

На правах рукописи

КЛИМОВИЧ ИГОРЬ НИКОЛАЕВИЧ

Пути улучшения диагностики и лечения
гепаторенального синдрома у больных острой
абдоминальной хирургической патологией

14.00.27 - Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Волгоград
2007

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии Волгоградского государственного медицинского университета

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Г.И.Жидовинов;
доктор медицинских наук, профессор И.Ф.Ярошенко.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Дибиров Магомед Дибирович,
Московский государственный медико-стоматологический университет;

Доктор медицинских наук, профессор Петухов Виталий Анатольевич,
Российский государственный медицинский университет;

Доктор медицинских наук, профессор Гольбрайх Вячеслав Аркадьевич,
Волгоградский государственный медицинский университет.

Ведущая организация: Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.Владимирского М.Ф.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2007 г.
В _____ ч. _____ мин, на заседании диссертационного Совета Д 208.008.03
при Волгоградском государственном медицинском университете (400131,
г.Волгоград, пл.Павших борцов, 1)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета

Автореферат разослан «_____» _____ 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета,
доктор медицинских наук, профессор Л.Д.Вейсгейм

Список сокращений

АПТВ	Активированное парциальное тромбопластиновое время
АТ-III	Антитромбин-III
ГРС	Гепаторенальный синдром
КР	Коэффициент ритмичности тощей и подвздошной кишок
КС	Коэффициент сравнения тощей кишки к подвздошной кишке
НЭХОЛ	Непрямое электрохимическое окисление лимфы
ОАсРП	Острый аппендицитом с распространенным перитонитом
ОАХП	Острая абдоминальная хирургическая патология
ОКНед	Острая кишечная недостаточность
ООбтХ	Острый обтурационный холецистит
ООТКН	Острая обтурационная тонкокишечная непроходимость
ООКХ	Острый осложненный калькулезный холецистит
ОХсМЖ	Острый холецистит с механической желтухой
ПН	Панкреонекроз
ПТИ	Протромбиновый индекс
САТ	Спонтанная агрегация тромбоцитов
СИИ	Суммарный индекс интоксикации
СМЭС	Суммарная мощность электрического сигнала тонкой кишки
СОД	Супероксиддисмутаза
СФ	Суммарная функция
Pri	Прогностический индекс
ФАК	Фибринолитическая активность крови
ЭАО	Электрическая активность отделов ЖКТ (тощей кишки к подвздошной кишке)
<u>ЭГЭГ</u>	<u>Электрогастроэнтерография</u>

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Частота развития гепаторенального синдрома (ГРС) в экстренной хирургии органов брюшной полости достигает 26-43% (Гальперин Э.И., 1988, 1989; Пиковский Д.Л., 1991; Гринев М.В., 2001; Иоскевич Н.Н., 2001; Майстренко Н.А., 2002; Чуйко С.Г., 2006; Ciesla D.J., 2005; Sanchez-Lozada R., 2005), а летальность, связанная с ним 35-88% (Шиманко И.И., 1993; Аскерханов Г.Р. и др, 2000; Белокуров Ю.Н. и др, 2000; Савельев В.С., 2004; Чуйко С.Г. и др., 2006; Marsh R., 2005; Mentula P. et al., 2005).

Во многом это зависит от скрытого, атипичного течения, что приводит к запоздалой диагностике ГРС и его лечению, когда уже в печени и почках наступают необратимые изменения (Канцалиев Л.Б. и др, 2000; Мумладзе Р.Б. и др, 2000; Гельфанд Б.Р. и др, 2001; Чикотеев С.П., 2002; Cheadle W.G. et al., 2005; Padalino P. et al., 2005; Shi C. et al., 2005). Отсутствие в отечественной и иностранной литературе полного представления об основных механизмах развития ГРС сдерживает разработку способов ранней информативной диагностики и новых методов этиопатогенетического лечения.

В исследованиях, посвященных этой проблеме, практически отсутствуют работы, в которых проведен анализ частоты развития, течения и исходов ГРС у больных различными острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. В доступной литературе нами не было встречено работ, где рассматривались специфические особенности развития и течения ГРС, присущие только одному из острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, не определена роль факторов риска его развития и, главное, своевременных методов их коррекции.

Некоторые авторы (Яковлев М.Ю. и др., 2000, 2005; Петухов В.А. и др., 2005; Berg R.D. et al., 1999; Gun F. et al., 2005; MacFie J. et al., 2006), высказывают мнение, что при острых заболеваниях органов брюшной полости одним из первых в патологический процесс вовлекается кишечник.

Однако до настоящего времени у больных с различной острой абдоминальной хирургической патологией практически отсутствуют сведения по сравнительному клиническому и лабораторно-инструментальному мониторингованию структурно-функциональных изменений кишечника, печени и почек. В этой связи возникает необходимость изучить патологические процессы, происходящие в кишечнике при острой абдоминальной хирургической патологии (ОАХП) и выяснить его роль в формировании ГРС.

По данным Ноздрачева Ю.И., (1995), Лычева В.Г. (1998) Dhainaut J.F. et al. (2005), Vincent J.L. et al. (2005) при печеночно-почечной дисфункции имеют место коагулологические нарушения по типу диссеминированного тромбообразования, которые во многом определяют патогенез ГРС (Marshall J.C., 2001; Yucesoy G. et al., 2005). Однако не все стороны изменений в процессах гемостаза изучены до настоящего времени. В частности, неясным остается пусковой механизм развития каскада диссеминированного тромбообразования у больных острой абдоминальной хирургической патологией.

В настоящее время не существует единой классификации печеночно-почечной недостаточности у больных хирургического профиля. Печень и почки несут в себе сложнейшие функции, объединить нарушения которых весьма непростая задача для исследователей из любых отраслей медицины (Гальперин Э.И., 1978; Шиманко И.И. и др., 1993; Шулутко Б.И. и др., 1995). У больных острыми хирургическими заболеваниями эта задача усложняется тем, что ГРС при каждой нозологии имеет свое пусковое этиопатогенетическое звено и различные дополнительные факторы, отягощающие функциональное состояние печени и почек. Тем не менее, классификация любого заболевания или осложнения является основным руководством при формировании клинического диагноза, который в свою очередь диктует тактику лечения. В связи с этим возникает необходимость разработать классификацию ГРС.

Позитивные результаты лечения содружественного поражения печени и почек возможны лишь в тех случаях, когда развитие ГРС прогнозировано либо он распознан в самом начале его развития (Шевченко Ю.А., 2000, Родоман Г.В., 2005). Тем не менее, выработка новых критериев диагностики, прогнозирования и оценки степени тяжести ГРС еще далеки от своего решения.

Все выше изложенное свидетельствует об актуальности рассматриваемой проблемы и целесообразности углубленного изучения ГРС при различной острой абдоминальной хирургической патологии. Дефицит информации в научной литературе по методологии диагностики и лечения ГРС и высокая летальность, связанная с ним, послужили основанием для проведения данной работы.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения ГРС у больных различной острой абдоминальной хирургической патологией на основе углубленного изучения его этиопатогенеза, клиники и совершенствования методов ранней диагностики.

Задачи исследования

1. Для изучения роли кишечника в патогенезе ГРС выполнить на экспериментальных моделях ОАХП параллельное динамическое исследование: а) морфологических изменений в печени, почках и кишечнике; б) нарушений функциональных проб печени и почек; в) коагулологических нарушений и уровня эндотоксемии в периферической венозной крови и непосредственно в крови и лимфе, оттекающих от кишечника.

2. Для уточнения роли острой кишечной недостаточности в патогенезе ГРС у больных с различной ОАХП провести параллельное мониторингирование: а) клинической картины ГРС и острой кишечной недостаточности; б) функциональных проб печени и почек; в) сонографии печени, почек и тонкой кишки; г) электрогастроэнтерографии; д) коагулологических нарушений и уровня эндотоксемии в периферической венозной крови и в крови, оттекающей от кишечника; е) микробиоценоза тонкой кишки.

3. Разработать классификацию ГРС у больных острой абдоминальной хирургической патологией.

4. Провести анализ частоты развития и особенностей течения ГРС у больных различными острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости.

5. Определить способы ранней диагностики и прогнозирования ГРС при различных острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости.

6. Разработать алгоритмы профилактики и этиопатогенетического лечения ГРС.

Научная новизна

1. На экспериментальных моделях ОАХП определена роль острой кишечной недостаточности в углублении морфофункциональных изменений печени и почек, в развитии и потенцировании ГРС. Изучены механизмы,

повышающие системные коагулологические нарушения и эндотоксемию при формировании острой кишечной недостаточности.

2. На экспериментальном материале и в клинических исследованиях показано, что при различной ОАХП существует определенная последовательность и особенности вовлечения в патологический процесс кишечника, печени и почек.

3. В клинических исследованиях у больных ОАХП выявлены высокие количественные и хронологические связи между развитием ГРС и острой кишечной недостаточности.

4. Доказано, что клиническое течение и функциональные проявления ГРС многообразны зависят от вида патологического процесса и этиопатогенетических факторов его формирования, характера оперативного вмешательства, исходного состояния печени, почек и кишечника.

5. Разработана классификация ГРС у больных с различными острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости с учетом основного и дополнительных этиопатогенетических факторов его развития – острой кишечной недостаточности, перитонита и билиарной гипертензии, а также с учетом преимущественного поражения печени или почек, степени тяжести их недостаточности и времени развития ГРС от начала заболевания.

6. Выработаны новые критерии ранней диагностики ГРС у больных с различной острой абдоминальной хирургической патологией.

7. Разработаны новые подходы к проблемам профилактики и лечения ГРС, базирующихся на новой концепции многостороннего этиопатогенеза при каждом остром хирургическом заболевании органов брюшной полости.

Практическая значимость работы

1. У больных ОАХП получены новые сведения о роли кишечника в развитии и потенцировании ГРС, на основе которых скорректирована его профилактика и лечение.

2. Выработаны достоверные методы прогнозирования и ранней диагностики ГРС.

3. Разработанная классификация ГРС у больных с различными острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости позволяет строить лечение с учетом многообразия этиопатогенетических факторов его развития,

характера клинического течения, степени тяжести и преимущественного поражения органа.

4. Применение разработанных алгоритмов профилактики и лечения ГРС у больных с ОАХП дало возможность уменьшить переход легких форм в более тяжелые на 26%, снизить процент развития ГРС после операции с 38,8% до 33,5% и связанную с ГРС летальность на 2,1%.

Положения выносимые на защиту

1. У больных панкреонекрозом, острой обтурационной тонкокишечной непроходимостью (ООТКН) и острым аппендицитом с распространенным перитонитом (ОАсРП) наблюдается опережающее поражение кишечника с развитием острой кишечной недостаточности. Разгерметизация кишечника, как естественного резервуара эндотоксинов, потенцирует системные коагулологические нарушения и эндотоксемию, что существенно углубляет морфофункциональные изменения печени и почек, с течением времени приводит к срыву их компенсаторных способностей и развитию ГРС.

2. У больных острым осложненным холециститом (ООбтХ и ОХсМЖ) на начальных этапах заболевания роль кишечника в патогенезе ГРС менее значима по сравнению с больными панкреонекрозом, ООТКН и ОАсРП. Однако его отрицательная роль резко возрастает, когда с развитием перитонита или нарастающей механической желтухи начинает формироваться острая кишечная недостаточность.

3. Полученные новые сведения о патогенезе ГРС дают возможность проводить адекватную этиопатогенетическую коррекцию функций печени, почек и тонкой кишки до операции, во время операции и после оперативного вмешательства на фоне стандартной терапии ГРС.

4. Разработанная классификация ГРС у больных острой абдоминальной хирургической патологией позволяет использовать ее непосредственно в практической работе у пациентов с каждым отдельным острым хирургическим заболеванием органов брюшной полости и повышать эффективность лечения ГРС.

Апробация работы

Материалы исследований доложены на Всероссийской конференции хирургов посвященной 80-летию Р.П.Аскерханова. – 2000; Межрегиональной научно-

практической конференции “Актуальные проблемы гепатологии”. Киров. – 2002; 53-ей научной конференции профессорско-преподавательского коллектива ВолГМУ. – 2003; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эфферентная, иммунокорректирующая и интенсивная терапия в клинической практике». - Ижевск. – 2004; Волгоградском областном научном обществе хирургов. – 2004; Всероссийском съезде «Эндотоксикоз: природа, диагностика, принципы коррекции». – Волгоград. - 2005; Международном хирургическом конгрессе «Новые технологии в хирургии». – Ростов. ГМУ. – 2005; Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной хирургии». Астрахань. – 2006.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 60 печатных работ и получены 3 патента РФ на изобретения.

Внедрения

Полученные результаты исследований, а также предложенные методы диагностики, лечения и профилактики гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией используются в лечебной работе клинических баз кафедр госпитальной хирургии Волгоградского медицинского университета (МУЗ ГКБ №25, МУЗ КБ №12, МУЗ КБ №5). Материалы исследований используются в научном и учебном процессе у студентов 3-6 курсов на кафедрах хирургии и патофизиологии.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 319 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 36 рисунками и 127 таблицами. Указатель литературы содержит 188 отечественных и 135 иностранных источников.

Материалы и методы исследования.

Экспериментальные исследования были проведены на 160 крысах (группы Wistar albino Glaxo, инбридинг F109, генотип «А») в возрасте 9

месяцев, массой 200-230 г и 12 беспородных собаках массой 5-6 кг обоего пола. В связи с отсутствием у крыс желчного пузыря острый холецистит моделировали на собаках, операции выполняли под внутривенным наркозом (тиопентал-натрий 5-10 мг/кг) с сохранением спонтанного дыхания. Под нембуталовым наркозом, выполняемым внутривенно (30-50 мг/кг), по общепринятым методикам на крысах моделировали панкреонекроз, острую обтурационную тонкокишечную непроходимость, острый аппендицит и механическую желтуху.

Было проведено 4 серии исследований: через 6 ч, 18, 30 и 42 ч. В указанные сроки после повторного нембуталового наркоза и срединной релапаротомии производили визуальную и прижизненную макроскопическую оценку появившимся изменениям в брюшной полости и в отдельных органах - печени, почках, поджелудочной железе, кишечнике, червеобразном отростке и желчном пузыре. Проводили отдельный забор проб крови из воротной и нижней полой вен, а также кишечной лимфы для сравнительного изучения функциональных проб печени и почек, гемостаза и уровня эндотоксемии. Для морфологических исследований производили изъятие печени, почек и тонкого кишечника. Изготовление микропрепаратов и общегистологические исследования проводили по общепринятым методикам (Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996). Препараты окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и суданом III. Морфологические исследования проводились на кафедре патологической анатомии ВолГМУ д.м.н., профессором Новчадовым В.В.

