

ВИНОГРАДОВ
Юрий Михайлович

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПУТЕЙ ПРОГНОЗА,
ПРОФИЛАКТИКИ И УСТРАНЕНИЯ ОСТРЫХ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ
ПОРАЖЕНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
У ТЯЖЕЛОБОЖЖЕННЫХ**

14.01.17 - хирургия
14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук Эргашев Олег Николаевич
доктор медицинских наук профессор Зиновьев Евгений Владимирович

Официальные оппоненты:

Кабанов Максим Юрьевич – доктор медицинских наук профессор, начальник Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн»

Войцицкий Анатолий Николаевич – доктор медицинских наук профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

Защита состоится «__» _____ 2015 года в ____ часов на заседании диссертационного совета по защите Д 208.090.05 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8) и на сайте www.spb-gmu.ru

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

М.О. Мясникова

Актуальность темы исследования. Частота возникновения острых эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных колеблется от 24 до 90% (Гельфанд Б.Р., 2004; Кадыров Р.Н., 2006; Маев И.В. и соавт., 2010; Анищенко Л.Г. и соавт., 2011). Острые эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ в 20-25% осложняются кровотечениями (Кубышкин В.А. и соавт., 2004; Курыгин А.А. и соавт., 2004; Жерлов Г.К. и соавт., 2006; Багненко С.Ф. и соавт., 2009; Камиллов У.Р. и соавт., 2011). Летальность от желудочно-кишечных кровотечений у больных с тяжелой ожоговой травмой превышает 38% и может достигать 80% (Скрябин О.Н. и соавт., 1995; Ермолов А.С. и соавт., 2012).

Прогнозирование развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных путём изучения факторов риска, способствующих их развитию, имеет важное практическое медико-социальное значение, направленное на снижение летальности при данной патологии (Шубладзе Д.К., 2010; Joyn G., 2004). Создание прогностических вариантов развития гастродуоденальных кровотечений при ожоговой болезни может способствовать их ранней профилактике и своевременной диагностике (Шубладзе Д.К., 2010; Garnett W.R., 2003).

В настоящее время методом выбора при лечении кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ожогах считается консервативный, так как хирургические вмешательства на органах брюшной полости значительно ухудшают и без того тяжелое состояние таких пострадавших, увеличивая послеоперационную летальность (Ермолов А.С. и соавт., 2004; Garnett W.R., 2003). Что касается оптимального объема хирургического вмешательства при лечении острых эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных, то единой общепризнанной точки зрения на этот счет пока не выработано (Багненко С.Ф. и соавт., 2009).

Единых взглядов исследователей по вопросам патогенетического обоснования путей прогноза, профилактики и устранения острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных в настоящее время нет, что послужило поводом для настоящего исследования. Практическое решение этих задач актуально для практического здравоохранения и медицинской науки.

Степень разработанности темы исследования. Существует множество данных о закономерностях развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных, которые представлены во многих публикациях, но это, в свою очередь, свидетельствует об отсутствии единой точки зрения на лечение таких пострадавших. Острые эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и их осложнения в большинстве случаев диагностируются с опозданием, а их клинические признаки маскируются тяжестью ожоговой травмы (Гаврищук Я.В. и соавт., 2007; Ефименко Н.В. и соавт., 2009; Анищенко Л.Г. и соавт., 2011). Предложенные и известные схемы терапии острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов

желудочно-кишечного тракта можно признать скорее симптоматическими, не несущими патогенетической направленности.

Существует ряд научно-исследовательских работ, проведенных отечественными и зарубежными учеными, по прогнозированию различных патологических процессов, протекающих в организме человека, однако единой шкалы оценки вероятности развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных не разработано. Учитывая данный факт, не вызывает сомнения необходимость создания системы раннего математического прогнозирования развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных, на основании которой можно было разработать алгоритм оказания медицинской помощи таким пострадавшим.

Цель исследования: улучшить результаты лечения и профилактики острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой за счет использования математического прогнозирования, ранней патогенетической терапии и миниинвазивных хирургических вмешательств.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту и факторы возникновения острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных.

2. Проанализировать эффективность традиционных методов лечения кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных, способы хирургического гемостаза и их эффективность.

3. Оценить качество оказания медицинской помощи тяжелообожженным с острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта в медицинских организациях разного ранга с различным уровнем специализации в абдоминальной хирургии.

4. Изучить частоту развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в экспериментальных условиях на модели тяжелого ожога у крыс.

5. Оценить эффективность комплексной консервативной терапии острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в эксперименте на модели обширного глубокого ожога.

6. Разработать критерии прогноза развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных на основе математического моделирования.

7. Разработать алгоритм оказания медицинской помощи тяжелообожженным с острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, с учетом использования методов математического прогнозирования, ранней патогенетической терапии и миниинвазивных хирургических вмешательств.

