Н.Е.Чернеховская
В.Г.Андреев
Д.П.Черепянцев
А.В.Поваляев

ЛЕЧЕБНАЯ ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНОСКОПИЯ

Н.Е.Чернеховская
В.Г.Андреев
Д.П.Черепянцев
А.В.Поваляев

ЛЕЧЕБНАЯ ЭЗОФАГОГАСТРО-ДУОДЕНОСКОПИЯ

Москва
«МЕДпресс-информ»
2009

УДК 616.3-07
ББК 54.13
449

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Авторы:
Н.Е.Чернеховская — д.м.н., профессор кафедры эндоскопии ГОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования.
В.Г.Андреев — д.м.н., профессор, зав. кафедрой гуманитарных и социально-экономических наук Московского государственного университета технологий и управления.
Д.П.Черепянцев — к.м.н., зав. эндоскопическим отделением **ГКБ** №52.
А.В.Поваляев — врач-эндоскопист ГКБ №52.

Рецензенты:
А.В.Гейниц — д.м.н., профессор, директор ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины Росздрава».
Н.А.Ефименко — д.м.н., член-корр. РАМН, профессор, начальник кафедры хирургии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

Чернеховская Н.Е.
449 Лечебная эзофагогастродуоденоскопия / Н.Е.Чернеховская, В.Г.Андреев, Д.П.Черепянцев, А.В.Поваляев. — М. : МЕДпресс-информ, 2009. — 176 с. : ил.
ISBN 5-98322-494-8

В монографии освещены современные представления о методах лечения эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, включающих фармакотерапию, регионарную лимфатическую иммуно- и антибиотикотерапию, интрагастральную озоно-, лазеро- и NO-терапию, способы местного гемостаза, а также рассмотрены вопросы лечения микозов, удаления инородных тел, доброкачественных эпителиальных и неэпителиальных опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта, стомирования полых органов и лечения стенозов пищевода различной этиологии.
Рассчитано на эндоскопистов, гастроэнтерологов, хирургов, терапевтов.
В книге 210 рисунков и графиков, таблицы, библиография — 77 наименований.

УДК 616.3-07
ББК 54.13

ISBN 5-98322-494-8

© Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Черепянцев Д.П., Поваляев А.В., 2009
© Оформление, оригинал-макет.

Содержание

Предисловие 5

Глава I. История развития лечебной эзофагогастродуоденоскопии **7**
Дезинфекция и стерилизация эндоскопов 8

Глава II. Микроциркуляторное русло органов пищеварения **11**

Глава III. Нарушения микроциркуляции при заболеваниях пищевода, желудка и тонкой кишки **23**
Нарушения микроциркуляции при воспалении 23
Нарушения микроциркуляции при стрессе 24
Нарушения микроциркуляции при эрозиях и острых язвах желудка и двенадцатиперстной кишки 28
Нарушения микроциркуляции при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки 29
Нарушения микроциркуляции при кровопотере 30

Глава IV. Ангиогенез и влияние на него оксида азота **33**
4.1. Строение эндотелия 33
4.2. Тканевая специфичность эндотелия 38
4.3. Функции эндотелия 40
4.4. Строение микрососудов 42

Глава V. Причины кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта **51**
Клинико-эндоскопические особенности кровотечения из пищевода, желудка и тонкой кишки 53
Варикозное расширение вен пищевода 53
Синдром Маллори-Вейсса 58
Пептическая язва пищевода 60
Аксиальная грыжа 61
Рак пищевода 63
Эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки 63
Синдром Цоллингера-Эллисона 73
Рак желудка и двенадцатиперстной кишки 75
Доброкачественные эпителиальные и неэпителиальные опухоли пищевода, желудка и тонкой кишки 77
Злокачественные неэпителиальные опухолипищевода, желудка и тонкой кишки 79
Дивертикулы верхних отделов желудочно-кишечного тракта 80
Оперированный желудок 81

Глава VI. Способы эндоскопической остановки кровотечения **83**
Аппликация лекарственных препаратов 84
Инъекционный метод 85
Электрокоагуляция 86
Термозонд 87
Лазерная фотокоагуляция 87
Аргоноплазменная коагуляция 89
Радиоволновой эндоскопический гемостаз 91
Механический способ остановки кровотечения 93
Обоснование применения NO-терапии при кровотечении 93

Эндоскопическое склерозирование варикозно расширенных вен пищевода . 96
Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода 98

Глава VII. Лечение больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки во время эндоскопического исследования 103
Фармакотерапия болезней органов пищеварения 103
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 103
Язвенная болезнь, ассоциированная с Helicobacter pylori 104
Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов 106
Оксид азота и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта .. 106
Способы лечения через гастроскоп 108
Регионарная лимфатическая антибиотико- и иммунотерапия 109
Эндоскопическая ваготомия 117
Озонотерапия 126
N0-терапия 135
Терапия лазерным излучением 138
Радиоволновое воздействие в лечении язв пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки 139

Глава VIII. Лечение грибковых поражений пищевода 141

Глава IX. Удаление доброкачественных опухолей 147
Показания и противопоказания к полипэктомии 148
Методика полипэктомии 148
Методика радиоволнового удаления доброкачественных опухолей 150