Материалом для клинических исследований послужили 1057 больных с различной ОАХП, обследованных и оперированных в МУЗ КБ №25 г.Волгограда за период с 1998 по 2006 годы (табл.1). Исследования проведены простым открытым рандомизированным контролируемым способом.

Диагностическую и лечебную тактику, ее результаты рассматривали в 2 группах больных ОАХП: основной и контрольной. Отбор больных в группы наблюдений проводился в хронологическом порядке. Основной группой являлись 224(21,3%) больных, у которых был применен предложенные нами алгоритмы профилактики и лечения ГРС, построенный с учетом новых

сведений о его патогенезе; контрольную группу составляли 833(78,7%) больных, получавших стандартную терапию ГРС.

Таблица 1.

Гепаторенальный синдром у больных ОАХП и связанная с ним летальность

Характер заболевания	Кол-во больных с ОАХП	Кол-во больных с ГРС				Летальность, связанная с ГРС	Общая летальность
		I ст. тяжести	II ст. тяжести	III ст. тяжести	Всего больных		
ООбтХ	342(32,3%)	43(64,8%)	20(29,7%)	3(4,5%)	66(19,3%)	10(15,1%)	11(3,2%)
ОХсМЖ	212(20%)	64(65,3%)	26(26,5%)	8(8,2%)	98(46,2%)	11(11,2%)	13(6,1%)
Стер.ПН	195(18,4%)	53(63,1%)	26(31%)	5(5,9%)	84(43,1%)	21(25%)	27(13,8%)
Инфиц.ПН	44(4,2%)	22(50%)	15(34,1%)	7(15,9%)	44(100%)	19(43,1%)	19(43,1%)
ООТКН	135(12,8%)	41(78,8%)	9(17,3%)	2(3,9%)	52(38,5%)	16(30,7%)	18(13,3%)
ОАсРП	129(12,2%)	44(81,5%)	7(12,9%)	3(5,6%)	54(41,8%)	4(7,4%)	5(3,8%)
Итого:	1057	267(67%)	103(25,8%)	28(7,2%)	398(37,6%)	81(20,3%)	93(8,8%)

На проведение экспериментальных и клинических исследований получено положительное заключение Локального Независимого Этического Комитета от 29.10.2003 года, протокол № 12 - 2003.

Комплексное клиническое и лабораторное обследование больных проводилось до операции и в 1-2 сут, 3-4 сут, 5-6 и 7-10 сут после операции.

У всех больных определяли психоневрологический статус, цвет кожного покрова и склер глаз, цвет мочи и кала, диурез, размеры и консистенцию печени, реакцию почек на пальпацию, тромбогеморрагические нарушения.

Функциональное состояние печени контролировалось определением в плазме крови общего билирубина и его прямой фракции, аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы, щелочной фосфатазы, уруканиназы, общего белка и его фракций. Для контроля функционального состояния почек оценивали суточный и минутный диурез и изменения мочевого осадка. Определяли концентрацию мочевины и креатинина в крови и моче, рассчитывали клиренсы мочевины и креатинина, клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию воды. У животных в эксперименте определяли мочевины и креатинин в плазме крови. Функциональные тесты печени и почек определялись по стандартным методикам (Меньшиков В.В., 1987).

Для оценки общей коагуляционной способности крови исследовали время рекальцификации и стандартизированный тест - активированное парциальное тромбопластиновое время, для оценки суммарной активности II, V, VIII факторов – протромбиновый индекс и тромбиновое время. Изучалось содержимое фибриногена и продуктов его деградации. Тесты выполняли по методикам, описанным в руководстве Балуды В.П. (1980) на турбидиметрическом гемокоагулометре CGL-2110 (Республика Беларусь, Минск). Для оценки антикоагулянтной способности крови исследовали уровень антитромбина-III в плазме (Abildgaard V., 1970). Спонтанную агрегацию тромбоцитов изучали при помощи анализатора агрегации модели 230-LA НПФ БИОЛА.. Фибринолитическую активность крови определяли экспресс-методом (XIIa-зависимый фибринолиз) диагностическими наборами НПО «РЕНАМ» г.Москва.

В качестве интегральных показателей развития эндотоксинемии определяли лейкоцитарный индекс интоксикации в крови (Кальф-Калиф Я.Я., 1941), уровень среднемолекулярных пептидов (Малахова М.Я., 1995), гидроперекиси липидов (Биленко М.В. с соавт., 1997) и диеновые конъюгаты (Владимиров Ю.А. с соавт., 1991).

Проницаемость эритроцитарных мембран изучали по степени мочевинового гемолиза эритроцитов (Михайлович В.А., Марусанов В.Е., 1993). Сорбционную способность эритроцитов оценивали по интенсивности сорбции метиленового синего мембраной эритроцита (Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., 1988).

Антиоксидантную активность изучали по значениям фермента супероксиддисмутаза (Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалев Ж.В., 1990).

Для определения состояния баланса регуляционной системы оксиданты-антиоксиданты рассчитывался оксидантно-антиоксидантный коэффициент через отношение гидроперекисей липидов к уровню супероксиддисмутаза.

Для большей информативности динамики морфометрических нарушений кишечника, печени и почек (в эксперименте), функциональных изменений печени и почек и уровня эндотоксемии проводилась их суммарная оценка, которая выражалась в баллах, вычисленных при помощи модульной формулы (Петри А. и др., 2003).

Состояние микробиоценоза верхних отделов тонкой кишки (аэробы, факультативные анаэробы, анаэробы, грибы) изучали на базе лаборатории дисбактериозов Противочумного института г.Волгограда. Результаты консультированы зав.лабораторией д.м.н. Лесовым В.П.

Структурные изменения печени, почек и кишечника оценивались при их ультразвуковом исследовании, выполняемом на аппаратах “НІТАСНІ - EUB - 305”, “Aloka - 500” и “Sonoline SL-1”.

Моторно-эвакуаторные функции желудочно-кишечного тракта исследовались электрогастроэнтерографом ЭГЭГ-01К.

Статистическая обработка проведена общепринятыми для медико-биологических исследований методами ($P=0.05$) с помощью программного пакета EXCEL 7.0 (Microsoft, USA) на IBM PC/AT.

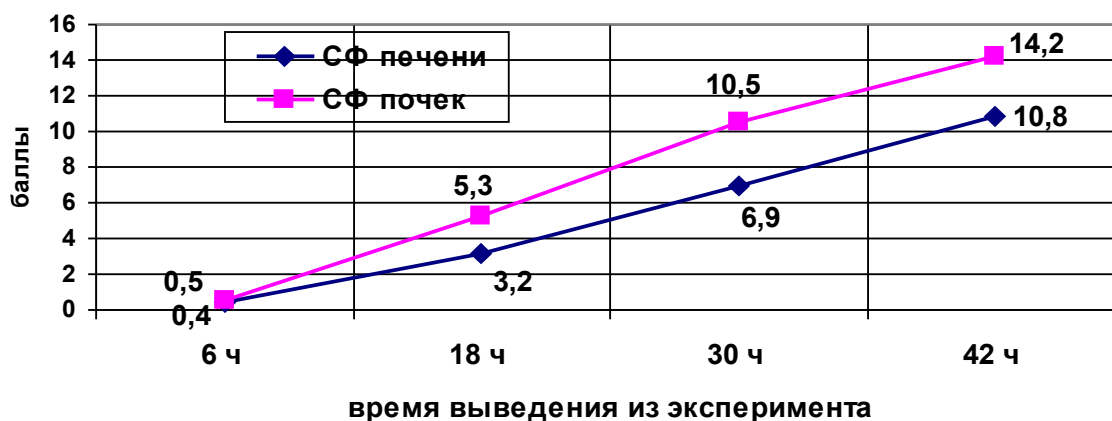
Результаты исследований и их обсуждение.

Экспериментальные исследования

Во время сравнительных экспериментальных исследований было обнаружено, что у животных с моделями панкреонекроза, ООТКН и ОАсРП биохимические и морфологические изменения по всем изученным позициям на всем протяжении эксперимента имели одну направленность и степень выраженности. Это позволило результаты их исследования интегрировать в одну группу.

Анализ результатов исследований показал, что у животных с моделями панкреонекроза, ООТКН и ОАсРП нарушения функций печени и почек постепенно развиваются после 6 ч и четко определяются лишь через 18 ч от начала эксперимента (рис.1).

Рис.1. Динамика показателей функционального состояния печени и почек у экспериментальных животных с моделями панкреонекроза, ООТКН и ОАсРП (n-60)



У животных с моделью острого обтурационного деструктивного холецистита (рис.2) изменения функциональных проб печени и почек достоверно начинали отмечаться лишь через 30 ч от начала эксперимента ($P < 0,05$).

У животных с моделью механической желтухи изменения печеночных проб начинают наблюдаться с первых часов эксперимента, а после 18 ч регистрировались и нарушения почечных проб (рис.3).

У всех животных на всем протяжении эксперимента не отмечалось достоверной разницы в пробах взятых из нижней полой и воротной вен ($P < 0,5$).

Рис.2. Динамика показателей функционального состояния печени и почек у экспериментальных животных с моделью острого обтурационного деструктивного холецистита (n-12)

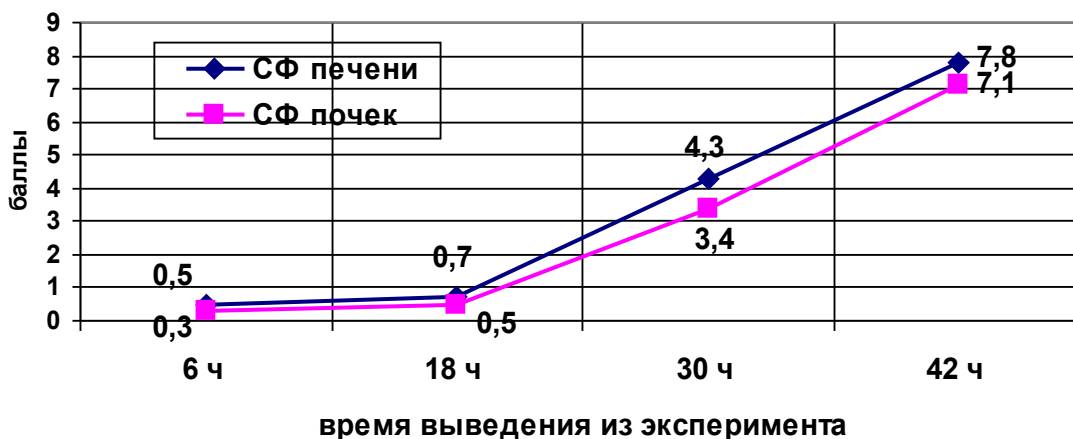
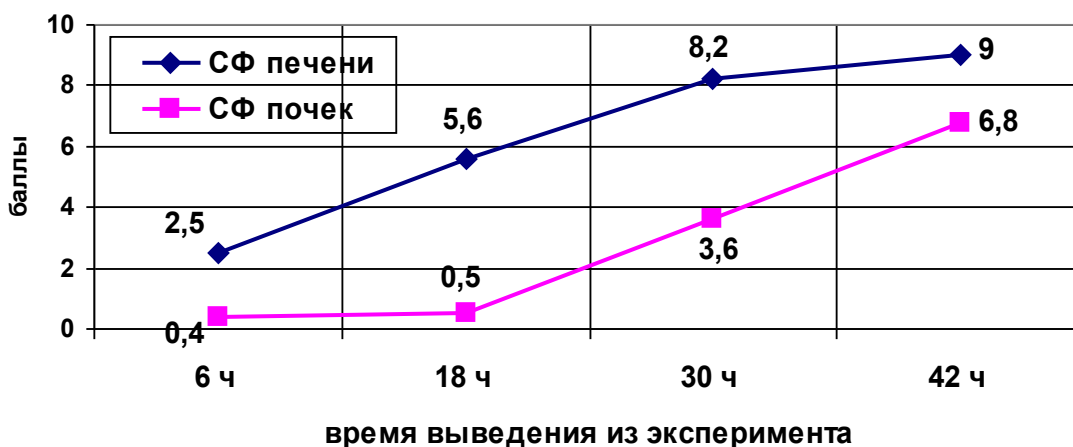


Рис.3. Динамика показателей функционального состояния печени и почек у экспериментальных животных с моделью механической желтухи (n-20)



У животных с моделями панкреонекроза, ООТКН и ОАсРП с первых

часов эксперимента наблюдались достоверно более глубокие изменения ($P < 0,01$) в процессах свертывания и противосвертывания в крови, оттекающей от кишечника, по сравнению с кровью из нижней полой вены (табл.2).

У животных с моделями острого обтурационного деструктивного холецистита и механической желтухи, напротив, достоверные различия в гемостазиологическом профиле в различных регионах кровотока возникали лишь к завершению эксперимента.

При изучении параметров эндотоксемии в различных бассейнах крово – и лимфотока обнаружено, что у животных с моделями панкреонекроза, ООТНК и ОАСРП уровень эндотоксемии в крови из воротной вены, а особенно в кишечной лимфе, был достоверно выше ($P < 0,01$), чем в крови из нижней полой вены (рис.4). Лишь к 42 часам от начала эксперимента параметры эндотоксемии в изучаемых локусах уравнивались.

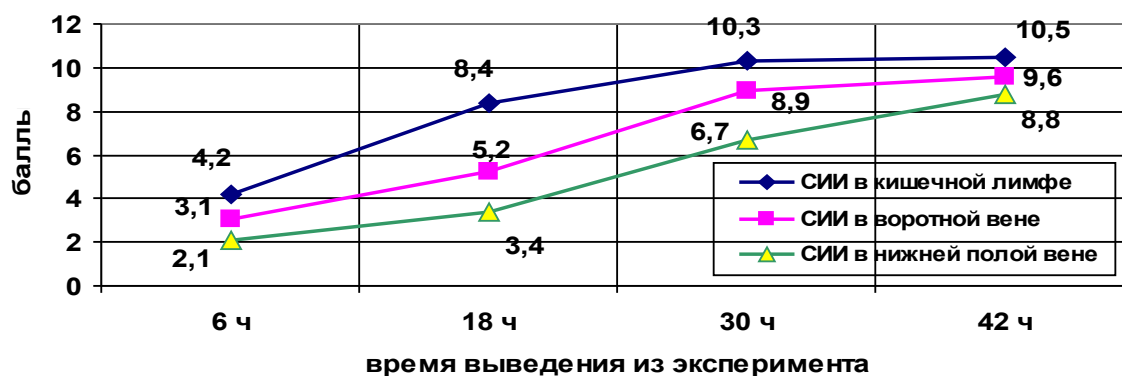
Таблица 2.