Научная новизна исследования. Впервые с патофизиологических позиций проведена комплексная оценка особенностей течения типовых патологических процессов, способствующих развитию острых эрозивно-язвенных поражений

верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных. Показано, что выполнение фиброэзофагогастродуоденоскопии при кровотечении из острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных позволяет достоверно снизить частоту выполнения традиционных хирургических вмешательств, снизить частоту случаев осложнений хирургического вмешательства, показатель летальности. В эксперименте обоснована эффективность совместного применения комплекса лекарственных препаратов (антиоксидантов, гемостатиков и антисекреторных средств), которые в 90% случаев сопровождаются достижением устойчивого гемостаза и заживлением острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у таких пострадавших. Впервые определены основные факторы риска, связанные с ожоговой болезнью, учет которых позволит прогнозировать развитие острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у таких пострадавших.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проанализированы особенности клинической картины, лабораторной и инструментальной диагностики острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой с учетом условий оказания медицинской помощи таким пострадавшим в лечебно-профилактических учреждениях разного ранга. Установлено, что тяжелообожженных, у которых ожоговая болезнь осложнилась развитием острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, можно отнести к группе людей с высоким риском развития острого желудочно-кишечного кровотечения. Доказано, что методом выбора при лечении острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных являются эндоскопические миниинвазивные органосохраняющие операции, которые демонстрируют эффективность над традиционными хирургическими способами лечения. Экспериментально обоснована целесообразность применения комплексного консервативного лечения пострадавших с тяжелой ожоговой травмой, у которых ожоговая болезнь осложнилась развитием острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, целенаправленно влияющего на патофизиологические механизмы язвообразования и осложнений этого заболевания. Предложен алгоритм обследования и лечения тяжелообожженных, у которых ожоговая болезнь осложнилась развитием острых эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта, с использованием методов математического прогнозирования осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, в связи с чем, лечебный процесс и превентивную патогенетическую терапию целесообразно осуществлять индивидуально с учетом результатов прогноза.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для тяжелообожженных в 53% случаев характерно развитие острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, из них в 63% наблюдений отмечается неустойчивый гемостаз.

2. Традиционное хирургическое лечение острых желудочно-кишечных кровотечений у тяжелообожженных сопровождается неудовлетворительными результатами в 23% клинических наблюдений и высокой летальностью, которая достигает 51,8%. Эндоскопические методики позволяют достичь устойчивого гемостаза у 82,3% тяжелообожженных.

3. Оказание медицинской помощи тяжелообожженным с острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта в ожоговом отделении головного лечебно-профилактического учреждения региона сопровождается снижением показателя летальности на 19,2%.

4. В экспериментальных условиях при воспроизведении тяжелого ожога у крыс развитие острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта наблюдается в 98,5% наблюдений.

5. Среди методов консервативной терапии острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта на модели тяжелого ожога наиболее эффективна комбинация антиоксидантных, гемостатических и антисекреторных препаратов (рексод, витамины С и Е, транексамовая кислота и омепразол).

6. Математическое моделирование позволяет с высокой точностью прогнозировать вероятность развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных.

7. Предложенный алгоритм оказания медицинской помощи существенно повышает результаты лечения острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных.

Апробация и публикация материалов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ, 1 методическое пособие. Основные материалы диссертации доложены на Всероссийской конференции с международным участием «Современные аспекты лечения термической травмы» (Санкт-Петербург, 2011); Всероссийской научной конференции с международным участием «Современная военно-полевая хирургия и хирургия повреждений» (Санкт-Петербург, 2011); XIX межгородской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2013); Всероссийской с международным участием научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Санкт-Петербург, 2013); LXXV Научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины - 2014» (Санкт-Петербург, 2014); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Ожоги и медицина катастроф» (Уфа, 2014). Выдано удостоверение на рационализаторское предложение №13071/3 от 27.09.2012 г., принятое Военно-медицинской академией к использованию «Способ экспериментальной оценки эффективности средств патогенетической терапии острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных».

Реализация результатов исследования. Результаты исследования используются в практической деятельности ожогового отделения Ленинградской областной клинической больницы (Ленинградская область, Всеволожский район, пг.

Токсово, ул. Буланова, 18к2), хирургических и травматологических подразделений ряда медицинских организаций Ленинградской области (ГБУЗ ЛО «Всеволожская КМБ» - Ленинградская область, Всеволожский район, г. Всеволожск, Колтушское шоссе, 20; ГБУЗ ЛО «Токсовская РБ» - Ленинградская область, Всеволожский район, пг. Токсово, ул. Буланова, 18).

Теоретические и практические результаты исследований используются в учебном процессе на кафедрах хирургического профиля ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (СПб, ул. Льва Толстого, 6-8), ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (СПб, ул. Литовская, 2), ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (СПб, ул. Академика Лебедева, 6).

Личный вклад автора в исследование заключается в сборе источников литературы по теме исследования, их аналитическом обзоре (100%); составлении программы исследования (97%); разработке карты обработки медицинских документов с набором необходимых параметров (100%); формировании базы данных о больных (100%); статистической обработке результатов (95%). Диссертант лично участвовал в экспериментальной части исследования на животных. Выполнял обследование и лечение большинства больных, данные о которых включены в раздел исследования, выполненный проспективно (95%).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа содержит 45 таблиц, 15 рисунков, 1 схему. Указатель литературы включает 149 отечественных и 96 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клинические исследования основаны на результатах анализа данных обследования и лечения 254 пострадавших с тяжелой ожоговой травмой, из которых у 134 развились острые эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, лечившихся в ожоговом отделении ЛОКБ и МО ЛО в 2001-2013 гг. Среди них выделены группы клинических наблюдений (табл. 1).