Глава X. Эндоскопическое лечение раннего рака желудка 153

Глава XI. Удаление инородных тел 155
Диагностика и удаление безоаров 156

Глава XII. Наложение чрескожной эндоскопической гастростомы 159

Гастростомы 162

Глава XIII. Эндоскопическая установка дуоденального зонда 163

Глава XIV. Стеноз пищевода 165

Глава XV. Осложнения лечебной эзофагогастродуоденоскопии 169
Противопоказания к лечебным эндоскопическим исследованиям 169
Осложнения, связанные с местной анестезией 169
Перфорация пищевода 169
Осложнения эндоскопического гемостаза 170
Осложнения, возникающие при удалении доброкачественных опухолей, и меры их профилактики 170
Осложнения, возникающие при лечении стеноза пищевода 171
Заключение 172

Список литературы 173

Предисловие

Патология пищевода, желудка и тонкой кишки занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости, как в нашей стране, так и за рубежом. Возросло количество больных эрозивно-язвенными процессами верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненных кровотечением и перфорацией, злокачественными заболеваниями, стенозами полых органов. Основными методами лечения их до последнего времени оставались хирургические, а результаты хирургического вмешательства на пищеводе, желудке и тонкой кишке не всегда бывают эффективными. Несмотря на значительные достижения в разработке лекарственных препаратов с антибактериальной и противовоспалительной направленностью, проблема лечения больных с эрозивно-язвенными процессами верхних отделов желудочно-кишечного тракта далека от разрешения. Тяжелая сопутствующая патология, особенно у больных пожилого и старческого возраста, нередко ограничивает возможности медикаментозной терапии и хирургического лечения. Высок процент пациентов с поливалентной лекарственной аллергией. Все вышеизложенное вызывает обоснованную тревогу и заставляет проводить поиск новых методов лечения.

Эндоскопия давно вышла за рамки диагностического метода, и все большее и большее распространение получают эндоскопические способы лечения, при которых лекарственные препараты вводятся непосредственно в патологический очаг. В последние годы в клиническую практику внедряются немедикаментозные методы лечения, такие как лазеротерапия, озонотерапия, аргоноплазменная коагуляция, радиоволновое воздействие, терапия оксидом азота, выполняемые во время лечебной гастроскопии.

Авторский коллектив надеется, что данная книга расширит представление врачей различных специальностей (эндоскопистов, терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов и др.) о возможностях лечебной эзофагогастродуоденоскопии, что позволит шире использовать ее в клинической практике.

Авторы выражают благодарность ученым различных областей медицины, с которыми осуществлялось сотрудничество - главному врачу «Клиники» РМАПО А.В.Мартыненко, профессору С.А.Буровой, профессору Ю.Ш.Розикову, кандидату медицинских наук В.К.Шишло, кандидату медицинских наук А.Г.Репиной, а также коллегам из издательства «МЕДпресс-информ» во главе с Р.М.Валеевым.

Глава I.
История развития лечебной езофагогастродуоденоскопии

Прежде чем достигнуть современного состояния, эндоскопия прошла длительный путь развития, связанный с совершенствованием эндоскопической аппаратуры и подсобного эндоскопического инструментария.

Основателем эзофагогастроскопии как метода исследования следует считать J.Mikulicz, ученика T.Bilrot, в клинике которого впервые была выполнена резекция желудка при раке. В 1881 г. J.Mikulicz, реконструировав цистоскоп M.Nitze и J.Leiter, разработал аппарат, названный им гастроскопом, представлявший собой трубку длиной 65 см и диаметром 14 мм, в котором в качестве источника освещения использовалась электрическая лампочка, расположенная на дистальном конце аппарата. Для более легкого проникновения в желудок и удобства осмотра инструмент был согнут в нижней трети под углом 150°. J.Mikulicz первым предложил и применил при гастроскопии раздувание желудка воздухом. Он осмотрел слизистую оболочку желудка и диагностировал раковую опухоль.

В зависимости от конструкции приборов в истории развития эндоскопии можно выделить четыре периода.

1-й период (1881—1932 гг.) — для осмотра желудка использовались жесткие негнущиеся линзовые эндоскопы. В этот период большую роль в дальнейшем развитии гастроскопии сыграли T.Rosenheim (1895), G.Kelling (1898), H.Eisner (1911), R.Korbsch (1926).

2-й период (1932—1958 гг.) — характеризовался применением полужестких гнущихся линзовых приборов. В 1932 г. оптик G.Wolf и гастроэнтеролог R.Schindler создали линзовый гастроскоп с боковой оптикой и дистальным освещением, представлявшим собой трубку длиной 78 см и диаметром 12 мм, при этом гибкая часть аппарата была с системой короткофокусных линз и имела длину 25 см. В 1938 г. G.Henning впервые сфотографировал желудок через гастроскоп. В этот период нашли применение отечественные гастроскопы, созданные ВНИИМиО. Большой вклад в развитие эндоскопии внесли В.Н.Добротворский (1922), В.И.Воячек (1930), П.Н.Напалков (1932), Н.С.Смирнов (1948). В 1941 г. R.Schindler уехал в США, где основал американский гастроскопический клуб, превратившийся затем в Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии. В 1950 г. S.Uji изобрел гастрокамеру.

3-й период (с 1958 г. по настоящее время) — период применения в клинической практике гибких эндоскопов с волоконной оптикой. Идея светопередачи с помощью волоконной оптики связана с именем Baird и относится к 1928 г., а практическое использование фиброоптики стало возможным благодаря исследованиям Van Heel (1954), который открыл материал с низким индексом рефракции для покрытия стекловолокна. Принцип передачи света по волокну-световоду диаметром несколько десятков микрон заключается в его полном внутреннем отражении: свет, попавший на конец длинного тонкого волокна, последовательно отражается от его внутренних стенок и полностью выходит на противоположном конце. Светопередача осуществляется при любом изгибе прибора.