Показатели свертывания и противосвертывания в различных регионах кровотока у экспериментальных животных

Регионы кровотока	Время от начала эксперимента			
	6 ч	18 ч	30 ч	42 ч
Панкреонекроз, ООТНК и ОАСРП (n-60)				
Кровь из нижней полой вены	Активация свертывания	Гипер-коагуляция	Ia ст. ДВС	II ст. ДВС
Кровь из воротной вены	Гипер-коагуляция	Ia ст. ДВС	Iб ст. ДВС	II ст. ДВС
Острый обтурационный деструктивный холецистит (n-12)				
Кровь из нижней полой вены	Активация свертывания	Гипер-коагуляция	Гипер-коагуляция	Ia ст. ДВС
Кровь из воротной вены	Активация свертывания	Гипер-коагуляция	Ia ст.ДВС	Iб ст. ДВС
Механическая желтуха (n-20)				
Кровь из нижней полой вены	Активация свертывания	Гипер-коагуляция	Гипер-коагуляция	Ia ст. ДВС
Кровь из воротной вены	Активация свертывания	Гипер-коагуляция	Ia ст.ДВС	Iб ст. ДВС

- Примечание:** 1. Активация свертывания – активация I и II фазы коагуляции;
2. Гиперкоагуляция – активация свертывания + депрессия фибринолиза;
3. Ia стадия ДВС-синдрома – гиперкоагуляция + сладж-синдром;
4. Iб стадия ДВС-синдрома – гиперкоагуляция + сладж-синдром + истощение основного антикоагулянта антитромбина-III;
5. II стадия ДВС-синдрома – истощение свертывающих факторов плазмы крови + тотальное потребления фибриногена + высокий фибринолиз + сладж-синдром.

Рис.4. Динамика суммарного индекса интоксикации у экспериментальных животных с моделями панкреонекроза, ООТКН и ОАсРП (n-60)



У животных с моделями острого обтурационного деструктивного холецистита (рис.5) и механической желтухи (рис.6) в отличие от животных с моделями панкреонекроза, ООТКН и ОАсРП, более высокий уровень эндотоксемии в крови и лимфе, оттекающих от кишечника, начинал определяться лишь через 30 ч от начала эксперимента.

Рис.5. Динамика суммарного индекса интоксикации у экспериментальных животных с моделью острого обтурационного деструктивного холецистита (n-12)

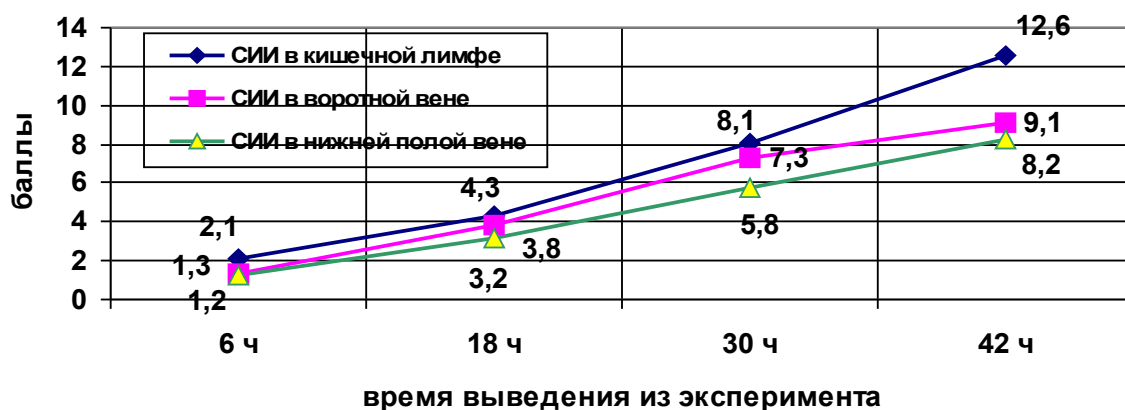
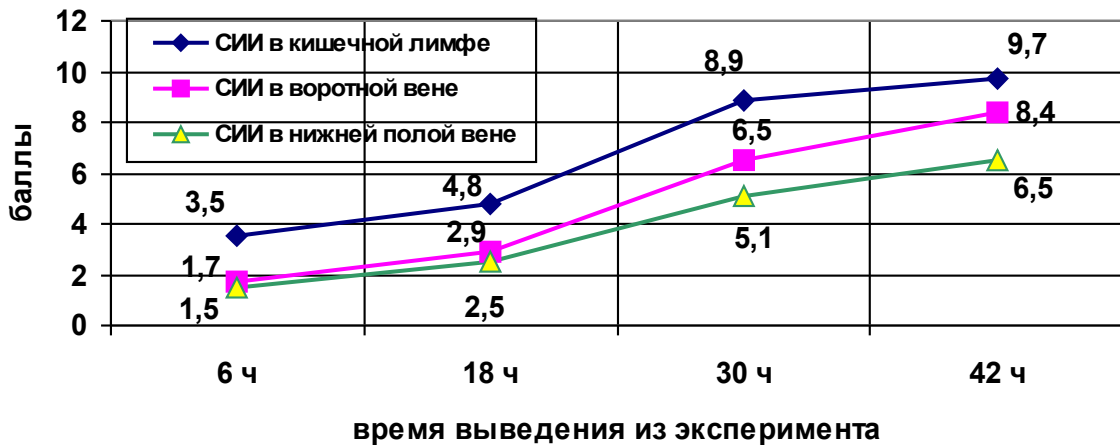


Рис.6. Динамика суммарного индекса интоксикации у экспериментальных животных с моделью механической желтухи (n-20)



Морфологические исследования показали, что у животных с моделями панкреонекроза, ООТКН и ОАсРП (рис.7) через 6 ч от начала эксперимента слизистой тонкой кишки, в отличие от печени и почек, уже определяли умеренные морфоструктурные нарушения (I ст.). Наблюдалась десквамация энтероцитов слизистой в просвет тонкой кишки с обнажением базальной мембраны. К 18 ч патологические изменения в тонкой кишки углублялись (II ст.), в дальнейшем распространялись на все слои ее стенки (III ст.). В то же время в печени и почках незначительные морфологические изменения (I ст.) начинают появляться лишь к 18 ч, а выраженные изменения только к концу эксперимента (III ст.). При этом в печени к завершению эксперимента наблюдалась картина сливных очаговых некрозов гепатоцитов с лизисом их ядер, а в почках обширные некротические изменения, как клубочкового, так и канальцевого аппарата с фибриноидным некрозом стенки артериол. На всем протяжении эксперимента отмечалась прямая корреляционная зависимость (r в пределах 0.675-0.988) между суммарным индексом интоксикации (СИИ) в крови, оттекающей от кишечника, и морфометрией стенки тонкой кишки (табл.3). Полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи повреждения стенки тонкой кишки и токсичности оттекающей от нее крови.

Рис.7. Степень морфоструктурных нарушений печени, почек и тонкой кишки у экспериментальных животных с моделями панкреонекроза, ООТКН и ОасРП (n=60)

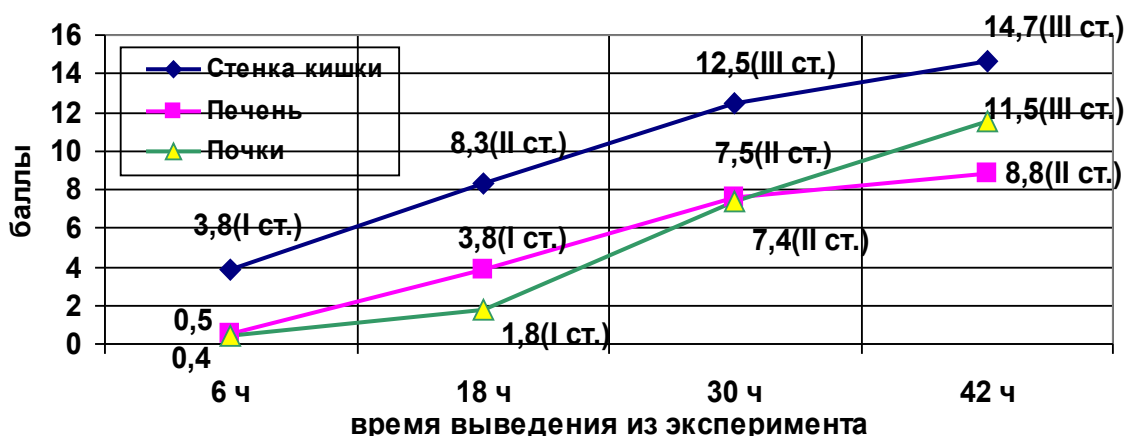


Таблица 3.

Матрица корреляций суммарного индекса интоксикации в мезентериальной венозной крови и морфометрии тонкой кишки у животных с моделями панкреонекроза, ООТКН и ОасРП.

Объем повреждения клеточных элементов стенки тонкой кишки	Суммарный индекс интоксикации в мезентериальной крови			
	6 ч	18 ч	30 ч	42 ч
энтероциты слизистой	0.675	0.815	0.953	0.988
сосуды микроциркуляции	0.694	0.732	0.769	0.932
миоциты	0.342	0.687	0.712	0.753
нервные сплетения	0.249	0.302	0.887	0.905
мезотелий брюшины	0.254	0.698	0.733	0.811

жирным шрифтом выделены сильные достоверные корреляционные связи ($r > 0.687$)

Проведенный корреляционный анализ между СИИ в крови, оттекающей от кишечника, и морфометрии печени, почек показал, что через 18 ч от начала эксперимента степень морфоструктурных изменений печени, а через 30 ч и почек, начинали прямо коррелировать с показателями эндогенной интоксикации (r в пределах 0.667 - 0.937). В дальнейшем по ходу эксперимента обнаруженные корреляционные связи усиливались.

У животных с моделью острого обтурационного деструктивного холецистита морфоструктурные нарушения печени опережали изменения в почках и стенке тонкой кишки и к 30 ч от начала эксперимента соответствовали II ст., в то же время в почках и тонкой кишке наблюдались умеренные (I ст.) морфоструктурные изменения (рис.8). К завершению эксперимента морфоструктурные нарушения печени, почек и тонкой

кишкостановились равными (II ст.) В отличии от животных с панкреонекрозом, ООТКН и ОАсРП через 42 ч от начала эксперимента в тканях печени и почек обнаруживалось преобладание дистрофических процессов над некротическими. В печени наблюдалась дистрофия гепатоцитов, ядра были сохранены и увеличены, в почках клетки нефротелия канальцевого и клубочкового аппаратов находились в состоянии вакуольной дистрофии. Высокие прямые корреляционные связи (r в пределах 0.658-0.943) между объемом поражения клеточных элементов стенки тонкой кишки и СИИ в крови, оттекающей от кишечника, начинали появляться через 30 ч от начала эксперимента (табл.4).

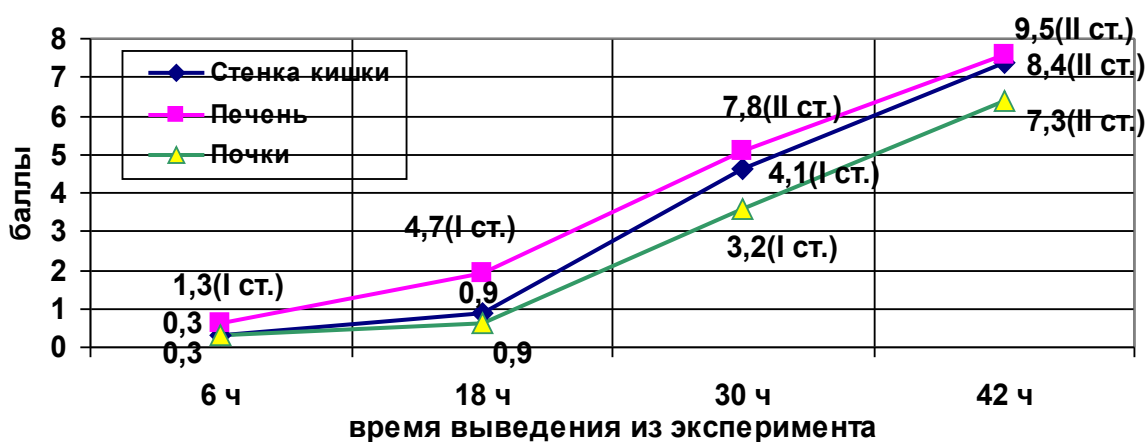
Таблица 4.

Матрица корреляций суммарного индекса интоксикации в мезентериальной венозной крови и морфометрии тонкой кишки у животных с моделью острого обтурационного деструктивного холецистита

Объем повреждения клеточных элементов стенки тонкой кишки	Суммарный индекс интоксикации в мезентериальной крови			
	6 ч	18 ч	30 ч	42 ч
энтероциты слизистой	0.658	0.765	0.883	0.943
сосуды микроциркуляции	0.699	0.731	0.893	0.873
миоциты	0.215	0.235	0.799	0.896
нервные сплетения	0.187	0.206	0.255	0.779
мезотелий брюшины	0.211	0.378	0.842	0.810

жирным шрифтом выделены сильные достоверные корреляционные связи ($r > 0.658$)

Рис.8. Степень морфоструктурных нарушений печени, почек и тонкой кишки у экспериментальных животных с моделью острого обтурационного деструктивного холецистита (n-12)



У животных с моделью механической желтухи (рис.9) динамика морфоструктурных нарушений печени, почек и тонкой кишки имела

аналогичную тенденцию обнаруженную при моделировании острого холецистита и различалась не достоверно ($P>0,5$). Отличием в морфоструктурных нарушениях печени, являлось расширение желчных капилляров с лимфоцитарной инфильтрацией вокруг них и появление желчных пигментов в клетках Купфера. Наблюдались высокие прямые корреляционные связи (r в пределах 0.655-971) между объемом поражения клеточных элементов стенки тонкой кишки и СИИ в крови, оттекающей от кишечника (табл.5).

Рис.9. Степень морфоструктурных нарушений печени, почек и тонкой кишки у экспериментальных животных с моделью механической желтухи (n-20)

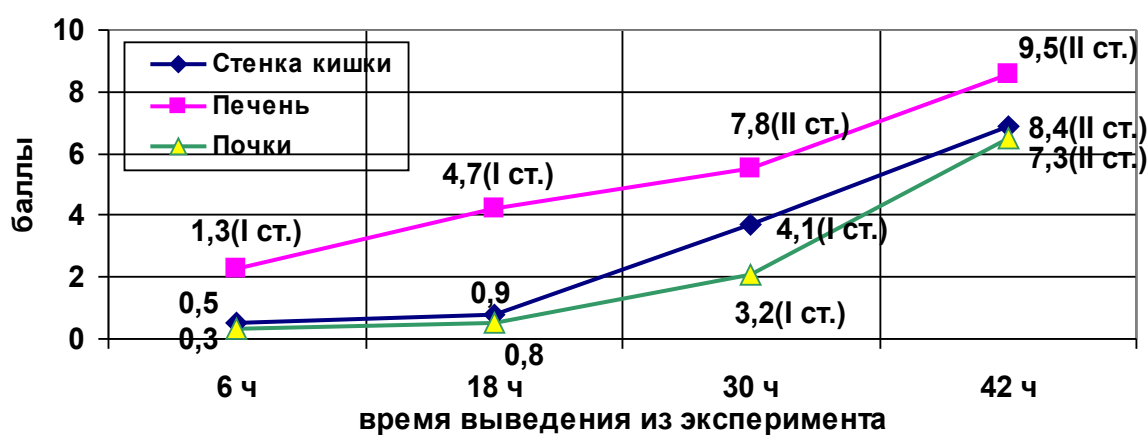


Таблица 5.

