

5. Сурлевич, И.Е. Выбор метода хирургического лечения при острой толстокишечной непроходимости / И.Е. Сурлевич: 14.00.27; дис. ... канд. мед. наук. – Бишкек: Рос. Слав. ун-т им. Б.Н. Ельцина на базе науч. Центра реконструкт.-восстан. хирургии МЗ КР, 2008. – 160 с.

6. Уголев, А.М. Энтеринная (кишечная гормональная) система / А.М. Уголев. -Л.: Наука, 1978. – С.315.

7. Фельдман, Ю.М. Количественное определение бактерий в клиническом материале / Ю.М. Фельдман, Л.Г. Маханева, А.В. Шапиро, В.Д. Кузьменко // Лаб. дело. – 1984. – N 10. – С.616-619.

8. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed. / S.B. Edge [et al.]. (Eds). – New York: Springer, 2010. – 143 p.

9. Cash, B.D. Colorectal Cancer. Screening and Computerized Tomographic Colonography. A Comprehensive Overview / B.D. Cash. – New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer Science+Business Media, 2013. – 195 p.

10. Colorectal Cancer. Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis // A. Alnabulsi [et al.]; Edited by M.A. Hayat. - New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer Science + Business Media, 2009. – Vol. 4. – 503 p.

11. Colorectal Cancer: Evidence-Based Chemotherapy Strategies/ S.A. Alberse [et al.]; Edited by L.B. Saltz. - Totowa, New Jersey: Humanapress, 2007. - 292 p.

12. Colorectal Cancer. Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis // A. Alnabulsi [et al.]; Edited by M.A. Hayat. – New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer Science+Business Media, 2009. – Vol. 4. – 503 p.

13. Dunlop, M. Colorectal cancer / M. Dunlop // Br. Med. J. – 1997. – Vol. 314. – P.1882-1885.

14. Ehrenpreis, E.D. Anal and Rectal Diseases. A Concise Manual / E.D. Ehrenpreis, S. Avital, M. Singer. – New York, Dordrecht, Heidelberg, London: Springer, 2012. – 277 p.

15. Liang, L The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing colorectal surgery: an update of meta-analysis of randomized controlled trials / L. Liang, S. Yong-fang, Z. Yan-bing // Int. J. Colorectal Dis. – 2012. – Vol. 27. – P.1549-1554.

16. Related Prospective evaluation of laparoscopic surgery for rectosigmoidal and rectal carcinoma / S. Yamamoto [et al.] // Dis.- Colon Rectum. – 2002. – Vol. 45, № 12. – P.1648-1654.

17. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer / W.E. Longo [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 2000. – Vol.43. – P.83-91.

18. Wood, W.C. Anatomic Basis of Tumor Surgery / W.C. Wood, C.A. Staley, J. E. Skandalakis. – Verlag, Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. – 851 p.

Поступила 5.06.2013 г.