О первом эндоскопическом приборе со стекловолоконной оптикой — гастродуоденоскопе сообщил B.I.Hirshowitz в 1958 г. на заседании Американского общества интестинальной эндоскопии. Это был прибор длиной 90 см, диаметром 11 мм и углом зрения 34°. Он состоял из 150 000 волокон диаметром 11 микрон каждое.

В 1961-1966 гг. японские фирмы «Machida Seisakusho», «Olympus» и «Fuji Photo Optical» разработали фиброгастроскоп и фиброколоноскоп, а в 1966 г. было налажено их серийное производство.

Недостатком фиброэндоскопов является то, что сильное сдавление прибора, например зубами, приводит к гибели стекловолокон, появлению черных точек в поле зрения и ухудшению изображения. Этого недостатка лишены видеоэндоскопы.

4-й период (с 1984 г. по настоящее время) — применение в клинической практике видеоэндоскопов. Первые видеоэндоскопы EVF-F, EVD-XL, EVC-M были созданы в США в 1984 г. В современных видеоэндоскопах благодаря использованию высокоэффективных линз и точных систем цифровой обработки сигнала с помощью мегапиксельных ПЗС-матриц удается получить четкое, высококачественное изображение, увеличенное примерно в 100 раз, при этом цветопередача не ухудшается.

Видеоэндоскопы более надежны в работе, так как их можно изгибать под любым углом и даже завязывать узлом, не боясь повредить прибор. Значительно уменьшилась нагрузка на глаза врача-эндоскописта. Благодаря использованию видеоэндоскопов удается выявить мельчайшие изменения слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки, а также трахеи и бронхов, что позволяет диагностировать рак этих органов на ранней стадии развития.

С внедрением в клиническую практику ультрасонографии и конфокальной эндомикроскопии точность диагностики новообразований желудочно-кишечного тракта значительно повысилась. Благодаря этому расширяются показания к оперативной гастроскопии, и можно рассчитывать на улучшение отдаленных результатов эндоскопического лечения.

В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику способы остановки кровотечений, лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки во время эзофагогастродуоденоскопии, оперативная эндоскопия при доброкачественных опухолях и инородных телах пищеварительного тракта, стенозах пищевода, пищеводно-желудочных и желудочно-кишечных анастомозов, эндоскопические способы наложения стом и т. д.

Дезинфекция и стерилизация эндоскопов

Все гибкие эндоскопы контактируют с неповрежденной слизистой оболочкой и классифицируются как полукритические. Они не должны содержать каких-либо микроорганизмов, но могут содержать споры некоторых бактерий. Как свидетельствует статистика, наиболее часто при бронхоскопии передаются грамотрицательные бактерии и микобактерии.

Для предотвращения распространения инфекции во время эндоскопии аппараты должны подвергаться тщательной санитарной обработке, правила и порядок которой строго регламентированы в документе «Профилактика инфекционных заболеваний при эндоскопических манипуляциях» (СП 3.1.1275 — 03, утверждено Главным государственным санитарным врачом РФ от 2 апреля 2003 г.).

Гибкие эндоскопы имеют сложную конструкцию, поэтому их санитарная обработка включает следующие этапы:

1. Предварительная очистка.
2. Проверка на протечки.
3. Очистка.
4. Ополаскивание.
5. Дезинфекция высокого уровня.
6. Ополаскивание.
7. Промывание спиртом и сушка.
8. Хранение.

Предварительная очистка включает комплекс мер, целью которых является удаление с рабочей части аппарата органических загрязнений (белковых и жировых), биологических пленок, а также остатков лекарственных препаратов, использованных в ходе выполнения

исследования. Предварительная очистка проводится сразу после окончания процедуры и извлечения прибора из бронхиального дерева. Для удаления видимых следов загрязнения, не отключая эндоскоп от источника света, вводимая часть аппарата протирается салфеткой, смоченной в моющем растворе. Прокачивание детергента через биопсийный канал и промывание каналов подачи воздуха и воды очищают от их содержимого. Каналы промываются до чистой воды, затем продуваются воздухом. Для предварительной очистки используются только моющие средства, разработанные специально для гибких эндоскопов.

Проверка на протечки — следующий этап санитарной обработки эндоскопа. Протечка в наружных или внутренних частях аппарата нарушает его целостность и водонепроницаемость, а также создает дополнительные условия микробного загрязнения и повреждения инструмента.

Для проведения теста на герметичность эндоскоп отсоединяется от источника света, на электрические разъемы надеваются водозащитные колпачки и присоединяется течеискатель. Несмотря на то что проверка герметичности осуществляется в соответствии с инструкциями производителей аппаратов, имеются общие правила, которые следует соблюдать при ее выполнении.

Перед погружением эндоскопа в воду необходимо:

- визуально проверить весь инструмент на наличие крупных повреждений;
- создать внутри инструмента избыточное давление, которое контролируется по резиновой оболочке его дистальной части на глаз или пальпаторно.

После этого эндоскоп полностью погружается в воду и осуществляется контроль выхода пузырьков воздуха по всей длине аппарата. При отсутствии протечек инструмент извлекается из воды, снимается течеискатель и сбрасывается давление.