Матрица корреляций суммарного индекса интоксикации в мезентериальной венозной крови и морфометрии тонкой кишки у животных с моделью механической желтухи

Объем повреждения клеточных элементов стенки тонкой кишки	Суммарный индекс интоксикации в мезентериальной крови			
	6 ч	18 ч	30 ч	42 ч
энтероциты слизистой	0.655	0.669	0.849	0.971
сосуды микроциркуляции	0.282	0.664	0.845	0.864
миоциты	0.454	0.376	0.821	0.928
нервные сплетения	0.195	0.286	0.484	0.704
мезотелий брюшины	0.387	0.451	0.773	0.847

жирным шрифтом выделены сильные достоверные корреляционные связи ($r > 0.655$)

Резюмируя итоги эксперимента в целом, следует отметить, что при панкреонекрозе, ООТКН и ОАсРП наблюдается опережающее поражение

кишечника по сравнению с поражением печени и почек. Разгерметизация кишечника, как естественного резервуара эндотоксинов, существенно потенцирует системные коагулологические нарушения и эндотоксемию, приводит к срыву компенсационных способностей печени и почек, что имеет важное этиопатогенетическое значение в развитии ГРС. У животных с острым обтурационным деструктивным холециститом и механической желтухой на начальных этапах заболевания негативная роль кишечника в развитии ГРС была менее значима, чем у животных с моделями острого панкреонекроза, ООТКН и ОАсРП. Морфофункциональное состояние печени, а особенно почек, начинает резко ухудшаться с развитием острой кишечной недостаточности (ОКНед).

Клинические исследования

У 358(32,6%) больных ОАХП (табл.6) проведено параллельное мониторирование клинической картины, функциональных проб печени и почек, сонографии ЖКТ, электрогастроэнтерографии и микробиоценоза тонкой кишки.

Таблица 6.

Частота развития острой кишечной недостаточности и ГРС у больных различной острой абдоминальной хирургической патологией

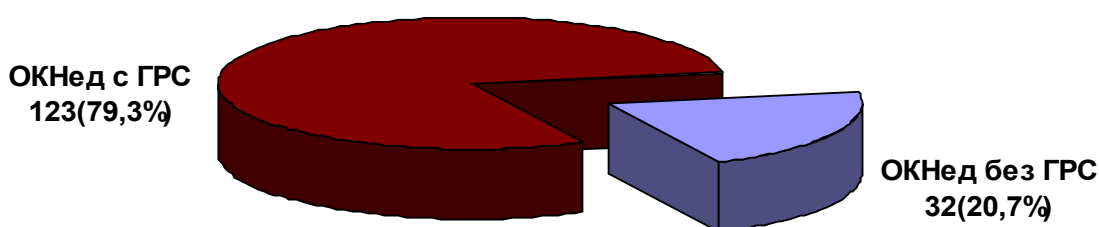
Нозологии	Кол-во больных ОАХП	с ОКНед	с ГРС	ГРС у больных с ОКНед
Стерильный ПН	62(17,3%)	39(62,9%)	23(37,1%)	23(62,8%)
Инфиз. ПН	26(7,2%)	26(100%)	26(100%)	26(100%)
ООТКН	95(26,5%)	25(26,3%)	23(24,2%)	23(92%)
ОАсРП	46(12,8%)	37(80,4%)	23(50%)	23(62,2%)
ООбтХ	76(21,2%)	16(21,1%)	17(22,4%)	16(100%)
ОХсМЖ	53(14,8%)	12(22,6%)	13(24,5%)	12(100%)
Всего	358	155(43,6%)	125(34,9%)	123(79,3%)

О развитии острой кишечной недостаточности судили: а) по клинической картине (отсутствие кишечных шумов или их резкое ослабление, пневматоз, вздутие живота, неотхождение газов); б) данным сонографии тонкой кишки (увеличение диаметра тонкой кишки, утолщение стенки кишки, выраженной складчатости слизистой, резкое ослабление или отсутствие перистальтики, депонирование жидкости в просвете кишки); в) данным электрогастроэнтерографии [снижение суммарной мощности электрического

сигнала тонкой кишки (СМЭС), электрической активности отделов ЖКТ - тощей кишки к подвздошной (ЭАО), коэффициента ритмичности тощей и подвздошной кишок (КР), коэффициента сравнения тощей кишки к подвздошной (КС)]; г) по изменению микробиоценоза тонкой кишки (замена резидентной микрофлоры тонкой кишки на бактериальные популяции аналогичные микрофлоре толстой кишки).

У 155(43,6%) из 358 обследованных пациентов с ОАХП сформировался синдром острой кишечной недостаточности, из них у 123(79,3%) диагностирован ГРС (табл.6, рис.10).

Рис.10. Частота развития ГРС у больных с острой кишечной недостаточностью (n-155) при ОАХП



Для уточнения механизмов отрицательного влияния острой кишечной недостаточности на функциональное состояние печени и почек во время операции выполнялся забор проб крови из воротной вены для исследования гемостаза и уровня эндотоксемии.

Анализ результатов исследования гемостаза показал, что у больных с острой кишечной недостаточностью, по сравнению с больными без нее, наблюдались выраженные различия в процессах гемокоагуляции в периферической и мезентериальной венозной крови ($P<0,01$). Как правило, у больных с острой кишечной недостаточностью в периферическом венозном кровотоке регистрировалась активация свертывания с депрессией фибринолиза, а в крови оттекающей от кишечника, наблюдались коагулологические изменения по типу ДВС-синдрома ($P<0,01$),

Изучение СИИ в различных регионах кровотока выявило более высокую (на $17,8\pm 2,3\%$) токсичность крови, оттекающей от кишечника, по сравнению с кровью из периферического венозного кровотока ($P<0,05$).

Следует отметить, что в изучаемых регионах кровотока наиболее выраженная разница в показателях гемокоагуляции и эндотоксемии обнаружилась у больных панкреонекрозом, а наименее у пациентов с острым обтурационным холециститом.

Параллельный мониторинг (табл.7) общеклинических и инструментальных исследований у больных с ОАХП позволил установить, что острая кишечная недостаточность в 80-85% случаев опережала развитие гепатонефропатий на 10-18 ч.

Таблица 7.

Параллельный мониторинг острой кишечной недостаточности и ГРС у больных острой абдоминальной хирургической патологией

Признаки	Кол-во больных	Время появления первых признаков ОКНед и ГРС с момента заболевания (в часах)				
		14-18 ч	19-23 ч	24-28 ч	29-33 ч	34-38 ч
I. ОКНед	155(43,6%)					
1.Клинические.		-	27(17%)	86(55%)	115(74%)	142(91%)
2. УЗИ.		56(36%)	107(69%)	127(82%)	129(83%)	155(100%)
3. ЭГЭГ.		89(57%)	138(89%)	143(92%)	145(94%)	155(100%)
II. ГРС	123(34%)					
1.Клинические		-	-	-	12(10%)	36(29%)
2.Функц.пробы		-	-	32(26%)	74(59%)	107(86%)

Наиболее яркие инструментальные проявления острой кишечной недостаточности наблюдались в течении первых 4 суток после операции (табл. 8).

Таблица.8

Динамика электроэнтерографических и сонографических показателей у больных с острой кишечной недостаточности (n-155) при ОАХП

Показатели	Норма	До операции	После операции			
			1-2 сут	3-4 сут	5-6 сут	7-10 сут
Электроэнтерография, мкВ						
СМЭС т.кишки	1,06±0,24	0,79±0,6	0,43±0,1 *	0,32±0,3 *	0,54±0,2	0,97±0,1
ЭАО:						
тощая кишка	0,22±0,4	0,15±0,02	0,14±0,02*	0,13±0,03*	0,20±0,01	0,21±0,02
подвзд.кишка	0,84±0,12	0,64±0,06	0,29±0,03*	0,19±0,04*	0,34±0,03*	0,76±0,02
КР:						
тощая кишка	2,56±0,3	1,52±0,2	0,99±0,06*	1,02±0,1*	1,61±0,1	2,09±0,2
подвзд.кишка	17,5±2,9	7,9±0,3*	8,7±0,09*	7,2±0,1*	12,8±0,2	14,2±0,2
КС:	0,45±0,07	0,19±0,02*	0,13±0,02*	0,17±0,03*	0,28±0,03	0,35±0,03

тощая кишка						
подвзд.кишка	0,13±0,02	0,6±0,02*	0,5±0,02*	0,6±0,02*	0,10±0,02	0,11±0,02
Сонография тонкой кишки						
Диаметр т. киш.	20 – 28 мм	29 – 31 мм	31 – 32 мм	30 – 32 мм	24 – 28 мм	20 – 28 мм
Толщ.стенки	3 – 4 мм	4,1–4,3 мм	4,4–4,7 мм	4,5–4,7 мм	3,5–4,1 мм	3 – 4 мм
Складч.слизис т.	не выраж.	не выраж.	выражена	выражена	не выраж.	не выраж.
Перистальтика	равномерн.	ослаблена	отсутств.	ослаблена	равномерн	равномерн
Внутрипросв. депонир.жидк.	нет	есть	есть	есть	нет	нет

Примечание: * - показана степень достоверные отличий от нормальных показателей (P>0,01)

Из 398 больных ОАХП ГРС I ст.тяжести развился в 208(52,3%) случаях, ГРС II ст. - в 103(25,8%) и ГРС III ст. - в 28(7,2%).

Основными клиническими симптомами у больных с ГРС I ст.тяжести являлись субиктеричность склер глаз, потемнение мочи, незначительное снижение диуреза и тромботические нарушения в виде тромбоза поверхностных вен в области внутривенных инъекций.

У больных с ГРС II ст. присоединялись увеличение размеров печени, болезненность при пальпации почек, более выраженное снижение диуреза.

У пациентов с ГРС III ст., клиническая картина дополнялась нарушением психоневрологического статуса, явлениями геморрагического диатеза (петехии, гематомы в области инъекций, кровоточивость из десен и раны) и дополнительно кожным зудом у больных с механической желтухой. Наиболее яркие клинические проявления ГРС у больных острым осложненным калькулезным холециститом (ООбТХ и ОХсМЖ) наблюдались на 3-5 сут после операции, а у больных с панкреонекрозом, ООТКН и ОАсРП на 3-4 сут (P<0,01). При адекватном лечении наблюдалось постепенное обратное развитие клиники ГРС, в первую очередь со стороны почек. К 7-10 сут сохранялась симптоматика синдрома лишь в группе больных с тяжелой степенью ГРС, где продолжали определяться легкая желтушность склер глаз и кожного покрова, увеличение размеров печени. У больных с летальными исходами наблюдалась, как правило, симптоматика ГРС III ст.

Следует отметить, что четкая клиническая верификация ГР встречалась при средней и тяжелой степенях его течения, в то время как из 208 больных

с ГРС I ст. тяжести у 59(27,5%) отсутствовала клиническая картина печеночно-почечной недостаточности.

Исследование функционального состояния печени показали, что у больных с ООбтХ нарушения функций печени протекали по типу синдрома печеночно-клеточной недостаточности, у больных с ОХсМЖ - по типу холестаза, а у больных с панкреонекрозом, ООТКН и ОАсРП - по типу синдрома цитолиза. При этом последовательность выпадения отдельных функций печени практически были идентичны у всех больных ОАХП.

У больных с ГРС I ст. до операции и в раннем послеоперационном периоде наблюдалось умеренное нарушение синтетической функции печени, сопровождающейся уменьшением выработки протромбинового комплекса ($P>0,01$) и снижением уровня альбуминов ($P>0,01$). Степень нарушения СФ печени выражалась ее угнетением до 5,9 баллов. При ГРС II ст. присоединялось нарушение выделительной функции с превалированием изменения пигментного обмена ($P>0,01$). СФ печени составляла 6,0-10,1 балла. При ГРС III ст. резко снижалась детоксикационная функция печени, проявляющаяся блокадой макрофагальной системы и ее неспособностью к дезаминированию ($P>0,01$). Степень нарушения СФ печени была свыше 10,1 балла.

Нарушение функций почек у всех больных ОАХП протекало по типу синдрома обратимой неанурической почечной недостаточности. Со стороны почек отмечалось последовательное ухудшение ее функций. При ГРС I ст. нарушения сводились к снижению концентрационной способности почек. Степень нарушения СФ почек выражалась ее угнетением до 5,9 баллов. ГРС II ст. сопровождался нарушением клубочковой фильтрации и присоединением мочевого синдрома. СФ почек составляла 6,0-10,1 балла, а при ГРС III ст. по причине тубулорексиса уменьшалась канальцевая реабсорбция воды. Степень нарушения СФ почек была свыше 10,1 балла.

Учитывая значительную роль печени в регуляции процессов гемокоагуляции, нами был проведен анализ гемостазиологического профиля у больных с ГРС. Обнаружено, что у пациентов с ГРС I ст. наблюдалась гиперкоагуляция вследствие выраженной активации плазменных факторов свертывания крови на фоне депрессии фибринолиза, у больных с ГРС II ст.

присоединялись истощение антитромбина-III и высокая спонтанная агрегация тромбоцитов, что соответствовало гемостазиологическому профилю Ia-б стадии ДВС-синдрома. У больных с ГРС III ст. верифицировалась лабораторная картина II стадии ДВС-синдрома, сопровождающаяся истощением свертывающих факторов плазмы крови, тотальным потреблением фибриногена, высоким фибринолизом и сладж-синдромом. Формирование ГРС происходило на фоне уже имеющихся выраженных гемокоагулологических нарушений. Глубина поражения печени и почек коррелировала со степенью гемокоагулологических нарушений (табл.9).