Ретроспективно (до 2008 года), путем разработки медицинских документов проанализированы результаты лечения 45 пострадавших от тяжелой ожоговой травмы, у которых ожоговая болезнь осложнилась развитием острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, госпитализированных и завершивших лечение в ожоговом отделении ГБУЗ ЛОКБ в 2001-2008 гг., а также 44 пациента с тяжелой ожоговой травмой, у которых ожоговая болезнь осложнилась развитием острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, доставленных и лечившихся в МО ЛО в 2001-2008 гг. Проспективно, в 2009-2013 гг., при непосредственном участии в оказании медицинской помощи, проанализирован опыт лечения 45 пострадавших

с тяжелой ожоговой травмой, у которых ожоговая болезнь осложнилась развитием острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта завершивших свое лечение в ожоговом отделении ГБУЗ ЛОКБ.

Таблица 1 - Основные группы клинических наблюдений, включенных в исследование

Группы пострадавших от тяжелой ожоговой травмы, госпитализированных	Число наблюдений, в которых ОЭЯП ВО ЖКТ	
	есть	нет
<i>ретроспективные наблюдения</i>		
в ожоговое отделение ГБУЗ ЛОКБ в 2001 - 2008 гг.	45	40
в хирургические отделения МО ЛО в 2001 - 2008 гг.	44	40
<i>проспективные исследования</i>		
в ожоговое отделение ГБУЗ ЛОКБ в 2009 - 2013 гг.	45	40
Всего	134	120
Итого	254	

Среди обожженных с развившимися острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, лечившихся в ожоговом отделении ГБУЗ ЛОКБ, тяжесть состояния (по шкале APACHE II) была крайне высока и находилась в интервале от 20 до 29 баллов - 23,3-29,0% ($\pm 26,2\%$), что говорит о высоком риске летальности. В хирургических отделениях МО ЛО, тяжесть состояния, определялась по той же методике, была незначительно выше, и находилось в интервале от 25 до 34 баллов - 15,9-43,2% ($\pm 29,5\%$).

У большинства пациентов, лечившихся в ожоговом отделении ГБУЗ ЛОКБ, ожоговая травма характеризовалась значительной тяжестью, при этом величина показателя ИТП в диапазоне от 71 до 130 и более 130 баллов констатирована, соответственно, в 31 (69%) и 12 (27%) наблюдениях. У пациентов, лечившихся в МО ЛО, ожоговая травма также характеризовалась значительной тяжестью, при этом ИТП в 32 (73%) и 11 (2%) случаев также колебался в диапазоне от 71 до 130 и более 130 баллов, соответственно.

В большинстве случаев ОЭЯП локализовались в желудке – в 63% в ЛОКБ и 64% в МО ЛО, в ДПК – в 25,6 и 20,5% соответственно, а также определялись как в желудке, так и в ДПК – в 11,1 и 15,9% соответственно.

Для оценки источника, темпа кровотечения и характера кровопотери по степени из ОЭЯП ЖКТ использовалась шкала Forrest (табл. 2).

Таблица 2 - Оценка риска кровотечения из ОЭЯП ВО ЖКТ
у тяжелообожженных

Наименование	Число наблюдений (%)		
	ЛОКБ, в годах		МО ЛО
	2001-2008	2009-2013	
Forrest I - продолжающееся кровотечение	1 (2,2)	-	-
Forrest Ia - продолжающееся струйное кровотечение	5 (11,1)	6 (13,3)	8 (18,2)
Forrest Ib - подтекание крови из язвы или из-под сгустка	14 (31,1)	13 (28,9)	8 (18,2)
Forrest II - состоявшееся кровотечение	9 (20)	9 (20)	11 (25)
Forrest IIa - видимый сосуд в дне язвы	8 (17,8)	9 (20)	10 (22,7)
Forrest IIb - язва прикрытая плотным сгустком крови	8 (17,8)	8 (17,8)	7 (15,9)
Forrest IIc - гематин в дне язвы			
Forrest III - язва без признаков кровотечения			
Всего	45 (100)	45 (100)	44 (100)

Для лечения ОЭЯП ВО ЖКТ применялся эффективный комплекс противоязвенной терапии, включающий антисекреторные препараты - блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и блокаторы протонной помпы. В ГБУЗ ЛОКБ акцент был сделан на применение блокаторов протонной помпы в 61 (67,7%) наблюдениях, а к МО ЛО на применение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов в 27 (61,4%) случаях (табл. 3).

Таблица 3 - Частота назначения противоязвенных средств
тяжелообожженным с ОЭЯП ВО ЖКТ

Антисекреторные препараты	Число наблюдений (%)		
	ЛОКБ, в годах		МО ЛО
	2001-2008	2009-2013	
1. Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов:	10 (22,2)	19 (42,2)	27 (61,4)
I поколение - циметидин;	1 (2,2)	-	13 (29,6)
II поколение - ранитидин (зантак, рантак);	3 (6,7)	-	11 (25)
III поколение - фамотидин (квamatел);	6 (13,3)	19 (42,2)	3 (6,8)
2. Блокаторы протонной помпы:	35 (77,7)	26 (57,8)	17 (38,6)
• омепразол (лосек, омез);	25 (55,5)	26 (57,8)	14 (31,8)
• лансопразол (ланзап, ланзоптол);	1 (2,2)	-	3 (6,8)
• пантопразол (контралок);	3 (6,7)	-	-
• рабепразол (париет);	5 (11,1)	-	-
эзомепразол (нексиум)	1 (2,2)	-	-
Всего	45 (100)	45 (100)	44 (100)

С целью консервативной остановки кровотечения из острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ у тяжелообожженных использовались различные гемостатические препараты: СЗП, викасол, дицинон, □-аминокапроновая кислота, транексам и гордокс (табл. 4).