Механическая очистка — наиболее важный этап санитарной обработки, от качества которой зависит эффективность дезинфекции эндоскопа. Механическая очистка — это процесс удаления с эндоскопа всех посторонних веществ. Как правило, она выполняется вручную с использованием воды, щеток, аппликаторов и моющих средств, содержащих ферментативные препараты. Все съемные элементы отсоединяются и вместе с аппаратом погружаются в моющий раствор. Съемные детали и внутренние поверхности отверстий биопсийного клапана, клапанов отсоса воздуха / воды и биопсийного порта прочищаются щеткой. Каждый раз, когда щетка выходит из дистального конца инструмента или разъема световода, содержимое с ее ворсинок удаляется механически или смывается. Процедура повторяется до «чистоты ворсинок щетки». После присоединения адаптеров для очистки и герметизации биопсийного порта аппарат полностью погружается в моющий раствор, которым заполняются и все его каналы. Время замачивания зависит от моющего средства, обычно оно не превышает 5 минут.

Исследования показывают, что правильно выполненная механическая очистка с применением моющих ферментативных препаратов позволяет удалить с эндоскопа 99,99% микроорганизмов.

После очистки бронхоскоп, его каналы, а также съемные детали тщательно ополаскиваются и промываются водой. Затем каналы продуваются воздухом для просушки, а наружные поверхности инструмента вытираются салфетками. Эти мероприятия позволяют удалить остатки моющего раствора и предотвратить разбавление химического средства для дезинфекции.

Дезинфекция высокого уровня — это процесс, при котором уничтожаются все вегетативные бактерии, вирусы и грибы, за исключением спор некоторых бактерий. Для этих целей применяются:

глутаровый альдегид;

- надуксусная кислота;
- перекись водорода;
- ортофталевый альдегид.

Дезинфекция может проводиться вручную или автоматически в моечно-дезинфекционной машине. При дезинфекции вручную эндоскоп и его съемные части погружаются

в дезинфицирующий раствор, им же заполняются все каналы инструмента. Сроки замачивания зависят от вида используемого препарата. При автоматической дезинфекции аппарат вставляется в машину, ко всем каналам подключаются соединительные трубки для подачи дезинфицирующего средства. Время работы машины устанавливается в соответствии с применяемым препаратом.

После завершения данного этапа санитарной обработки для удаления остатков дезинфицирующего раствора инструмент, все его съемные детали и каналы ополаскиваются и промываются большим количеством чистой воды.

Промывание спиртом и просушивание — заключительный этап санитарной обработки эндоскопа, при котором его каналы промываются 70% раствором этилового или изопропилового спирта и просушиваются принудительным продуванием воздуха. Наружные поверхности инструмента вытираются чистым полотенцем из мягкой ткани.

Для предотвращения загрязнения инструмент, подготовленный к работе, хранится вертикально подвешенным в специальном шкафу.

Дополнительный инструментарий, использующийся в ходе эндоскопического исследования (щипцы, петли, инъекционные иглы, катетеры и т. д.), подвергается дезинфекции / стерилизации в соответствии с рекомендациями производителей. Термоустойчивое эндоскопическое оборудование после промывания и механической очистки может автоклавироваться. Термолабильные аксессуары стерилизуются / дезинфицируются погружением в дезинфектант.

Таким образом, соблюдение правил проведения санитарной обработки аппаратов и дополнительного инструментария практически полностью исключает риск инфицирования и гарантирует безопасность эндоскопического исследования.

Глава II. Микроциркуляторное русло органов пищеварения

Васкуляризация пищевода по сравнению с другими отделами пищеварительного тракта выражена слабо из-за отсутствия единой пищеводной артерии. Снабжение пищевода артериальной кровью происходит из нескольких источников, причем питающие его артерии образуют между собой обильные анастомозы (рис. 2.1). Кровоснабжение шейной части пищевода происходит из нижней щитовидной и отчасти левой подключичной артерий. Грудной отдел пищевода васкуляризируется ветвями бронхиальных и межреберных артерий, а также получает несколько веточек непосредственно от грудной аорты. Лучше других снабжается кровью абдоминальная часть пищевода, покрытая брюшиной: она получает питание из ветвей нижней диафрагмальной и левой желудочной артерий. При этом необходимо помнить, что левая общая сонная артерия на уровне II грудного позвонка пересекает пищевод спереди, левая подключичная артерия прилежит к его левой боковой стенке. Поэтому при прободении пищевода рыбной костью или любым острым инородным телом может произойти перфорация стенки крупного сосуда с последующим аррозионным кровотечением.

Отток венозной крови от пищевода. В венозной системе пищевода различают внутриорганные венозные образования и экстраорганные пути оттока. Внутриорганные венозные образования состоят из венозных сплетений и сетей. В толще пищеводной стенки венозные сосуды формируют четыре сосудистые сети: 1-я — под эпителиальной выстилкой слизистой оболочки; 2-я — в толще слизистой оболочки; 3-я — в подслизистом слое; 4-я — в соединительнотканной оболочке пищевода. Наиболее выраженной сосудистой сетью является венозная сеть подслизистого слоя. Венозные сплетения располагаются главным образом в области физиологических сужений в подслизистом слое. Особенно крупными являются два, одно из которых локализуется у места перехода глотки в пищевод, другое — на уровне диафрагмального отверстия и пищеводно-желудочного перехода. Венозные сплетения играют важную роль в физиологии пищевода, в частности в функции «рта» пищевода и кардии.

Отток венозной крови от шейной части пищевода происходит по венозным стволам, одноименным с артериальными сосудами, которые впадают в подключичную, непарную, полунепарную и добавочную полунепарную вены, т. е. в систему верхней полой вены. Отток венозной крови от нижнегрудной и брюшной частей пищевода по венозным анастомозам с диафрагмальными венами происходит в нижнюю полую вену. Кроме того, венозная кровь от брюшной части пищевода поступает в венечную вену желудка и направляется в воротную вену. Таким образом, отток венозной крови от пищевода осуществляется в трех направлениях: 1 — через систему непарных вен в верхнюю полую вену; 2 — через венозные анастомозы с диафрагмальными венами в нижнюю полую вену; 3 — через венечную вену желудка в воротную вену печени.