Таблица 9

Матрица корреляций показателей свертывания и противосвертывания со степенями тяжести ГРС у больных ОАХП (n-398)

Степень тяжести ГРС	Показатели свертывания и противосвертывания						
	Время рекальц.	АПТВ	ПТИ	Фибриноген	Антитромбин-III	САТ	ФАК
ГРС I	0.823	0.809	0.621	0.768	0.498	0.761	0.732
ГРС II	0.765	0.749	0.722	0.730	0.861	0.867	0.881
ГРС III	0.825	0.838	0.901	0.747	0.795	0.891	0.942

Жирным шрифтом выделены сильные корреляционные связи ($r > 0.680$)

Анализ динамики эндогенной интоксикации показал, что при ГРС I ст. тяжести скорость образования токсических субстанций совпадала или незначительно превышала максимальные возможности печени и почек, однако уже нарушались процессы их иммобилизации, депонирования и биотрансформации. Отмечалось умеренное повышение концентрации среднемолекулярных пептидов ($P > 0,05$), гидроперекисей липидов и диеновых конъюгатов ($P > 0,05$). Также умеренно изменялся химизм эритроцитарных мембран ($P > 0,05$), однако при этом наблюдалось выраженное снижение супероксиддисмутазы ($P > 0,05$). В этой стадии токсическими продуктами являлись в основном продукты нормального обмена в высоких патологических концентрациях (билирубин, трансаминазы, креатинин, мочевины). СИИ повышался до 4,6-10,8 баллов (средняя степень).

При ГРС II ст. наработка токсических субстанций намного превышала сохранившиеся возможности дисфункциональных печени и почек. Нарушались механизмы экскреции печенью и почками продуктов вторичной

токсической аутоагрессии, основными маркерами которой являлись резкое повышение концентрация белков острой фазы – среднемолекулярных пептидов ($P>0,01$) и продуктов перекисного окисления липидов ($P>0,01$). Отмечалось значительное нарушение баланса в регуляционной системе оксиданты–антиоксиданты ($P>0,01$). СИИ был свыше 10,8 баллов (тяжелая степень).

При ГРС III ст. значительного прогрессирования вторичной токсической аутоагрессии не отмечалось ($P>0,5$). Наблюдалось выраженное изменение мембранных характеристик эритроцитов в результате патологического их уплотнения, когда вслед за высокой проницаемостью эритроцитарной мембраны наступало резкое ее снижение и, соответственно, уменьшение сорбционной способности эритроцитов ($P>0,01$). СИИ также наблюдался свыше 10,8 баллов (тяжелая степень).

СИИ у больных с ГРС II и III ст.тяжести на всем протяжении лечения был практически равным, что говорило о прогрессировании печеночно-почечной недостаточности уже вне зависимости от уровня эндотоксемии.

Наиболее высокий уровень эндотоксемии определялся у больных панкреонекрозом и ОАсРП ($P>0,01$), затем у пациентов с ООТКН ($P>0,01$) и менее всего у больных острым осложненным холециститом ($P>0,01$).

Параметры эндотоксемии коррелировали ($P>0,01$) с показателями функционального состояния печени и почек (рис.11, 12).

Ультразвуковое исследование печени, проведенное до операции и в послеоперационном периоде у 398(37,6%) больных с ГРС и 659(62,4%) пациентов без ГРС, позволило достоверно установить, что уже при поступлении у больных с ГРС имелись неровные контуры печени, значимое

Рис.11. Динамика интегрированных показателей функционального состояния печени, почек и уровня эндотоксемии у больных с ГРС при остром осложненном холецистите.

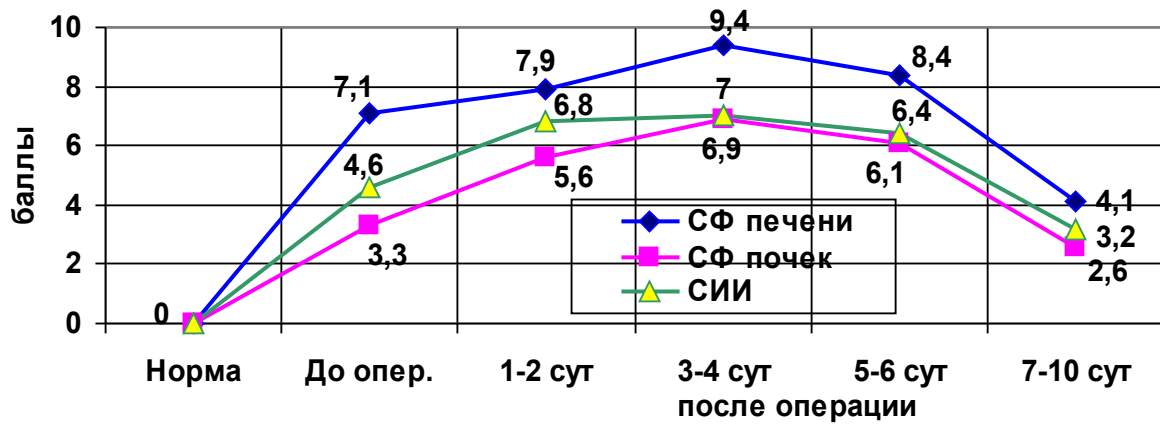
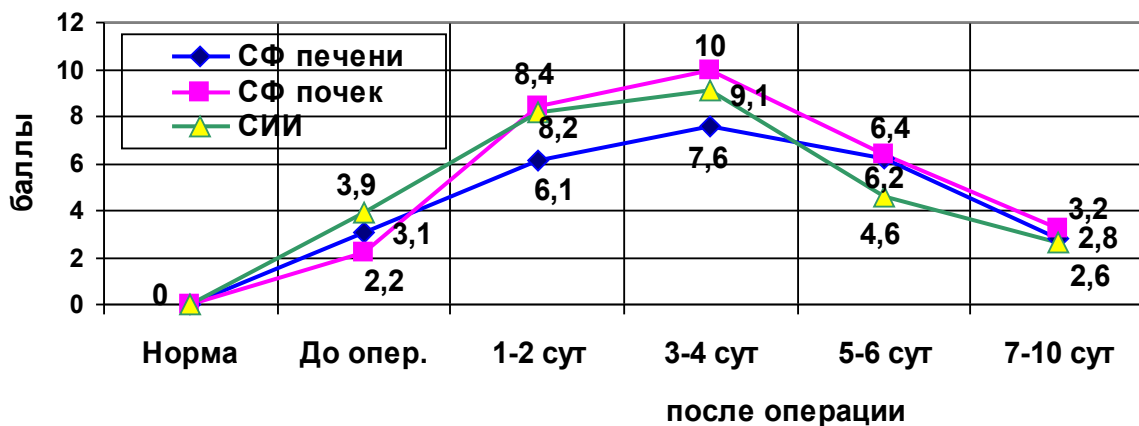


Рис.12. Динамика интегрированных показателей функционального состояния печени, почек и уровня эндотоксемии у больных с ГРС при панкреонекрозе, ООТКН и ОАсРП.



увеличение ее размеров: правой доли до 167 ± 6 мм, левой до 74 ± 4 мм ($P > 0,01$). Наблюдалось повышение эхогенности паренхимы печени ($P > 0,01$), подчеркнутость венозного рисунка в ней ($P > 0,01$), расширение воротной вены до $14,6 \pm 0,6$ мм ($P > 0,05$).

Ультразвуковое исследование почек показало увеличение их размеров: длины до 110 ± 5 мм, ширины до 58 ± 3 мм ($P > 0,01$), толщины паренхимы до 26 ± 2 мм ($P > 0,01$). Кроме того происходило возрастание ПЧЛ-индекса до $2,39:1$ ($P > 0,01$) и снижение эхогенности паренхимы ($P > 0,01$).

Ультразвуковые изменения печени у 294(73,9%) больных и почек у 261(65,6%) пациентов на 6-18 ч опережали появление нарушений их функционального состояния. Поэтому четкая корреляция ($r > 6.680$)

сонографических изменений печени и почек с их суммарными функциями наблюдалась лишь у больных с ОАХП, уже осложненным ГРС.

Анализ особенностей клинического течения ГРС показал, что у больных острым обтурационным холециститом он развивался после операции (табл.10), при этом у больных ОХсМЖ с длительностью билиарного блока свыше 7 сут, ГРС в 20(20,4%) случаев встречался уже до операции. Триггером к запуску механизма развития ГРС служили наркозная агрессия и операционная травма. Он имел в основном подострое клиническое течение и характеризовался преимущественным поражением печени. Более глубоконарушение функций печени объяснялось тем, что длительный анамнез ЖКБ, приступы острого холецистита, задолго до операции приводили к формированию ее морфофункциональных изменений. Менее выраженное поражение почек являлось следствием относительно невысокой эндотоксемии (рис.11).

Таблица 10.

Особенности клинического течения ГРС у больных острой абдоминальной хирургической патологией

Особенности клинического течения		ОАХП					
		ООбтХ (n-66)	ОХсМЖ (n-98)	Панкреонекроз (n-128)	ООТКН (n-52)	ОАсРП (n-54)	Всего (n-398)
Время развития ГРС	До опер.	-	20(20,4%)	79(64,1%)	21(40,4%)	12(22,2%)	132(33%)
	После опер.	66(100%)	78(79,6%)	49(35,9%)	31(59,6%)	42(77,8%)	266(67%)
Клиническое течение	Сверхостр.	-	-	62(48%)	3(5,8%)	4(7,6%)	69(17%)
	Острое	4(6,1%)	7(7,1%)	66(51%)	44(84%)	50(92,4%)	171(43%)
	Подострое	62(94%)	91(92,8%)	-	5(9,6%)	-	158(40%)
Преимущественное поражение органа	Печень	66(100%)	98(100%)	24(19%)	7(13,5%)	9(16,7%)	204(51%)
	Почки	3(4,5%)	4(4,1%)	104(81%)	45(86%)	45(83,3%)	194(49%)
Манифестная картина на ГРС	3-5 сут п/о	52(78,8%)	86(87,7%)	-	-	-	138(35%)
	3-4 сут п/о	8(12,1%)	12(12,2%)	104(82%)	48(92,3%)	49(85,1%)	221(55%)
	1-2 сут п/о	6(9,1%)	-	24(18%)	4(7,7%)	5(14,9%)	39(10%)

Манифестную форму ГРС принимал на 3-5 сут после операции. Это объяснялось тем, что у больных ООбтХ осложненным перитонитом или у больных ОХсМЖ имеющим в анамнезе длительный билиарный блок (свыше 7 суток), в первые четверо суток после операции формировалась острая кишечная недостаточность. Дополнительная токсическая «атака» со стороны

пораженной тонкой кишки, приводила к срыву компенсаторных возможностей печени и почек. При этом ГРС не сопровождался глубокими гомеостатическими нарушениями и достаточно хорошо подвергался медикаментозной коррекции.

У больных панкреонекрозом, ООТКН и ОАсРП в 112(47,8%) случаях ГРС развивался до операции вследствие значительной эндотоксемии, обусловленной самим характером патологии и уже в большинстве случаев сформировавшейся острой кишечной недостаточностью (табл.10, рис.12). ГРС характеризовался сверхострым и острым клиническим течением и преимущественным поражением почек. Печень до начала заболевания была интактна и несмотря на выраженную эндотоксемию, за счет высоких функциональных резервов и мощной макрофагальной системы, могла некоторое время находится в состоянии субкомпенсации. Почки представляют собой органы более «уязвимые» к воздействию продуктов дисметаболизма и коагулологическим нарушениям, к тому же они практически не обладают макрофагальной системой, вследствие чего сразу после срыва компенсаторных способностей печени наступало их более глубокое поражение (рис.9). Наиболее яркая клиническая картина и выраженные нарушения функций печени и почек наблюдались на 3-4 сут после операции. Причиной этому служила также острая кишечная недостаточность, купировать которую удавалось лишь на 5-6 сут послеоперационного периода. ГРС сопровождался глубокими гомеостатическими нарушениями и с трудом подвергался медикаментозной коррекции.

Известно, что у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости основным этиопатогенетическим звеном ГРС является сама хирургическая патология. Наряду с основным звеном патогенеза мы изучили дополнительные патологические этиопатогенетические факторы, являющимися осложнениями основного заболевания, такие как острая кишечная недостаточность, перитонит и билиарная гипертензия. Наши исследования показали (табл.11), что присоединение к основному этиопатогенезу ГРС одного из дополнительных этиопатогенетических факторов увеличивало частоту развития печеночно-почечной недостаточности до 43,1%, а при наличии двух до 63%.

Таблица 11.

Влияние дополнительных этиопатогенетических факторов у больных ОАХП на частоту развития ГРС и летальность.

Этиопатогенетические факторы развития ГРС	Кол-во больных ОАХП	Частота развития ГРС	Летальность, связанная с ГРС	Общая летальность
Без дополнительных факторов	495(46,8%)	103(20,8%)	5(4,8%)	7(1,4%)
Один дополнительный фактор	310(29,3%)	128(41,3%)	22(17,2%)	28(9%)
Два дополнительных фактора	230(21,7%)	145(63%)	38(26,2%)	41(17,8%)
Три дополнительных фактора	22(2,1%)	22(100%)	16(72,7%)	17(77,3%)
Всего	1057	398(37,6%)	81(20,3%)	93(8,8%)

Присоединение одновременно трех дополнительных этиопатогенетических факторов развития ГРС обуславливало 100% формирование печеночно-почечной недостаточности с высокой летальностью.

В настоящее время не существует общепринятой классификации печеночно-почечной недостаточности, а имеющиеся классификации не полностью устраивают хирургов, так как разрабатывались они в основном на материале представленном терапевтическими патологиями. Это не позволяет достаточно эффективно использовать их при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости.

На основании результатов наших исследований разработана классификация ГРС у больных ОАХП.

Классификация ГРС строилась на фундаменте его первичного основного этиопатогенетического звена, согласно нозологической формы, и наличия дополнительных этиопатогенетических факторов – острой кишечной недостаточности, перитонита и билиарной гипертензии.

Одним из основных критериев в современных классификациях печеночно-почечной недостаточности является степень тяжести. В нашей классификации различали 3 степени тяжести ГРС. В характеристике степеней тяжести ГРС наряду с клинической картиной учитывалась очередность угнетения основных функций печени и почек, а также учитывали состояние гемостаза, как наиболее чувствительной биологической системы. Так как ГРС у больных ОАХП представляет собой типовой патологический процесс, являющийся структурно-функциональным ответом печени и почек на острую

эндогенную токсическую агрессию, поэтому считали необходимым включать в классификацию показатели эндотоксикоза.

Как известно, печеночно-почечная недостаточность протекает во времени, поэтому считали обязательным в классификации ГРС учитывать временной фактор его развития. По данным наших исследований установлено, что чем быстрее формируется ГРС от начала заболевания (рис.13), тем тяжелее он протекает и с большим трудом поддается медикаментозной коррекции. В представленном рисунке видно, что при сверхостром и остром течении заболевания ГРС II-III ст.тяжести встретился в 41-62% случаев, а при подостром лишь в 13-28,9%. Вследствие этого подразделяли ГРС по течению на сверхострое - 12-24 ч; острое - 24-48 ч и подострое – свыше 48 ч (табл.10).