Таблица 4 - Частота назначения гемостатических препаратов тяжелообожженным с ОЭЯП ВО ЖКТ

Лекарственные препараты	Число наблюдений (%)		
	ЛОКБ, в годах		МО ЛО
	2001-2008	2009-2013	
свежезамороженная плазма	6 (13,3)	5 (11,1)	11 (25)
препараты витамина К (викасол)	7 (15,6)	6 (13,3)	15 (34,1)
этамзилат натрий (дицинон)	8 (17,8)	8 (17,8)	11 (25)
□-аминокапроновая кислота	11 (24,4)	9 (20)	7 (15,9)
транексамовая кислота (транексам)	12 (26,7)	17 (37,8)	-
апротинин (гордокс, контрикал)	1 (2,2)	-	-
Всего	45 (100)	45 (100)	44 (100)

Пострадавшим от тяжелой ожоговой травмы течение ОБ, у которых осложнилось развитием ОЭЯП ВО ЖКТ с целью гемостаза выполнялись различные хирургические вмешательства. В ожоговом отделении ГБУЗ ЛОКБ в 90 (100%) случаев применялись эндоскопические методы остановки кровотечения, в МО ЛО в 40 (90,9%) наблюдениях акцент также был сделан на эндоскопический гемостаз, а в 4 (9,1%) тяжелообожженным выполнялись традиционные методы остановки кровотечения (табл. 5).

Таблица 5 - Хирургические вмешательства, применяемые для остановки кровотечения из ОЭЯП ВО ЖКТ у тяжелообожженных

Антисекреторные препараты	Число наблюдений (%)		
	ЛОКБ, в годах		МО ЛО
	2001-2008	2009-2013	
прошивание кровоточащей язвы	-	-	1 (2,3)
резекция желудка	-	-	-
стволовая ваготомия с пилоропластикой	-	-	3 (6,8)
эндоскопические остановка кровотечения	45 (100)	45 (100)	40 (90,9)
Всего	45 (100)	45 (100)	44 (100)

Эксперименты выполнены в клинике экспериментальных животных №1 и НИЛ (клинической патофизиологии) ВМедА им. С.М. Кирова в 2012-2013 гг. В опытах использовали 64 нелинейных белых крысы обоего пола массой 240-280 г. Исследование включало несколько этапов: воспроизведение термического ожога по оригинальной методике, применяемой в ВМедА им. С.М. Кирова; воспроизво-

дились ОЭЯП желудка - иммобилизационной стрессовой язвы по методу Vgodi D.A. (1971) и спирт-преднизолоновой язвы путем введения 80% этилового спирта 0,06 мл/кг внутрижелудочно и преднизолона 20 мг/кг внутримышечно однократно; комплексной терапии животных с ОЭЯП желудка при ОБ. С этой целью применялись: антиоксидантные препараты (рекомбинантная супероксиддисмутаза человека (рексо), витамины С и Е), гемостатические препараты (параминометилбензойная кислота (амбен), транексамовая кислота (транексам), антисекреторные средства (омепразол (лосек)); для оценки эффективности терапии оценивался интегральный показатель - ЯИ, ед., а на его основе - ПЯА, % по формулам (Алиев А.Д., 1973); для оценки интенсивности процессов перекисного окисления в тканях желудка крыс проводили оценку вторичных и промежуточных продуктов этих реакций – МДА (по методу М. Uchiyama, М. Michara (1978) в модификации В.Б. Гаврилова) и ДК (измеряли спектрофотометрически по методу И.Д. Стальной).

Данные исследований обрабатывались методами вариационной статистики. Оценивали среднее арифметическое (М) и стандартную ошибку (m). Достоверность различий с «нулевой гипотезой» оценивали по критерию Пирсона (χ^2), а средних показателей - по критерию Стьюдента (t). Результаты считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследований

Результаты клинических ретроспективных исследований

В ходе оценки источника, темпа кровотечения и характера кровопотери по степени из ОЭЯП ВО ЖКТ у тяжелообожженных по шкале Forrest, было установлено, что в ГБУЗ ЛОКБ у 29 (64,4%) пострадавших преобладал неустойчивый гемостаз, а в 16 (35,6%) наблюдениях устойчивый. В МО ЛО неустойчивый гемостаз определялся в 27 (61,4%) случаях, а устойчивый в 17 (38,6%) наблюдениях ($p < 0,05$).

На фоне применения пострадавшим от тяжелой ожоговой травмой с развившимся ОЭЯП ВО ЖКТ противоязвенной терапии в ГБУЗ ЛОКБ заживление ОЭЯП ЖКТ определялось у 39 (87,3%) пострадавших и всего в 6 (12,7%) наблюдениях рецидив. В МО ЛО, напротив, заживление ОЭЯП ЖКТ определялось у 30 (68,5%) тяжелообожженных, а рецидив определялся в 14 (31,5%) случаях ($p < 0,05$).