В случае внутрипеченочного или внепеченочного блокирования оттока венозной крови по системе воротной вены кровь от органов брюшной полости устремляется по коллатеральному пути — через венечную вену желудка она заполняет венозные сплетения пищевода и направляется по отводящим венозным сосудам в систему верхней полой вены по портокавальным анастомозам. При этом венозные сплетения в нижнегрудной и брюшной

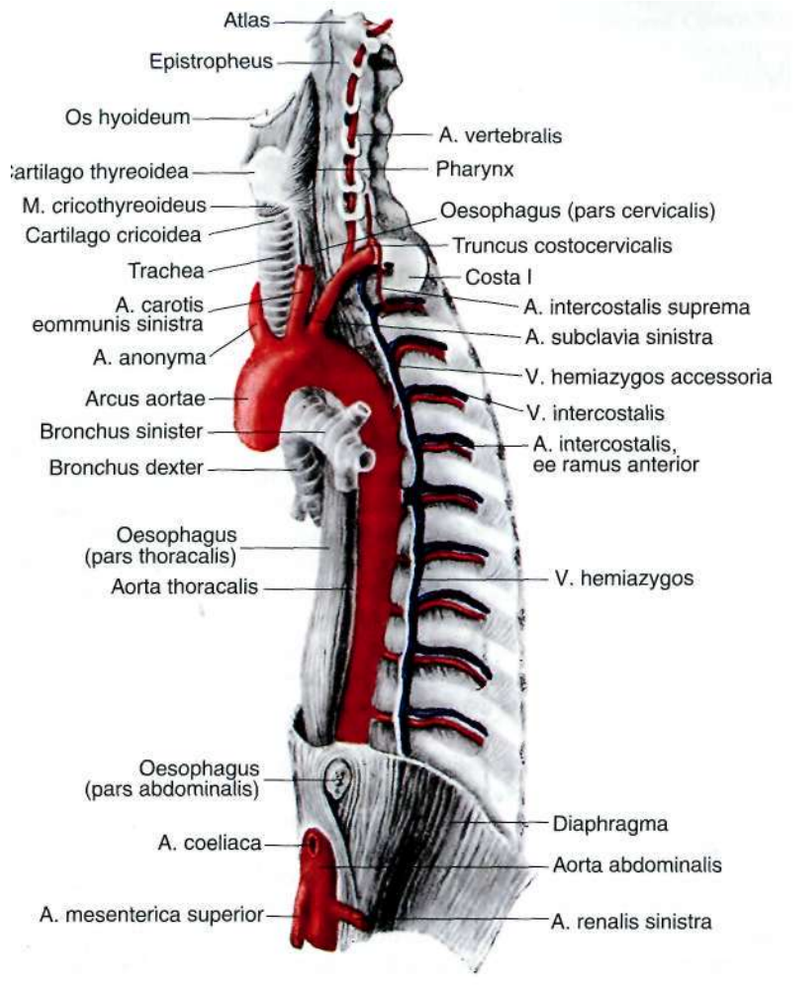


Рис. 2.1. Топография и кровоснабжение пищевода

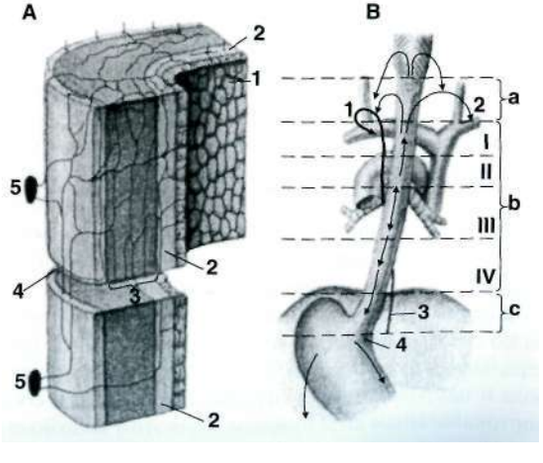


Рис. 2.2. Пути оттока лимфы от пищевода.
А — схематическое изображение лимфатических сетей в стенке пищевода: 1 — лимфатическая сеть слизистой оболочки; 2 — лимфатическая есть подслизистой оболочки; 3 — лимфатическая сеть мышечной оболочки; 4 — лимфатическая сеть адвентиции; 5 — лимфатический узел. В — пути оттока лимфы от различных отделов пищевода: a — шейный отдел; b — грудной отдел; c — абдоминальный отдел; I — супрааортальный сегмент; II — ретроаортальный сегмент; III — корень легкого; IV— нижний сегмент; I —левый венозный угол; 2 — правый венозный угол; 3 — грудной проток; 4 — кардия

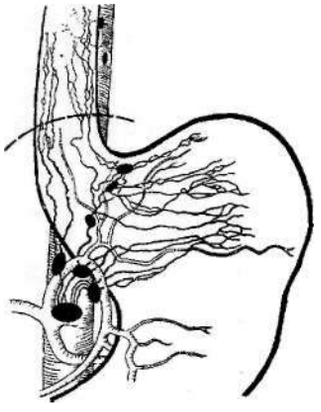


Рис. 2.3. Соединения лимфатических сосудов пищевода и желудка (по Д.А.Жданову)

частях пищевода переполняются кровью (варикозно расширяются), легко повреждаются, например при проглатывании грубых, плохо пережеванных кусков пищи, и обильно кровоточат.