В ранее предлагаемых классификациях мы не встретили дифференцированной оценки тяжести поражения печени или почек, что существенно влияет на тактику лечения ГРС. Наши наблюдения показали, что ГРС протекал наиболее тяжело у больных с преимущественным поражением почек (рис.14). Рисунок иллюстрирует, что у пациентов с более выраженным поражением почек ГРС II-III ст.тяжести встретился в 8,7-29% случаев, а при более глубоком нарушении функций печени в 5,3-23%. Поэтому с целью оптимизации алгоритма лечения ГРС в клиническом диагнозе мы выделяли больных с преимущественным поражением печени или почек.

Рис.13. Влияние временного фактора на тяжесть клинического течения ГРС (n-398)

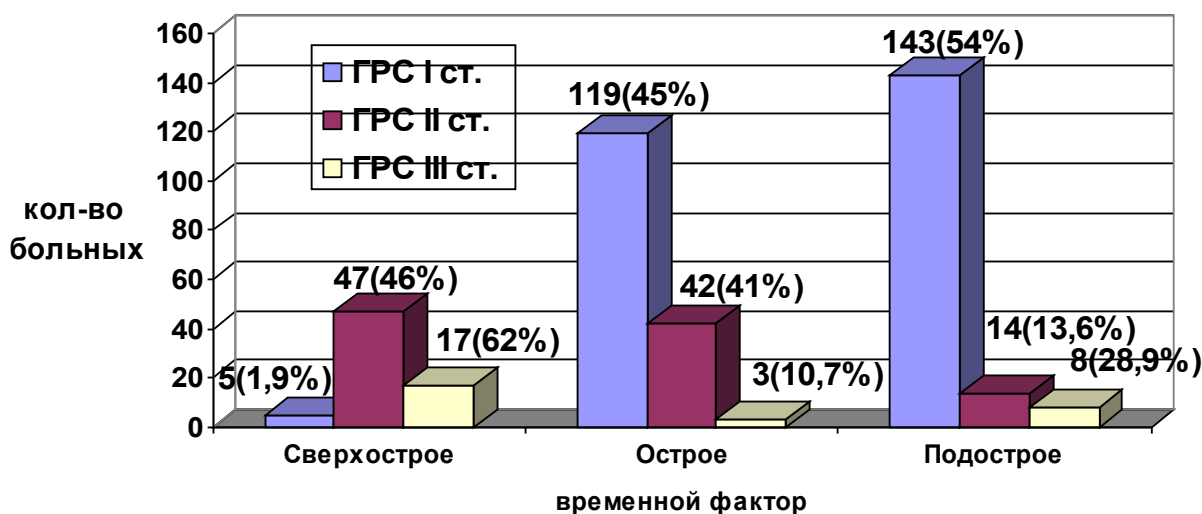
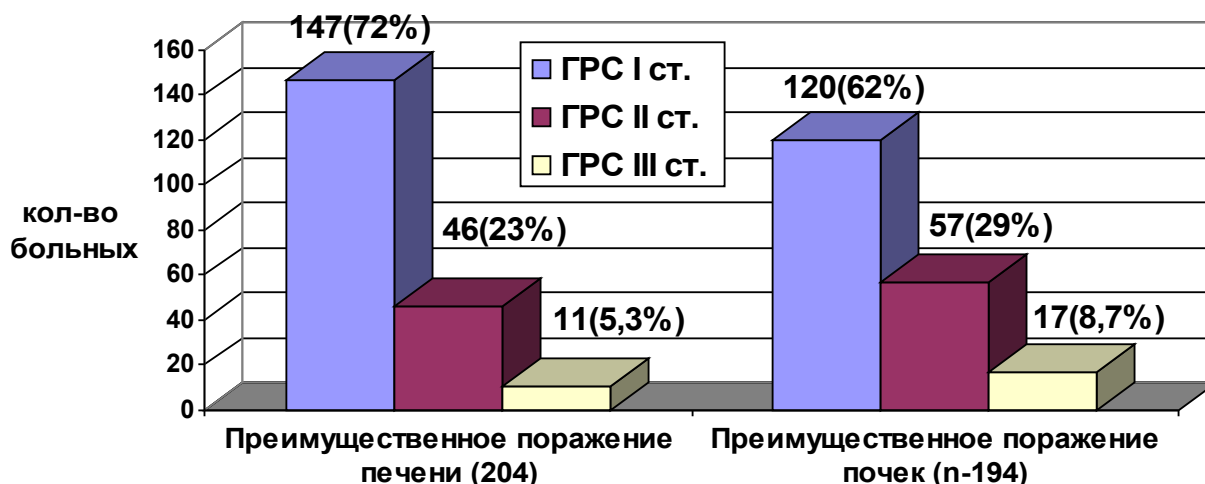


Рис.14. Влияние преимущественного поражения печени или почек на тяжесть клинического течения ГРС (n-398)



В полном варианте разработанная нами классификация ГРС у больных хирургического профиля представлена следующим образом:

Классификация гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией

По основному звену этиопатогенеза:

Нозологическая форма острого хирургического заболевания

По ведущим дополнительным этиопатогенетическим факторам:

1. Острая кишечная недостаточность; 2. Перитонит
3. Билиарная гипертензия

Один этиопатогенетический фактор - А; два фактора - Б; три фактора - В

По характеру клинического течения:

1. Сверхострое (12-24 ч); 2. Острое (24-48 ч); 3. Подострое (свыше 48 ч).

По тяжести течения:

1. ГРС I степени тяжести - минимальные клинико-функциональные проявления (снижение синтетической функции печени и концентрационной способности почек).

2. ГРС II степени тяжести - четкие клинико-функциональные проявления (угнетение выделительной функции печени и клубочковой фильтрации в почках + мочевого синдром)

3. ГРС III степени тяжести - яркая клиника и выраженные функциональные нарушения (блокада детоксикационной функции печени и

угнетение канальцевой реабсорбции воды почками).

По преимущественному поражению органа:

- а) ПП печени (преимущественное поражение печени)
- б) ПП почек (преимущественное поражение почек)
- в) П₂ (равное поражение функций печени и почек)

Приводится пример применения классификации ГРС в практической работе у больного с инфицированным панкреонекрозом, осложненным механической желтухой, перитонитом и острой кишечной недостаточностью. Диагноз ГРС выглядит следующим образом - ГРС_в, III ст.тяжести, острое течение с ПП почек, т.е. в патогенезе ГРС наряду с основным заболеванием (панкреонекрозом) имели место три (В) дополнительных этиопатогенетических фактора (билиарная гипертензия, перитонит и острая кишечная недостаточность), отмечалось острое течение с преимущественным поражением почек.

Построение классификации ГРС у больных ОАХП на фундаменте его первичного основного этиопатогенетического звена и ведущих дополнительных этиопатогенетических факторов с учетом характера клинического течения, степеней тяжести, выделения преимущественного поражения органа дало возможность использовать классификацию непосредственно в клинической практике. Это способствовало дифференцированному лечению ГРС при каждом отдельном остром хирургическом заболевании органов брюшной полости.

Своевременная диагностика и эффективность лечения ГРС у больных ОАХП в существенной мере зависят от применения информативных методов определения недостаточности печени и почек. Наши исследования показали, что наиболее ранними и информативными диагностическими критериями нарушения функции печени и почек являлись: повышение в плазме крови уровня печеночного фермента уростаниназы; снижение клиренса мочевины и фермента супероксиддисмутаза (Патент России на изобретение №2229716); гемокоагулологические нарушения по типу ДВС-синдрома; сонографические изменения печени и почек (табл.12, 13).

Таблица 12

Мониторинг общеклинической и ультразвуковой картины ГРС у больных острой абдоминальной хирургической патологией (n-398)

Обще-клиническая и ультразвуковая картина ГРС	Время появления общеклинической и ультразвуковой картины ГРС от момента заболевания (в часах)													
	8 ч	12 ч	16 ч	20 ч	24 ч	28 ч	32 ч	36 ч	40 ч	44 ч	48 ч	56 ч	64 ч	72 ч
	Количество больных													
	<u>83</u> 21%	<u>121</u> 30%	<u>139</u> 35%	<u>197</u> 49%	<u>233</u> 58%	<u>285</u> 72%	<u>307</u> 77%	<u>322</u> 81%	<u>349</u> 87%	<u>365</u> 91%	<u>378</u> 95%	<u>381</u> 96%	<u>394</u> 98%	<u>398</u> 100%
Клиническая картина					<u>47</u> 20%	<u>71</u> 25%	<u>98</u> 32%	<u>125</u> 39%	<u>146</u> 42%	<u>208</u> 57%	<u>230</u> 61%	<u>282</u> 74%	<u>323</u> 82%	<u>339</u> 85%
Лабораторная картина ГРС					<u>69</u> 29%	<u>99</u> 35%	<u>119</u> 39%	<u>141</u> 44%	<u>177</u> 51%	<u>244</u> 67%	<u>275</u> 73%	<u>335</u> 88%	<u>366</u> 93%	<u>398</u> 100%
ДВС-синдром			<u>11</u> 8%	<u>23</u> 12%	<u>44</u> 19%	<u>57</u> 20%	<u>67</u> 22%	<u>90</u> 28%	<u>120</u> 33%	<u>124</u> 34%	<u>132</u> 35%	<u>133</u> 35%	<u>137</u> 35%	<u>139</u> 35%
УЗ-пр. наруш. структ. печени	<u>20</u> 24%	<u>37</u> 30%	<u>72</u> 52%	<u>112</u> 57%	<u>165</u> 71%	<u>225</u> 80%	<u>251</u> 82%	<u>260</u> 81%	<u>286</u> 82%	<u>302</u> 83%	<u>298</u> 79%	<u>301</u> 79%	<u>323</u> 82%	<u>326</u> 82%
УЗ-пр. наруш. структ. почек	<u>23</u> 27%	<u>42</u> 34%	<u>79</u> 57%	<u>118</u> 59%	<u>175</u> 76%	<u>215</u> 75%	<u>234</u> 76%	<u>253</u> 78%	<u>268</u> 78%	<u>281</u> 77%	<u>287</u> 76%	<u>293</u> 77%	<u>311</u> 79%	<u>318</u> 80%
Снижение клиренса мочевины	<u>42</u> 51%	<u>94</u> 77%	<u>119</u> 85%	<u>176</u> 89%	<u>211</u> 90%	<u>285</u> 100%	<u>307</u> 100%	<u>322</u> 100%	<u>349</u> 100%	<u>365</u> 100%	<u>378</u> 100%	<u>381</u> 100%	<u>394</u> 100%	<u>398</u> 100%
Повышение уробилиназы	<u>65</u> 78%	<u>109</u> 90%	<u>127</u> 91%	<u>197</u> 100%	<u>233</u> 100%	<u>285</u> 100%	<u>307</u> 100%	<u>322</u> 100%	<u>349</u> 100%	<u>365</u> 100%	<u>378</u> 100%	<u>381</u> 100%	<u>394</u> 100%	<u>398</u> 100%
Гиперкоагул. и депрессия ФАК	<u>78</u> 94%	<u>114</u> 94%	<u>128</u> 92%	<u>174</u> 88%	<u>189</u> 81%	<u>228</u> 80%	<u>240</u> 78%	<u>232</u> 72%	<u>229</u> 67%	<u>241</u> 66%	<u>246</u> 65%	<u>248</u> 65%	<u>257</u> 65%	<u>200</u> 65%
Снижение СОД	<u>80</u> 96%	<u>117</u> 97%	<u>135</u> 97%	<u>193</u> 98%	<u>233</u> 100%	<u>285</u> 100%	<u>307</u> 100%	<u>322</u> 100%	<u>349</u> 100%	<u>365</u> 100%	<u>378</u> 100%	<u>381</u> 100%	<u>394</u> 100%	<u>398</u> 100%

Примечание: количество больных - абс.цифры
% отношение

Таблица 13.

Мониторинг лабораторно-ультразвуковой картины гепаторенального синдрома у больных ОАХП (n-398)

Ранние лабораторно-ультразвуковые показатели ГРС	Время (в часах) опережения достоверных изменений стандартных функциональных проб печени и почек у больных ОАХП, осложненной ГРС			
	ООКХ (n-164)	Панкрео-некроз (n-128)	ООТКН (n-52)	ОАсРП (n-54)
Уробилиназа - 0,10 ед и выше	8-18 ч	6-16 ч	10-20 ч	8-16 ч
Гиперкоагуляция	10-24 ч	14-18 ч	12-18 ч	12-20 ч
Ia стадия ДВС-синдрома	4-10 ч	4-10 ч	4-10 ч	4-10 ч
Клиренс мочевины – 38 ммоль/л и ниже	12-20 ч	16-22 ч	14-18 ч	14-22 ч
Супероксиддисмутаза – 16 мкг/мл и ниже	10-20 ч	8-18 ч	12-22 ч	10-18 ч
Оксидантно-антиокси-	12-22 ч	10-20 ч	14-24 ч	12-22 ч

дантный коэффициент – 0,38 ед и выше				
УЗ-признаки нарушения структуры печени	8-16 ч	4-12 ч	6-16 ч	8-18 ч
УЗ-признаки нарушения структуры почек	6-14 ч	4-10 ч	4-14 ч	4-14 ч

Преимуществом предлагаемых методик является достаточно простая воспроизводимость и возможность тиражирования в любой современной клинической лаборатории.

Предложенные методы ранней диагностики печеночно-почечной недостаточности позволили выявить ГРС у 59(14,8%) больных со скрытым его течением.

Для выделения группы больных с повышенным риском развития ГРС, нами разработан прогностический индекс (Pri), который строился с учетом основных факторов, наиболее существенно влияющих на функции печени и почек. Это сама нозология заболевания, наличие дополнительных патологических этиопатогенетических факторов, исходное состояние печени и почек, состояние гемостаза и возраст.

Вычисление проводится по следующей формуле:

$$Pri = N + R + F + J + Q + G + H + S, \text{ где}$$

N – нозология заболевания; **R** – наличие перитонита; **F** – наличие острой кишечной недостаточности; **J** – наличие билиарной гипертензии; **Q** – показатель суммарной функции печени; **G** – показатель суммарной функции почек; **H** – гемокоагулологические нарушения; **S** – возраст

Каждый фактор оценивался в баллах относительно других факторов методом экспертной оценки. **N** – нозологии заболеваний оценены следующим образом: ООбтХ – 1 балл; ОХсМЖ - 2 балла; ООТКН – 3 балла; ОАсРП – 4 балла; Стерильный панкреонекроз – 5 баллов; Инфицированный панкреонекроз - 6 баллов;

R – наличие перитонита – 4 балла.

F – наличие острой кишечной недостаточности – 3 балла.

J – наличие билиарной гипертензии – 2 балла.

Q - нарушение суммарной функции печени I степени оценивается в 1 балл, II степени - 2 балла, III степени – в 3 балла.

G - нарушение суммарной функции почек I степени оценивается в 1 балл, II степени - 2 балла, III степени - 3 балла.