После применения гемостатической терапии тяжелообожженным, у которых ОБ осложнилась развитием ОЭЯП ВО ЖКТ устойчивый гемостаз в ГБУЗ ЛОКБ определялся в 30 (66,7%) случаях, неустойчивый - у 15 (33,3%) пострадавших. В МО ЛО устойчивый гемостаз определялся лишь в 9 (21%) наблюдениях, а неустойчивый у 35 (79%) тяжелообожженных ($p < 0,05$).

По эффективности применения хирургических вмешательств у тяжелообожженных с ОЭЯП ВО ЖКТ в ГБУЗ ЛОКБ гемостаз был, достигнут у 38 (84,4%) пострадавших, а у 7 (15,6%) человек отмечался рецидив. В МО ЛО гемостаз определялся в 34 (77%) наблюдениях, в 10 (23%) случаях отмечался рецидив ($p < 0,05$).

Результаты экспериментальных исследований

Установлено, что медикаментозный комплекс в зависимости от модели воспроизведения острой язвы привел к заживлению ОЭЯП желудка в 91,1 и 88,5 % случаев (табл. 6).

Таблица 6 - Эффективность медикаментозной терапии ОЭЯП желудка у крыс на фоне тяжелого ожогового поражения

Схема лечения обширного ожога и ОЭЯП ВО ЖКТ	Величина анализируемых параметров при ОБ и воспроизведении язв			
	Язвенный индекс, ед.		Противоязвенная активность, %	
	стрессом	спиртом и преднизолоном	стрессом	спиртом и преднизолоном
контроль (интактные животные)	-	-	-	-
контроль (без лечения)	35,6	33,1	-	-
(0,9% NaCl)	36,1	34,4	- 1,5	- 3,0
амбен	19,5	22,0	45,3	33,6
рексод + витамины С и Е	13,8 ¹	11,6 ¹	61,3 ¹	65,0 ¹
транексам	11,8 ¹	12,5	66,9 ¹	48,0
рексод + транексам + витамины С и Е	10,3 ¹	10,9 ¹	71,1 ¹	67,1 ¹
омепразол	9,6 ¹	8,9 ¹	73,1 ¹	73,2 ¹
рексод + транексам + омепразол + витамины С и Е	3,2 ^{1,2}	3,8 ^{1,2,3}	91,1 ^{1,2}	88,5 ^{1,2,3}

¹ - достоверно (p<0,05) по сравнению с контролем (без лечения); ² - достоверно (p<0,05) по сравнению с комплексом низкомолекулярных и ферментным антиоксидантами; ³ - достоверно (p<0,05) по сравнению с транснекамовой кислотой

Оценивая интенсивность процессов перекисного окисления липидов в тканях желудка на примере МДА и ДК установлено, что их уровень при использовании предложенного нами комплекса лекарственных препаратов снизился на 62 и 56% соответственно (p<0,05) (табл. 7).

Таблица 7 - Содержание продуктов ПОЛ в гомогенатах желудка крыс на фоне тяжелого ожогового поражения

Схема лечения обширного ожога и ОЭЯП ВО ЖКТ	Средняя величина анализируемых параметров (M ± m) при ОБ			
	МДА, нмоль/г ткани		ДК, нмоль/г ткани	
	стрессовой язве	спирт-преднизолоновой язве	стрессовой язве	спирт-преднизолоновой язве
интактные животные	0,029 ± 0,03	0,028 ± 0,02	0,52 ± 0,04	0,45 ± 0,03
контроль (без лечения)	0,076 ± 0,02 ¹	0,084 ± 0,02 ¹	1,62 ± 0,2 ¹	0,98 ± 0,1 ¹
(0,9% NaCl)	0,079 ± 0,03 ¹	0,087 ± 0,04 ¹	1,63 ± 0,3 ¹	0,99 ± 0,1 ¹

витамины С и Е, рексод	$0,039 \pm 0,02^2$	$0,061 \pm 0,04^2$	$0,82 \pm 0,1^2$	$0,71 \pm 0,1^2$
транексам	$0,036 \pm 0,02^2$	$0,057 \pm 0,04^2$	$0,78 \pm 0,2^2$	$0,69 \pm 0,1^2$
омепразол	$0,043 \pm 0,04^2$	$0,065 \pm 0,06^2$	$0,79 \pm 0,1^2$	$0,71 \pm 0,2^2$
витамины С и Е, рексод, транексам, омепразол	$0,031 \pm 0,03^{1-5}$	$0,030 \pm 0,03^{1-5}$	$0,56 \pm 0,1^{1-5}$	$0,52 \pm 0,1^{1-5}$

¹ - достоверно по отношению к интактным животным ($p < 0,05$); ² - достоверно по отношению к контрольной группе, без лечения ($p < 0,05$); ³ - достоверно по сравнению с введением комплекса антиоксидантов, ($p < 0,05$); ⁴ - достоверно по сравнению с введением транснекама ($p < 0,05$); ⁵ - достоверно по сравнению с введением омепразола ($p < 0,05$)

Результаты клинических проспективных исследований

На фоне применения блокаторов протонной помпы заживление ОЭЯП ВО ЖКТ определялось в 96% наблюдений и только в 4% отмечался рецидив. На фоне применения блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов заживления ОЭЯП ВО ЖКТ диагностировано в 89% случаев, а рецидив – 11% ($p < 0,05$).