Варикозное расширение подслизистых вен проксимального отдела пищевода иногда может наблюдаться после операций на щитовидной железе, у больных с окклюзией верхней полой вены.

Лимфатическая система пищевода. Различают поверхностную и глубокую лимфокапиллярные сети, связанные в единую систему лимфатического сплетения пищевода. Поверхностная сеть расположена в подслизистом слое, глубокая — в слизистой оболочке пищевода. Лимфоотток осуществляется через хорошо развитые лимфатические сплетения в слизистой и подслизистой оболочках (рис. 2.2).

Обильная лимфокапиллярная сеть подслизистого слоя пищевода обусловливает быстрое распространение по ней клеток злокачественных опухолей. Для лимфатической системы пищевода характерна продольная ориентация, т. е. отток лимфы или вверх, в сторону глотки, или вниз, в сторону желудка. В связи с этим метастазы при раке пищевода сначала распространяются интрамурально и лишь позднее обнаруживаются в регионарных лимфатических узлах.

Глубокая лимфокапиллярная сеть пищевода проксимально соединяется с лимфососудами глотки, а дистально — с лимфатическим сплетением кардиального отдела желудка (рис. 2.3).

Регионарными лимфатическими узлами шейного отдела пищевода являются узлы общей сонной артерии, внутренние яремные, верхние и нижние шейные, параэзофагеальные и надключичные, внутригрудного отдела пищевода — верхние и нижние параэзофагеальные, бифуркационные, медиастинальные, перигастральные (рис. 2.4).

Отток лимфы от различных частей пищевода происходит в разных направлениях. От шейного и верхнегрудного отделов пищевода лимфатические сосуды идут к претрахеальным, паратрахеальным и трахеобронхиальным лимфатическим узлам, а отсюда — в глубокие шейные лимфатические узлы. От среднегрудного отдела пищевода восходящие сосуды достигают вышеназванных узлов грудной клетки и шеи, а нисходящие (через пищеводное отверстие диафрагмы) — узлов брюшной полости, околокардиальных лимфатических узлов желудка, пилорических и панкреатодуоденальных. В эти же узлы впадают сосуды, идущие от наддиафрагмального и брюшного отделов пищевода. Общность развития пищевода и желудка подтверждается оттоком лимфы из нижних сегментов пищевода в лимфатические узлы верхнего отдела желудка и частым развитием кардиоэзофагеального рака.

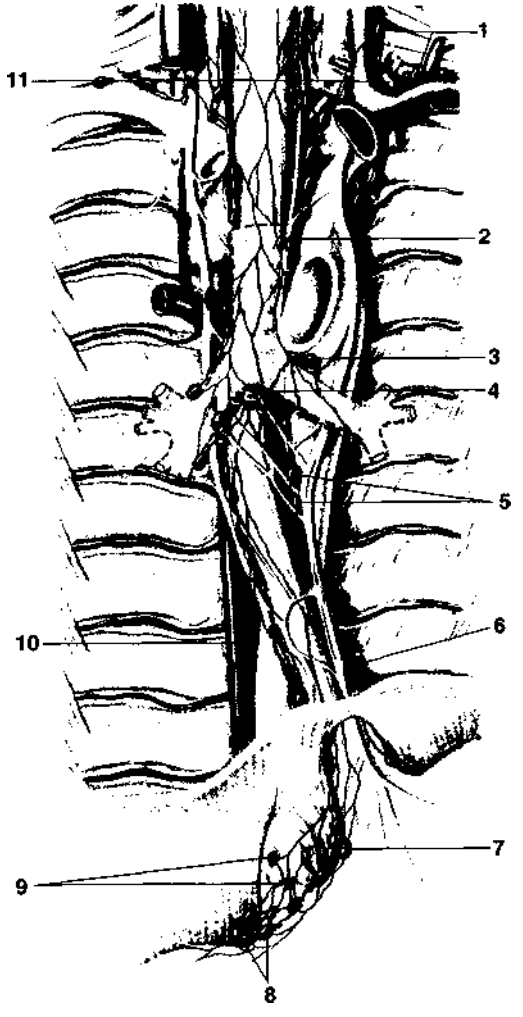


Рис. 2.4. Регионарные лимфатические сосуды пищевода:
1 — глубокие шейные лимфатические узлы; 2 — паратрахеальные лимфатические узлы; 3 — верхние трахеобронхиальные лимфатические узлы; 4 — бифуркационные лимфатические узлы; 5 — задние средостенные лимфатические узлы; 6 — верхние диафрагмальные лимфатические узлы; 7 — левые желудочные лимфатические узлы; 8 — правые желудочные лимфатические узлы; 9 —- чревные лимфатические узлы; 10 — грудной проток; 11 — место впадения грудного протока в левый венозный угол

Нередко отводящие лимфатические сосуды пищевода, минуя регионарные лимфатические узлы, непосредственно впадают в грудной лимфатический проток на различных уровнях. Эта особенность лимфатической системы пищевода объясняет некоторые закономерности метастазирования рака пищевода — бурное обсеменение метастазами всего организма.