H - изменение процессов гемокоагуляции – гиперкоагуляция 1 балл, ДВС-синдром Ia стадии - 2 балла, ДВС-синдром Ib стадии - 3 балла и ДВС-синдром II стадии - 4 балла.

S - возраст больных до 60 лет оценивается в 0 баллов, до 75 лет – 1 балл, старше 75 лет - в 2 балла.

Исходя из клинических данных, биохимических исследований мы различали три степени прогностического индекса. Прогностический индекс I степени находится в пределах 4–10 баллов, II степени – в пределах 11–14 баллов, III степени – от 15 баллов и выше.

Расчет $P_{гi}$ проводился до операции, поэтому из 1057 больных ОАХП было исключено 132(12,4%) пациента с уже имеющимся ГРС (табл.14).

Таблица 14.

Прогностический индекс в группе больных с риском развития ГРС после операции

Заболевание	Кол-во больных	Кол-во больных с риском развития ГРС	Прогностический индекс			с ГРС после операции
			$P_{гi}$ I ст.	$P_{гi}$ II ст.	$P_{гi}$ III ст.	
ООбтХ	342(36,9%)	80(23,4%)	38(47,5%)	29(36,2%)	13(16,2%)	66(82,5%)
ОХсМЖ	192(21,1%)	94(48,9%)	52(55,3%)	26(27,6%)	16(17%)	78(82,9%)
Стерильн. ПН	149(16,1%)	50(33,5%)	5(10%)	34(68%)	11(22%)	38(76%)
Инфицир. ПН	11(1,2%)	11(100%)	-	2(18,1%)	9(81,9%)	11(100%)
ООТКН	114(12,3%)	34(29,8%)	6(17,6%)	18(52,9%)	10(29,4%)	31(91,2%)
ОАРП	117(12,6%)	48(41%)	8(16,7%)	14(29,2%)	26(54,2%)	42(87,5%)
Всего:	925	317(34,3%)	109(34,4%)	123(38,8%)	85(26,8%)	266(83,9%)

До операции, согласно $P_{гi}$ в группу больных с риском развития ГРС из 925(84,4%) пациентов ОАХП было включено 317(34,3%) больных, у которых после операции в 266(83,9%) случаях развился ГРС. У больных с $P_{гi}$ II-III степени имелся наиболее высокий риск развития ГРС.

Предложенные ранние диагностические тесты недостаточности печени и почек, свидетельствующие о нарушении их функций, а также разработанный

прогностический индекс повышенного риска развития ГРС в целом служили основанием для проведения превентивного лечения печечно-почечной недостаточности.

Успешное лечение ГРС у больных ОАХП базировалось на новых сведениях о его патогенезе и использовании разработанной классификации. Это давало возможность существенно улучшить эффективность ранней диагностики ГРС и определить стратегию его терапии на своевременной и комплексной реализации четырех основных моментов:

1 - короткая интенсивная предоперационная подготовка;

2 - активная хирургическая тактика с дифференцированным воздействием на дополнительные этипатогенетические факторы - синдром острой кишечной недостаточности, перитонит и билиарную гипертензию;

3 - дифференцированная превентивная терапия нарушений функций печени и почек до операции, во время операции и в раннем послеоперационном периоде;

4 - построение комплекса терапии с учетом временного фактора развития ГРС, тяжести течения и преимущественного поражения органа.

Исходя из полученных новых сведений о патогенезе ГРС у больных ОАХП, особое место отводили коррекции острой кишечной недостаточности, которая включала:

1) введение гастродуоденокинетики, учитывая, что водители ритма ЖКТ располагаются в желудке и 12-перстной кишке (Тарала Е.В., 1999). Использовали церукал 2 мл (10 мг) внутримышечно и даларгин 75 мг/кг на 20 мл физиологического раствора внутривенно. Антихолинэстеразные препараты (прозерин, калимин) подключали спустя 1,5-2 часа после введения церукала и даларгина;

2) пресакральные новокаиновые многокомпонентные блокады [200 мл 0,25% раствора новокаина + 40 мг клексана и 1,0 гр антибиотика из группы цефалоспоринов (III или IV генерации)]. Новокаин, распространяясь вверх по забрюшинной клетчатке, достигал корня брыжейки тонкой кишки. Анестезирующий и ганглиоблокирующий эффекты новокаина устраняли болевой синдром, это способствовало повышению электрической активности гладкой мускулатуры стенки кишки и, следовательно, повышалась моторно-эвакуаторная функция кишечника. За счет снятия спазма гладкой мускулатуры в сосудах брыжейки и стенки тонкой кишки в них улучшалась

микроциркуляция. Клексан активизировал основной плазменный антикоагулянт антитромбин-III, снижал агрегационную способность тромбоцитов и увеличивал фибринолитическую активность крови, за счет чего в крови, оттекающей от кишечника, снимались изменения гемостаза, соответствующие Ia-б стадии ДВС-синдрома. Этим достигалось региональная профилактика процесса диссеминированного тромбообразования, которая в свою очередь предупреждала его генерализацию в периферическом кровотоке. Антибиотик служил профилактикой энтерогенных гнойно-септических осложнений (Патент РФ на изобретение №2269345). Больным острым холециститом с длительной механической желтухой (более 10 сут), не включался в пропись клексан, т.к. к этому времени происходило угнетение выработки прокоагулянтов печенью и у части пациентов начинала определяться лабораторная картина II-стадии ДВС-синдрома;

3) антибиотикотерапию. Антибиотиками выбора считали фторхинолоны последних поколений и метронидазол, которые вводились внутривенно непосредственно перед операцией и в раннем послеоперационном периоде;

4) тотальную энтеральную интубацию для декомпрессии тонкой кишки;

5) лаваж тонкой кишки оксигенированными энтеросорбентами (энтеросорб, энтеросгель или полифепам). Раствор сорбентов оксигенировали пропусканием через него кислорода в течении 20 мин. Кислород, попадая с сорбентом в тонкую кишку подавлял рост анаэробной микрофлоры.

6) введение по энтеральному зонду, начиная с 1-х сут после операции, 30-35 мл лактулозы 3-4 раза в день для подавления аммиакообразующей флоры вплоть до появления самостоятельного стула.

7) введение по энтеральному зонду колибактерина, энтерола и бифиформа (пробиотики) от 5 до 10 доз в сут, начиная с 1-х сут после операции. С 3-х сут наряду с пробиотиками подключали пребиотик - хилак-форте (1 мл препарата соответствует биосинтетически активным веществам 100 млрд. нормальных микроорганизмов) по 5 мл 3 раза в день и начинали питание моно- и полисубстратными смесями с включением пищеварительного мелкогранулированного фермента панцитрата.

8) управляемую декомпрессию внепеченочных желчных путей у больных острым осложненным холециститом и панкреонекрозами с наружным дренированием желчных путей для уменьшения потери желчи. В случаях желчепотери свыше 300 мл в сут, в комплекс лечения больных добавляли

холесорбцию, которая устраняла отрицательные последствия безвозвратной желчепотери.

У 18(12,6%) больных, не переносивших перорального приема желчи, использовали лиофилизированную сорбированную желчь, которая расфасовывалась в специальные кислотоустойчивые капсулы, и больные принимали перорально 4 раза в день по 2 капсулы.

Предложенная схема лечения острой кишечной недостаточности позволяла достоверно ($P > 0,05$) снизить уровень системных коагулологических нарушений и эндотоксемии (табл.15, 16).

Таблица 15.

Показатели свертывания и противосвертывания у больных с ГРС (n-398) на 3-4 сут после операции в основной и контрольной группах при ОАХП.

Группы больных	Кол-во больных	Показатели					
		Вр.рек., сек	АПТВ, сек	ПТИ, %	АТ-III, %	САТ, %	ФАК, мин
Основная группа	75	171,3±7	50,9±5	76,5±5	80,4±5	28,6±2	11,4±1,3
Контрольная группа	323	142,5±6 <i>I**</i>	34,6±4 <i>I**</i>	71,3±4 <i>I*</i>	68,5±4 <i>I**</i>	34,3±3 <i>I**</i>	19,2±2,3 <i>I**</i>

Примечание: - цифрой 1 – показана степень достоверных различий между основной и контрольной группами ОАХП. (Степень вероятности оценки достоверности различий во всех случаях обозначена * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$).

Таблица 16.

Показатели эндотоксикоза у больных с ГРС (n-398) на 3-4 сут после операции в основной и контрольной группах при ОАХП.

Группы больных	Кол-во больных	Показатели						
		СМП, усл.ед	ГПЛ, ммоль/л	ДК, ммоль/л	СОД/А, мкг/мл	коэф., ед	ПЭМ, усл.ед	СИИ, баллы
Основная группа	75	0,28±0,02	18,5±0,2	129,6±7	21,5±1,1	0,86±0,1	18,1±0,2	4,2±0,2
Контрольная группа	323	0,37±0,02 <i>I**</i>	25,4±0,2 <i>I**</i>	144,1±9 <i>I**</i>	14,2±1, <i>I**</i>	1,78±0,2 <i>I**</i>	24,3±0,2 <i>I**</i>	2,3±0,2 <i>I**</i>

Примечание см. к табл.15.

Комплексное лечение ГРС у больных острой абдоминальной хирургической патологией (табл.17), которое дало возможность уменьшить переход легких форм в более тяжелые на 26%, снизить процент развития ГРС после операции с 38,8% до 33,5% и летальность, связанную с ГРС на 2,1% (табл.18)

Таблица 17.

Схема лечения гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией.

Степени ГРС	Методы лечения		
	До операции	Во время операции	После операции
Базисная терапия печеночно-почечной недостаточности			
ГРС I ст.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ангиолитики и антиагреганты (компламин, трентал и др.); 2. Пресакральные новокаиновые многокомпонентные блокады; 3. Гастродуоденокинетики (церукал, даларгин); 4. Энтеросорбенты (энтеросгель, энтеросорб, полифепам); 5. Петлевой диуретик (фуросемид); 6. «Антагонисты кальция» для снятия почечной вазоконстрикции и сниж. реабсорб.ионов Na (изоптин и др.) 7. Гепатопротекторы (эссенциале, гептрал и др.); 8. Антиоксиданты (мексидол, Vit C, E и др.); 9. Антибиотики выбора (фторхинолоны и метронидазол); 10. Пребиотик (лактолоза) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Адренергетики (дофамин, добутамин в «почечных» дозах); 2. Петлевой диуретик 3. Энтеральная интубация. 4. У больных ООКХ и панкреонекрозом наружное дренирование желчных путей. 5. Для проведения лимфотропной терапии: дренирование круглой связки печени или пахового лимфатического узла. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ангиолитики и антиагреганты; 2. Пресакральные новокаиновые блокады; 3. Гастродуоденокинетики; 4. Энтеральное введение оксигенированных энтеросорбентов, пребиотиков (хилак-форте) и пробиотиков (колибактерин, энтерол, бифиформ) 5. УФО-крови 6. Холесорбция 7. Схема антибиотикотерапии продолжена; 8. Ранняя нутритивная поддержка 9. Эндолимфатическая терапия
Базисная терапия печеночно-почечной недостаточности			
ГРС II ст.	<p>Добавление к вышеперечисленному:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Адренергетики в «почечных» дозах (дофамин или добутамин) 	<p>Добавление к вышеперечисленному:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Дренир.пупочной вены для подведения гепатопротекторов и антиоксидантов непосредст. к печени; 2. Дренирование ГЛП у больных инфицированными 	<p>Добавление к вышеперечисленному:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Свежезамороженная плазма, альбумины; 2. Гептрал, 5% р-р глюкозы, мексидол, vit C внутривенно. 3. Серийный плазмаферез 4. При панкреонекрозах НЭХОЛ

		панкреонекрозами	
Базисная терапия печеночно-почечной недостаточности			
ГРС III ст.	Добавление к вышеперечисленному: 1. УФО-крови 2. Свежезамороженная плазма	Добавление к вышеперечисленному: 1. Почечные вазодилататоры (терлипрессин, орнипрессин и др.)	Добавление к вышеперечисленному: 1. Парентеральное питание белками без ароматических аминокислот (аминостерилгепа и др.)

Таблица 18.

Результаты профилактики и лечения ГРС после операции у больных ОАХП

Больные ОАХП	Количество больных осложненных ГРС после операции				Летальность связанная с ГРС	Общая летальность
	I ст. тяжести	II ст. тяжести	III ст. тяжести	Всего		
Основная группа						
ООбтХ	5(71,4%)	2(28,6%)	-	7(15,2%)	1(14,2%)	1(2,1%)
ОХсМЖ	11(73,3%)	3(20%)	1(6,7%)	15(34,1%)	1(6,6%)	2(4,5%)
Стерильн.ПН	9(75%)	3(25%)	-	12(31,5%)	2(16,6%)	3(8,6%)
Инфиц.ПН	9(60%)	4(26,7%)	2(13,3%)	15(100%)	6(40%)	6(40%)
ООТКН	10(83,3%)	2(16,7%)	-	12(30%)	3(25%)	4(10%)
ОАсРП	12(85,8%)	2(14,2%)	-	14(34,1%)	1(7,1%)	1(2,4%)
Всего: 224	56(74,6%)	16(21,3%)	3(4%)	75(33,5%)	14(18,6%)	17(7,6%)
Контрольная группа						
ООбтХ	38(64,4%)	18(30,5%)	3(5,1%)	59(19,9%)	9(15,2%)	10(3,3%)
ОХсМЖ	53(63,8%)	23(27,7%)	7(8,4%)	83(49,4%)	10(12%)	11(6,5%)
Стерильн.ПН	44(61,1%)	23(31,9%)	5(6,9%)	72(45%)	19(26,4%)	24(15,2%)
Инфиц.ПН	13(44,8%)	11(37,9%)	5(17,4%)	29(100%)	13(44,8%)	13(44,8%)
ООТКН	31(77,5%)	7(17,5%)	2(5%)	10(42,1%)	13(32,5%)	14(14,7%)
ОАсРП	32(80%)	5(12,5%)	3(7,5%)	40(45,4%)	3(7,5%)	4(4,5%)
Всего: 833	211(65,3%)	87(26,9%)	25(7,7%)	323(38,8%)	67(20,7%)	76(9,2%)

Выводы

1. Экспериментальные исследования показали, что у животных с моделями панкреонекроза, ООТКН и ОАсРП обнаруживалось опережающее морфоструктурное повреждение стенки тонкой кишки по сравнению с печенью и почками. У животных с моделями острого обтурационного деструктивного и механической желтухи отмечалось первичное вовлечение в патологический процесс печени, в последующем тонкого кишечника и позднее почек.