Использование транексамовой кислоты среди других гемостатических препаратов в ожоговом отделении ЛОКБ было наиболее частым и составляло порядка 37,8% наблюдений. Эффективность транексамовой кислоты, по сравнению с другими гемостатическими препаратами была значительно выше и позволила достигнуть устойчивого гемостаза в 37,8% случаев ($p < 0,05$).

Среди эндоскопических методов гемостаза превалируют клипирование (37,8%), обкалывание источника кровотечения (35,6%), а также АПК (26,6%). По эффективности клипирование источника кровотечения по сравнению с другими методами эндоскопического гемостаза было наиболее выраженным и в 37,8% наблюдений привело к окончательной остановки кровотечения из ОЭЯП ВО ЖКТ у пострадавших от тяжелой ожоговой травмы ($p < 0,05$) (рис. 1).



Рисунок 1. Эффективность применения эндоскопического гемостаза у тяжелообожженных с ОЭЯП ВО ЖКТ

Для создания эффективной системы прогноза развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пострадавших от обширных ожогов из разнообразия признаков, характеризующих тяжесть ожоговой травмы, возрастных особенностей и предсуществующего состояния пострадавших, нами выбраны 10 наиболее информативных критериев прогноза (табл. 8).

Таблица 8 – Критерии прогноза вероятности развития ОЭЯП ВО ЖКТ у тяжелообожженных

№	Критерии
1	Отсрочка поступления и начала ИТТ ≥ 12 часов
2	Общая площадь ожога $\geq 40\%$
3	Площадь глубокого ожога $\geq 10\%$
4	ИТП
5	Концентрация алкоголя в плазме
6	ТХП ДП
7	ИВЛ > 48 часов
8	Сопутствующее заболевание: Язвенная болезнь в анамнезе ≥ 5 лет
9	Дефицит оснований ВЕ b (a) $\leq - 6,0$
10	Молекулы средней массы

На основании этих критериев была создана шкала прогноза развития ОЭЯП ВО ЖКТ у пострадавших от тяжелой ожоговой травмы (рис. 2).

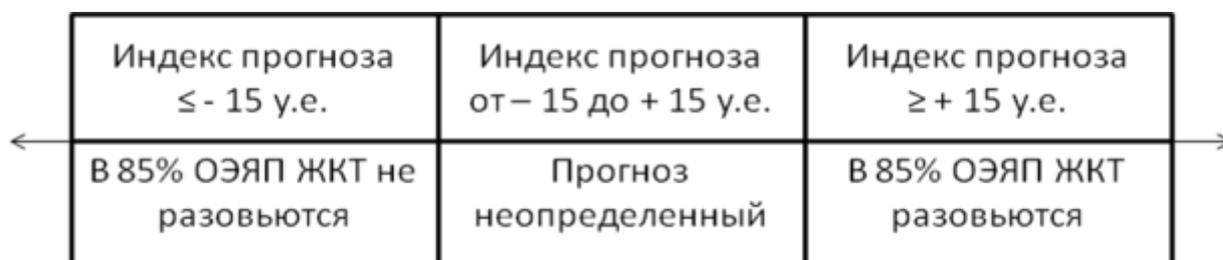


Рисунок 2. Шкала прогноза развития ОЭЯП ВО ЖКТ у тяжелообожженных

Расчет заключается в суммации предложенных критериев, а сумма соответствует ИП. Значения ИП рассчитывался при доверительном интервале от -15 до $+15$ у.е. При ИП большем или равном $+15$ у.е. с вероятностью более 85 % можно ожидать развития ОЭЯП ВО ЖКТ. Если ИП меньше или равно -15 у.е., то с такой же вероятностью осложнения в виде ОЭЯП ВО ЖКТ не разовьются. При величине ИП от -15 до $+15$ у.е. прогноз оставался неопределенным.

ВЫВОДЫ

1. Частота возникновения острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных достигает 53%. Одним из основных факторов развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта является тяжесть ожогового поражения. В 63% наблюдений у тяжелообожженных с острыми эрозивно-язвенными

поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта отмечается неустойчивый гемостаз.

2. Традиционно в лечении кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных применяют хирургические и эндоскопические способы гемостаза, в зависимости от специализации и оснащенности лечебного учреждения (9,1% и 95,5% случаев соответственно). С целью ранней диагностики и хирургического лечения острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и их осложнений у тяжелообожженных при поступлении в стационар необходимо выполнять фиброэзофагогастродуоденоскопию, которая в 82,3% наблюдений позволяет их верифицировать и достигнуть устойчивого гемостаза.

3. Наиболее эффективное оказание медицинской помощи пострадавшим с тяжелой ожоговой травмой, у которых ожоговая болезнь, осложнилась развитием острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, возможно в специализированном ожоговом отделении головного лечебно-профилактического учреждения региона, что сопровождается снижением риска летального исхода на 19,2%.

4. Частота развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при обширных глубоких ожогах у крыс достигает 98,5%.