Артерии желудка берут начало из чревного ствола и от селезеночной артерии (рис. 2.5). По малой кривизне располагается анастомоз между левой желудочной артерией из чревного ствола и правой желудочной артерией из общей печеночной артерии, по большой кривизне — из левой желудочно-сальниковой артерии (a. gastroepiploica sinistra) из селезеночной артерии и из правой желудочно-сальниковой артерии (a.gastroepiploica dextra)

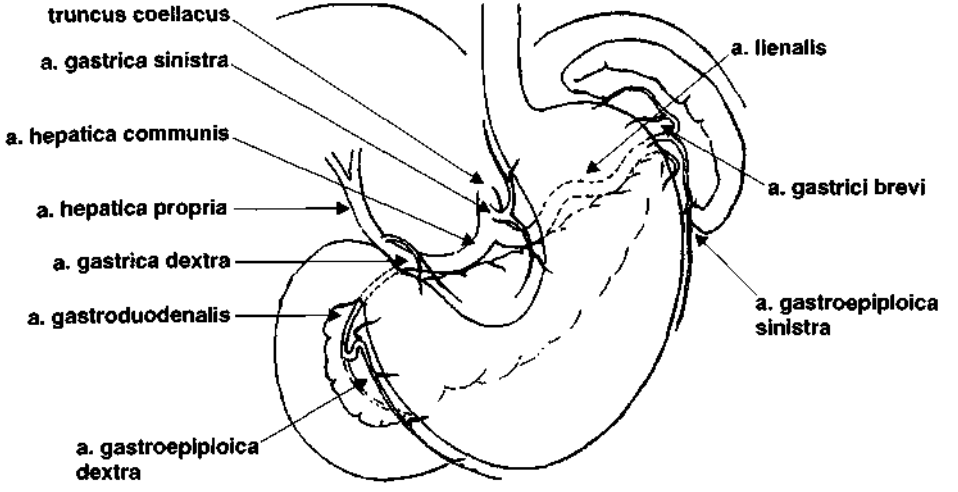


Рис. 2.5. Основные артериальные источники кровоснабжения желудка

из желудочно-двенадцатиперстной артерии. К своду желудка подходят короткие желудочные артерии от селезеночной артерии. Артериальные дуги, окружающие желудок, являются функциональным приспособлением, необходимым для желудка как для органа, меняющего свою форму и размеры: когда желудок сокращается, артерии извиваются, когда он растягивается, артерии выпрямляются.

Кровоснабжение в желудке происходит неравномерно: 80% циркулирующей крови проходит через тело и дно и только 20% — через пилорический отдел. Поданным Л. И. Аруинаисоавт. (1998), кардиальный отдел желудка обладает рядом специфических характеристик, главной из которых является распределение кровотока.

В доступной нам литературе мы не обнаружили сведений о плотности кровеносного русла в различных отделах желудка. В связи с этим мы предприняли исследования с целью изучения объемной плотности кровеносных микрососудов в кардиальном отделе желудка и сравнения его с другими отделами.

В морге госпиталя им. А.А.Вишневского в ходе патологоанатомического исследования были взяты желудки умерших от патологии, не связанной с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. После забора препаратов производили канюлирование правой и левой желудочной артерий стеклянными канюлями, после чего вводили теплый физиологический раствор с гепарином, а затем — раствор рентгеноконтрастного вещества — тразографа. После введения производили перевязку канюль и делали рентгенографию препаратов.

Учитывая, что в желудке имеется очень большое количество артериальных и артериовенозных анастомозов, мы не учитывали кровоснабжение через короткие артерии и артерии большого сальника. Столь сложная архитектоника обеспечивает богатую васкуляризацию желудка.

Ветви артерий, кровоснабжающих кардиальный отдел желудка, проникают в серозную оболочку (рис. 2.6). Они делятся на длинные ветви, которые прободают наружную мышечную оболочку и входят в подслизистую основу, где формируют подслизистое артериальное сплетение (1 на рис. 2.6). Артерии подслизистого артериального сплетения кровоснабжают как мышечную, так и слизистую оболочку. Множество коротких конечных ветвей (2 на рис. 2.6) подслизистых артерий поднимаются под прямым углом к люминальной поверхности.

Около основания слизистой оболочки артерии распадаются на капилляры (3 на рис. 2.6). Капилляры кровоснабжают индивидуальные желудочные железы (4 на рис. 2.6)

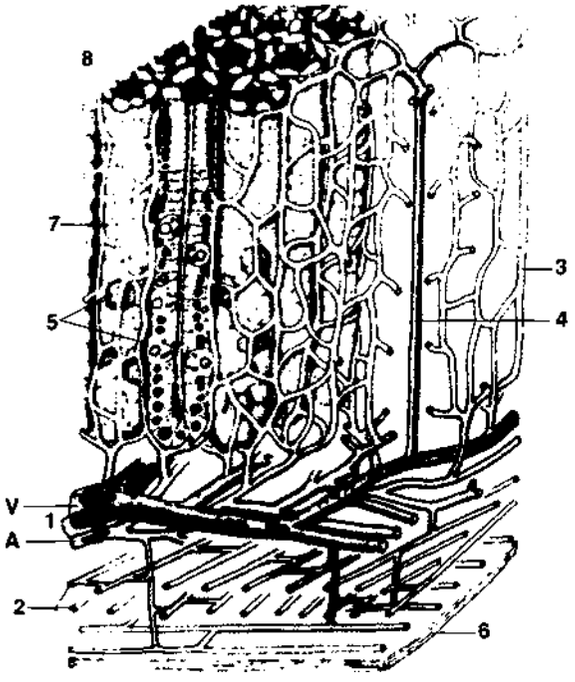


Рис. 2.6. Схема гемомикроциркуляторного русла кардиального отдела желудка:
I — подслизистое артериальное сплетение; 2 — артерии, кровоснабжающие мышечную оболочку; 3 — капилляры слизистой оболочки; 4 — посткапиллярные венулы; 5 — капилляры, кровоснабжающие желудочные железы; 6 — сосуды серозной оболочки желудка; 7 — анастомозы между соседними капиллярными сетями желудочных желез; 8 — рельеф слизистой оболочки