2. У экспериментальных животных с развитием морфоструктурных изменений в стенке тонкой кишки начинают наблюдаться выраженные коагулологические нарушения и высокий уровень эндотоксикоза, определяемый в крови и особенно, в лимфе, оттекающих от кишечника, по сравнению с периферической венозной кровью. Дополнительная токсическая «атака» со стороны пораженной тонкой кишки обуславливает срыв компенсаторных возможностей печени и почек.

3. У больных ОАХП мониторингирование общеклинической картины, структурно-функционального состояния печени, почек и тонкой кишки, включая изучение микробиоценоза тонкой кишки, коагулологических нарушений и эндотоксемии в различных регионах кровотока полностью подтверждает экспериментальные данные, свидетельствующие о значительной роли кишечника в углублении системных коагулологических нарушений и эндотоксемии, что приводило к развитию и потенцированию ГРС.

4. Разработанная классификация ГРС у больных острой абдоминальной хирургической патологией основана на учете основного заболевания, дополнительных этиопатогенетических факторах развития ГРС, характера клинического течения, степени тяжести и преимущественного поражения одного из органов. Применение классификации ГРС позволяет более точно сформулировать диагноз и определить тактику у больных, что способствует повышению эффективности лечения.

5. У каждого третьего (32,1%) больного острой абдоминальной хирургической патологией течение заболевания осложняется развитием ГРС. Наиболее часто ГРС встречался у больных с панкреонекрозом (53,6%) и наименее всего у больных с ООбтХ (19,3%).

6. ГРС у больных острым обтурационным холециститом, как правило,

развивается после операции, в то время как у больных с длительной механической желтухой в 20% случаев встречается до операции. ГРС характеризуется в основном подострым клиническим течением и преимущественным поражением печени. Манифестная клинико-лабораторная картина ГРС в большинстве случаев наблюдается на 3-5 сут после операции и не сопровождается глубокими гомеостатическими нарушениями. При своевременном адекватном лечении хорошо подвергается медикаментозной коррекции.

7. У 112(47%) больных с панкреонекрозом, ООТКН и ОАсРП вместе взятых ГРС развивался уже до операции, характеризуется сверхострым или острым клиническим течением и преимущественным поражением почек. Наиболее яркая клиническая картина и выраженные нарушения функций печени и почек наблюдаются на 3-4 сут после операции. ГРС сопровождается глубокими гомеостатическими нарушениями и трудно подвергается медикаментозной коррекции.

8. У больных острой абдоминальной хирургической патологией наиболее ранними и информативными диагностическими критериями нарушения функции печени и почек являлись: а) повышение в плазме крови уровня уроганиназы, снижение клиренса мочевины и уменьшение активности супероксиддисмутазы; наличие гемокоагулологических нарушений по типу ДВС-синдрома; б) сонографические изменения печени и почек.

9. Разработанный прогностический индекс (P_n) позволяет четко выделить группы больных с повышенным риском развития ГРС и своевременно проводить адекватные профилактические мероприятия.

10. У больных острой абдоминальной хирургической патологией профилактика и лечение ГРС строится на короткой интенсивной подготовке и активной хирургической тактике по удалению или санации патологического очага с учетом всех этиопатогенетических факторов развития ГРС, характера клинического течения, степени тяжести и преимущественного поражения одного из органов.

11. Применение комплексного лечения ГРС у больных с ОАХП дало возможность уменьшить переход легких форм в более тяжелые на 26%, снизить процент развития ГРС после операции с 38,8% до 33,5% и связанную с ГРС летальность на 2,1%

Практические рекомендации

1. Для ранней диагностики ГРС необходимо динамическое исследование:

а) активности ферментов уроганиназы и супероксиддисмутазы; б) клиренса мочевины; в) маркеров ДВС-синдрома (укороченное АПТВ, депрессия фибринолиза крови, продукты деградации фибриногена, высокая спонтанная агрегация тромбоцитов, истощение антитромбина-III); г) УЗИ печени и почек.

2. В профилактике и лечении ГРС приоритет отдается активной хирургической тактике, направленной на устранение или санацию патологического процесса в брюшной полости.

3. Комплексную терапию ГРС следует строить на основе предложенной классификации с учетом всех этиопатогенетических факторов, степени тяжести, характера клинического течения и преимущественного поражения печени или почек.

4. Для диагностики острой кишечной недостаточности необходимо шире использовать электрогастроэнтерографию и сонографию тонкой кишки.

5. У пациентов с острой кишечной недостаточностью предоперационная подготовка предусматривает: 1) стимуляцию водителей ритма ЖКТ введением гастродуоденокинетики (церукал и даларгин); 2) выполнение многокомпонентных пресакральных новокаиновых блокад (р-р новокаина 0,25% - 200 мл + антибиотик + 40 мг клексана); 3) введение пребиотика (лактолоза) и энтеросорбентов (энтеросорб, энтеросгель, полифепам) per os или по гастральному зонду.

Во время операции необходимо выполнять тотальную энтеральную интубацию для осуществления декомпрессии тонкой кишки, лаважа оксигенированными сорбентами, введения про- и пребиотиков и ранней нутритивной поддержки.

В послеоперационном периоде следует: 1) продолжить стимуляцию моторно-эвакуаторной функции ЖКТ; 2) выполнять многокомпонентные новокаиновые пресакральные блокады; 2) проводить лаваж тонкого кишечника оксигенированным «коктейлем» из различных энтеросорбентов; 3) вводить пребиотики (лактолоза и хилак-форте) по гастральному зонду, а по энтеральному – пробиотики (колибактерин, энтерол и бифиформ); 4) при наружном дренировании желчных путей выполнять холесорбцию; 5) применять антибиотики из группы фторхинолонов и метронидазол; 8)

проводить раннюю нутритивную поддержку полисубстратными смесями с мелкогранулированным ферментом - панцитратом.

6. Использовать разработанный прогностический индекс (P_{pi}) для выделения больных с повышенным риском развития ГРС. У пациентов с прогностическим индексом II-III степени следует повышать адаптационные возможности печени и почек к токсической агрессии. До операции и после операции вводить гепатопротекторы (эссенциале, гептрал и др.), антиоксиданты (мексидол, витамины С и Е) ангиолитики (компламин и др.) и антиагреганты (трентал и др.), «антагонисты кальция» (изоптин и др.) и петлевой диуретик (фуросемид). Проводить профилактику или лечение кишечной недостаточности.

7. У больных с ГРС I ст.тяжести в дополнение к вышперечисленному во время операции необходимо вводить адренергетики (дофамин или дибутамин в «почечных» дозах). Для проведения лимфотропной терапии дренировать круглую связку печени или паховый лимфатический узел.

8. Больным с ГРС II ст.тяжести в дополнение к вышперечисленному требуется уже до операции усилить терапию путем введения «почечных» доз дофамина или дибутамина. Для внутривенного введения лекарственных препаратов использовать пупочную вену. Обязательна инфузия 1-2 доз свежзамороженной плазмы с целью коррекции свертывающей и противосвертывающей систем крови.

9. Больным с ГРС III ст.тяжести в дополнение к вышперечисленному до операции необходима инфузия 1-2 доз свежзамороженной плазмы и сеанс УФО-крови. Во время операции и в раннем послеоперационном периоде для снятия почечной вазоконстрикции и улучшения перфузии почек использовать простагландины (терлипрессин и др.). После операции проводить парентеральное питание белковыми смесями с пониженным содержанием ароматических аминокислот (растворы аминостерилгепа, аминоклазмальгепа и др.).

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Климович И.Н. Сонографические признаки гепаторенального синдрома при остром холецистите / Г.И.Жидовинов, И.Н.Климович, В.И.Деревянченко // *Анналы хирургич. гепатологии.* – 1999. - Т4, N2. - С.264–265.
2. Климович И.Н. Коагулологические нарушения у больных с острой обтурационной тонкокишечной непроходимостью /И.С.Попова, И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, А.О.Липатова // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 1999. – Том IX, N5. – С. 54-55.
3. Климович И.Н. Гепаторенальный синдром при остром панкреатите / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, Е.Н.Хан // *Тезисы IX Всерос. съезда хирургов.* – 2000. – С.61.
4. Климович И.Н. Гепаторенальный синдром при перитонитах / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, И.С.Попова // *Матер. Всерос. конф. хирургов, посв. 80-летию Р.П.Аскенрханова.* – 2000. – С.87.
5. Климович И.Н. Гепаторенальный синдром у больных острым аппендицитом, осложненным перитонитом / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов // *Матер. III науч.-практ. конф. хирургов Северо-Запада России и XXIV – Республики Карелия.- Петрозаводск, 2001.* – С.89.
6. Климович И.Н. Новые подходы к диагностике и лечению гепаторенального синдрома у больных осложненным холециститом / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, И.Ф.Ярошенко, В.В.Новочадов // *Акт. вопр. хирургии: Матер. Конф., посв. 65-летию 1 РКБ и каф. факульт. хирургии ИГМА.* – Ижевск, 2001. - С.33-35.
7. Климович И.Н. Прогнозирование и профилактика гепаторенального синдрома у больных острым калькулезным холециститом / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, Л.А. Иголкина, А.И.Ирхин // *Акт. пробл. гепатологии: Матер. Межрегион. науч.-практ. конф.- Киров, 2002.* – С.13-14.
8. Климович И.Н. Особенности развития гепаторенального синдрома у больных различными острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов // *Вестн. Академии.* - Волгоград, 2002. – С.76-78.
9. Климович И.Н. Пути улучшения диагностики гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией /

И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, В.В.Матюхин, А.Б.Милованов, Е.Ю.Федоров // Матер. Восьмая Рос. Гастроэнтерологич. Неделя. Первый Всерос. Съезд РОЭПС. – М., 2002. – С.184.

10. Климович И.Н. Печеночная недостаточность как фактор риска при остром осложненном холецистите. /Г.И.Жидовинов, И.Н.Климович // IX Международная конференция хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Санкт-Петербург. – 2002. – *Анналы хирургической гепатологии*. Т.7. - №1. – С. 109.

11. Климович И.Н. Гепатонефрогенная стратегия у больных острой абдоминальной хирургической патологией / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, Л.А.Иголкина // Матер. X Юбил. междунар. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – М., 2003. – С.282.

12. Климович И.Н. Синдромная диагностика и лечение острого панкреатита / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, А.Б.Милованов, Ахмед Омар Аль-Доусари // *Вестн. ВолГМУ*. - Волгоград, 2004. – № 9. – С.140-143.

13. Климович И.Н. Сравнительные оценки рентгенологических и ультразвуковых признаков острой обтурационной тонкокишечной непроходимости / Г.И.Жидовинов, И.С.Попова, И.Н.Климович, Н.К. Корнеев // *Вестн. ВолГМУ*.- Волгоград, 2004. – №10. – С.68-70.

14. Климович И.Н. Клиника и диагностика острой кишечной недостаточности у больных острой абдоминальной хирургической патологией / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, И.С.Попова, А.Б.Милованов, Ахмед Омар Аль-Доусари // *Вестн. ВолГМУ*. - Волгоград, 2004. – №11. – С. 72-74.

15. Климович И.Н. Роль острой кишечной недостаточности в формировании гепаторенального синдрома у больных острой обтурационной тонкокишечной непроходимостью / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, И.С.Попова, В.В.Матюхин, Н.К.Корнеев //Матер. 19 Всерос. конф. с междунар. участием «Физиология и патология пищеварения». – Сочи, 2004. – С.42.

16. Климович И.Н. Гепаторенальный синдром при инфицированном панкреонекрозе / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, И.С.Попова, Л.А.Иголкина, А.Б.Милованов // Матер. 5 – Всерос. Науч. форум «Хирургия-2004».- Москва, 2004. – С.57.

17. Климович И.Н. Количественная морфология тонкой кишки при острой абдоминальной хирургической патологии, осложненной гепаторенальным синдромом. / И.Н.Климович, Новочадов В.В. // Морфология процессов индивидуального развития, адаптации и компенсации. Труды ВолГМУ. – Том 62, выпуск 1. – 2004. - С.69-73.

18. Климович И.Н. Экспериментально-клиническое обоснование роли кишечной недостаточности в формировании гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией. «Эндотоксикоз: природа, диагностика, принципы коррекции» / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, И.С.Попова, И.Ф.Ярошенко, В.В.Новочадов, В.В.Матюхин, Л.А.Иголкина // Бюл. Волгогр. науч. центра РАМН. Науч.-практ. журн. - №1. – 2005. – С.54-55.

19. Климович И.Н. Новые подходы к профилактике и лечению гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной патологией / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, И.С.Попова, Л.А.Иголкина, А.Б.Милованов // Матер. Всерос. науч.-практ. конф. – Анапа, 2005. – С.276.

20. Климович И.Н. Гепаторенальный синдром при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и современные возможности этиопатогенетического лечения / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, И.С.Попова, Л.А.Иголкина, В.В.Матюхин // Неотл. и специализ. хирургич. помощь: Матер. Конгр. Москов. хирургов. - 2005. – С.176.

21. Климович И.Н. Современная тактика лечения гепаторенального синдрома у больных панкреонекрозами / Г.И.Жидовинов, И.Н.Климович // Матер. XII – междунар. конф. хирургов-гепатологов России и СНГ.- Ташкент, 2005. – С.124.

22. Климович И.Н. Новое в патогенезе и лечении гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной патологией / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов // Акт. вопр. совр. хирургии: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. – Астрахань, 2006. – С.96-98.

23. Климович И.Н. Современные принципы лечения синдрома кишечной недостаточности при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости / Г.И.Жидовинов, И.Н.Климович, И.С.Попова, В.В.Матюхин, Н.К.Корнеев // Акт. вопр. совр. хирургии: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. - Астрахань, 2006. – С.99-100.

24. Климович И.Н. Пути улучшения лечения гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией / Г.И.Жидовинов, И.Н.Климович, В.В.Матюхин // Вестн. ВолГМУ. - Волгоград, 2007. – №1. – С. 43-46.

25. Климович И.Н. Классификация гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией / Г.И.Жидовинов, И.Н.Климович, В.В.Матюхин, А.Б.Милованов // Вестн. ВолГМУ. - Волгоград, 2007. – №2. – С.35-39.

Патенты на изобретения

1. Способ диагностики гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией.: Патент РФ на изобретение №2229716 /И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, И.Ф.Ярошенко и др. // Бюл. ФИПС. – 2004. - №15. – С.32-33.

2. Способ лечения кишечной недостаточности у больных острой абдоминальной хирургической патологией.: Патент РФ на изобретение №2269345 /И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, И.Ф.Ярошенко и др. // Бюл. ФИПС. - 2006. - №4. – С.12-13.

3. Способ лечения плевропульмональных осложнений у больных панкреонекрозами.: Патент РФ на изобретение №20041387 / И.Н.Климович, Г.И.Жидовинов, И.Ф.Ярошенко и др. // Бюл. ФИПС. – 2006. - №31. – С.24-25.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/