5. Наиболее эффективным в лечении и профилактике острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в эксперименте следует признать применение комплекса лекарственных препаратов, содержащего антиоксиданты (витамины С и Е, рексод), гемостатические (транексам) и антисекреторные препараты (омепразол), использование которых сопровождается устойчивым гемостазом и заживлением в 90% наблюдений.

6. На основе математического моделирования разработаны критерии прогноза развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных. Доказано, что наиболее информативными являются: отсрочка поступления и начала ИТТ позже 12 часов, ИТП более 130 ед., что связано с общей площадью ожогового поражения более 40% п.т. и площадью глубокого ожога более 10%, концентрация алкоголя в плазме более 2‰, наличие термохимического поражения дыхательных путей и применение ИВЛ более 48 часов, присутствие язвенной болезни в анамнезе более 5 лет, а также дефицит оснований и определение молекул средней массы.

7. Разработан алгоритм оказания медицинской помощи тяжелообожженным с острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, предусматривающий использование методов математического прогнозирования, патогенетической терапии и ранних миниинвазивных вмешательств таких состояний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Госпитализация пострадавших от ожогов должна осуществляться бригадами скорой медицинской помощи и санитарной авиацией в специализированные подразделения многопрофильных медицинских учреждений, где при поступлении рекомендуется с использованием шкалы математического прогнозирования определить вероятность развития у этих тяжелообожженных острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

2. Пострадавшие с тяжелыми ожогами, сопровождающиеся шоком, а также пострадавшие с ожогами в сочетании с ингаляционной травмой верхних дыхательных путей транспортируются специализированными анестезиолого-реанимационными бригадами и бригадами санитарной авиации (вертолетами) в ожоговый центр с целью возможности оказания медицинской помощи в пути следования, сокращения времени поступления, начала интенсивной и реанимационной терапии.

3. В первые часы с момента поступления тяжелообожженных в стационар необходимо выполнять эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, во время которой врачом-эндоскопистом должна быть предусмотрена возможность выполнения не только диагностических манипуляций, но и лечебных процедур.

4. С момента поступления тяжелообожженных в стационар необходимо использовать шкалу прогноза развития острых эрозивно-язвенных верхних отделов поражений желудочно-кишечного тракта, по результатам которой применять тактику лечения согласно алгоритму (схема 1).

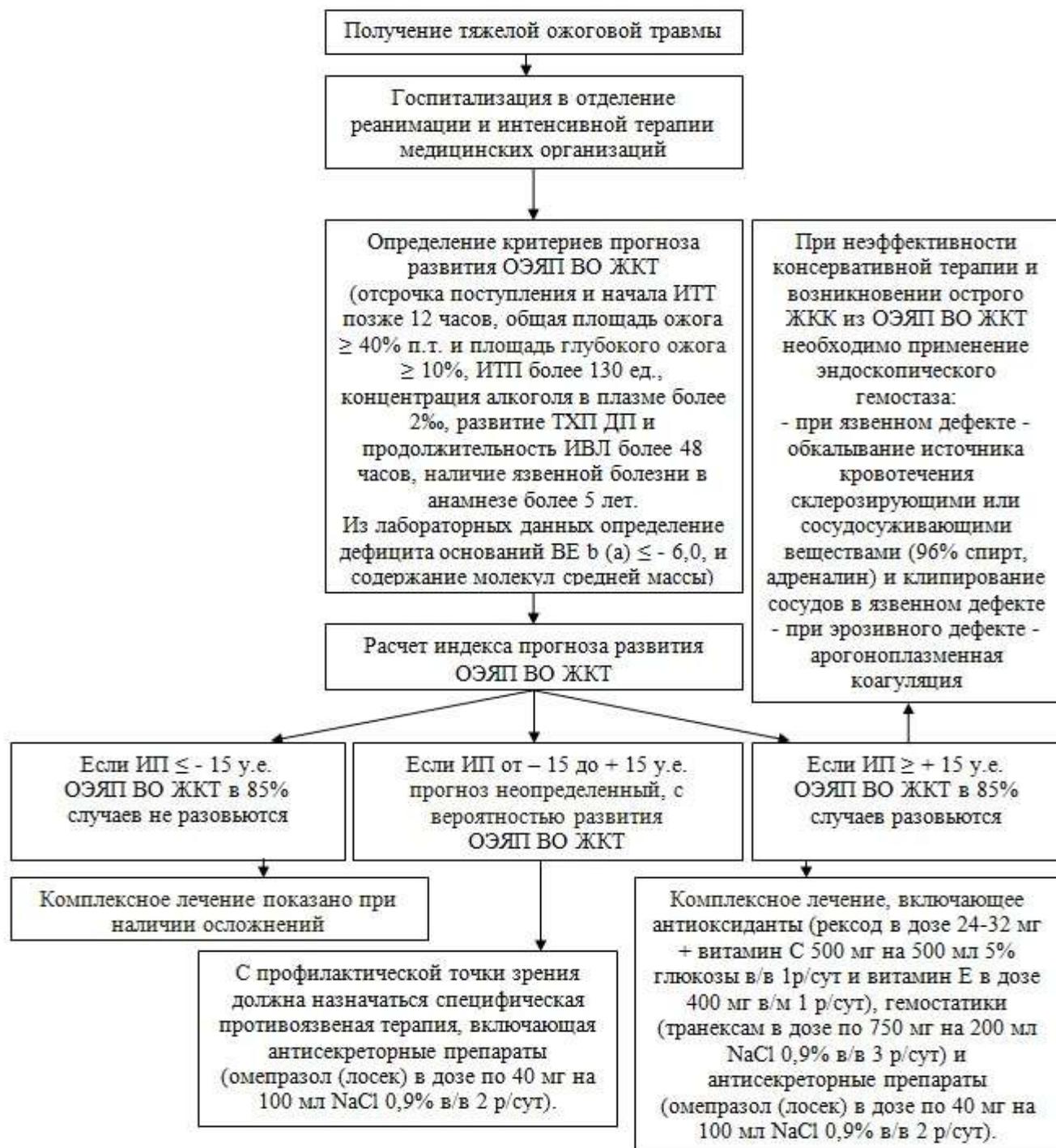


Схема 1. Алгоритм оказания медицинской помощи тяжелообожженным с острыми эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Окунев, А.Ю. Патогенетическое обоснование путей профилактики и лечения кровотечений из острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных / А.Ю. Окунев, О.Н. Эргашев, Ю.М. Виноградов, Е.В. Зиновьев, Т.О. Лагвилава, Н.С. Романенков // *Фундаментальные исследования*. - 2012, №7 (2). - С. 449-455.
2. Эргашев, О.Н. Патогенетические основы развития острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у пострадавших от обширных ожогов / О.Н. Эргашев, Ю.М. Виноградов, Е.В. Зиновьев // *Фундаментальные исследования*. - 2012, №10 (2). - С. 409-413.
3. Зиновьев, Е.В. Экспериментальная оценка эффективности терапии острых эрозивно-язвенных поражений желудка при обширных глубоких ожогах / Е.В. Зиновьев, О.Н. Эргашев, Ю.М. Виноградов // *Фундаментальные исследования*. - 2014, №4 (3). - С. 514-518.
4. Романенков, Н.С. Эрозивные поражения желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных / Н.С. Романенков, Ю.М. Виноградов // *Матер. Всерос. конф. с междунар. участ. Современные аспекты лечения термической травмы*. - 2011. - С.63-64.
5. Эргашев, О.Н. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных. Пути повышения качества оказания медицинской помощи / О.Н. Эргашев, Н.С. Романенко, Е.В. Зиновьев, Ю.М. Виноградов // *Матер. Всерос. конф. с междунар. участ. Современные аспекты лечения термической травмы*. - 2011. - С.71-72.
6. Эргашев, О.Н. Возможности прогноза, профилактики и устранения острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных / О.Н. Эргашев, Е.В. Зиновьев, Ю.М. Виноградов // *Матер. Всерос. конф. с междунар. участ. Современная военно-полевая хирургия и хирургия повреждений*. - 2011. - С. 191-192.
7. Эргашев, О.Н. Профилактика и патогенетическое обоснование терапии кровотечений из острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных / О.Н. Эргашев, Ю.М. Виноградов, Е.В. Зиновьев // *Матер. межрег. научно-практ. конф. с междунар. участ. Хирургическое лечение ожогов и их последствий*. - 2012. - 108 с.
8. Виноградов, Ю.М. Обоснование схем терапии острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта при обширных глубоких ожогах / Ю.М. Виноградов // *Матер. XIX межгор. конф. молодых ученых. Актуальные проблемы патофизиологии*. - 2013. - С.19-20.
9. Виноградов, Ю.М. Применение и обоснование схем терапии острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных / Ю.М. Виноградов // *Матер. II Всерос. конф. с междунар. участ. студ. и молод. ученых в рамках «Дней молодежной медицинской науки», посвященной 125-летию со дня рождения чл.-корр. АМН СССР профессора Ф.М. Лазаренко*. - 2013. - С. 116-117.

10. Виноградов, Ю.М. Возможности профилактики, диагностики и лечения острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой / Ю.М. Виноградов // Матер. LXXV Научно-практ. конф. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины. - 2014. - 29 с.
11. Виноградов, Ю.М. Результаты комплексной терапии острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в эксперименте / Ю.М. Виноградов // Матер. Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участ. Ожоги и медицина катастроф. - 2014. С. 114-115.

Список сокращений и условных обозначений

АПК	- аргоноплазменная коагуляция
ГБУЗ	- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ДК	- диеновый конъюгат
ДПК	- двенадцатиперстная кишка
ВО ЖКТ	- верхние отделы желудочно-кишечного тракта
ИВЛ	- искусственная вентиляция лёгких
ИП	- индекс прогноза
ИТП	- индекс тяжести поражения
ИТТ	- инфузионно-трансфузионная терапия
МО ЛО	- медицинские организации Ленинградской области
ЛОКБ	- Ленинградская областная клиническая больница
МДА	- малоновый диальдегид
ОБ	- ожоговая болезнь
ОЭЯП	- острые эрозивно-язвенные поражения
п.т.	- поверхность тела
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ПЯА	- противоязвенная активность
СЗП	- свежезамороженная плазма
ТХП ДП	- термохимическое поражение дыхательных путей
у.е.	- условные единицы
ЯИ	- язвенный индекс
APACHE	- «Acute Physiology and Chronic Health Evaluation»