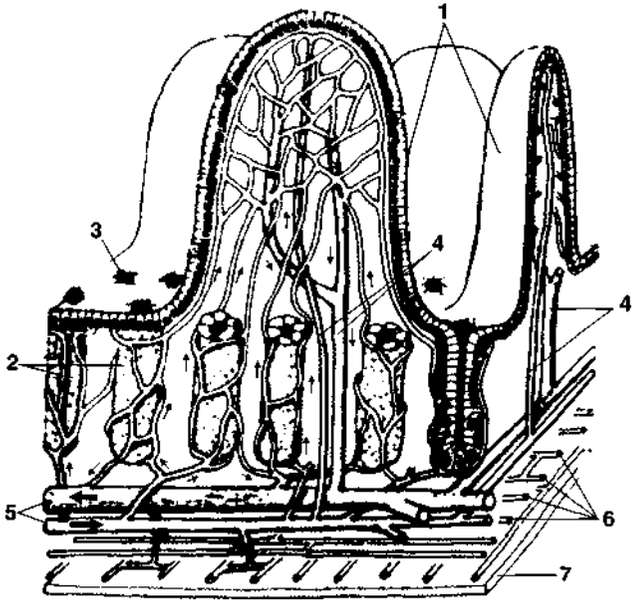


Рис. 2.7. Схема гемомикроциркуляторного русла антрального отдела желудка:
1 — рельеф слизистой оболочки; 2 — капиллярные сети желудочных желез; 3 — выводные протоки желез открываются на поверхности слизистой оболочки, зона малодифференцированных стартовых клеток эпителия слизистой оболочки; 4 — артериолы и венулы, питающие капиллярные сети; 5 — подслизистое сосудистое сплетение; 6 — межмышечные кровеносные микрососуды; 7 — сосуды наружной оболочки

соответствующей области, однако смежные территории связаны множеством анастомозов (5 на рис. 2.6). Артериальные микрососуды расположены горизонтально, вдоль мышечной пластинки слизистой оболочки. От них перпендикулярно к поверхности отходят капилляры, которые поднимаются до эпителиальной выстилки и образуют сеть, окружающую железы.

Капиллярная сеть слизистой оболочки антрального отдела желудка более грубая и менее регулярная, чем в кардиальном отделе (рис. 2.7). В базальной части слизистой оболочки капилляры считаются артериальными, а в поверхностной — венулярными. При световой микроскопии отличить кровеносные капилляры от лимфатических капилляров невозможно (Lehnert T. и соавт., 1985). Со стороны люминальной поверхности сосуды образуют вокруг устьев желез как бы сотообразную сеть капилляров (2 на рис. 2.7) с редко расположенными прямыми венулами (4 на рис. 2.7), которые опускаются вертикально вниз для соединения с сосудами (5 на рис. 2.7) венозного подслизистого сплетения.

Отдельные капилляры вокруг дна желудочных желез образуют венулы, которые непосредственно идут в подслизистое венозное сплетение. Капиллярная сеть из мышечной оболочки также несет кровь в подслизистое венозное сплетение (6 на рис. 2.7). Подобная конструкция микроциркуляторного русла обеспечивает направленное движение крови вдоль желез к просвету желудка. Это приводит к тому, что ОН-ионы из активно секретирующих париетальных клеток транспортируются к базальной поверхности слизистых эпителиальных клеток, повышая способность этих клеток секретировать ионы гидрокарбоната и нейтрализовать обратную диффузию ионов водорода.

В теле желудка подслизистые артерии образуют короткие и длинные вертикальные артериолы, которые соответственно образуют базальную и апикальную сети капилляров. Эти сети широко анастомозируют друг с другом и через венулы отдают кровь в подслизистое венозное сплетение. Такая система обеспечивает хорошее кровоснабжение слизистой оболочки и объясняет сравнительную редкость язв в области тела желудка.

Вены, соответствующие по ходу артериям, впадают в v.portae.

Для изучения объемной плотности элементов системы микроциркуляции нами проведен морфометрический и стереометрический анализы полученных рентгенограмм. Использовали метод стереопланиметрии, предложенный Г.Г.Автандиловым (1973, 1996). В ходе этого анализа мы вычисляли процент кровеносных микрососудов в каждом отделе желудка по отношению ко всем остальным тканям данного отдела желудка.

Объемная плотность кровеносных микрососудов кардиального отдела желудка составила 37,6%, тела — 61,3%, дна — 57,1%, пилорического отдела — 49,7%.

Таким образом, из приведенных данных и рис. 2.8 а и б видно, что из всех отделов желудка кардиальный отдел кровоснабжается хуже, чем остальные.

Кроме того, нами была исследована плотность лимфоидных элементов стенки желудка в различных его отделах. С этой целью осуществляли забор материала из тех же препаратов желудка, через всю его стенку, с таким расчетом, чтобы каждый блок содержал слизистую оболочку, подслизистую основу, мышечную и серозную оболочки. Методом случайной выборки брали по пять объектов из каждой зоны. Биоматериал фиксировали 10% раствором забуференного нейтрального формальдегида, после чего его подвергали дегидратации, проводя через батарею спиртов возрастающей крепости, и пропитывали парафином. Депарафинированные срезы толщиной 5 мкм (серийные с каждого блока) окрашивали гематоксилином и эозином.

Анализ полученных препаратов показал, что скопление лимфоидных элементов имело место либо в виде лимфатических узелков (одиночных или групповых), либо диффузных образований, чаще в виде цепочек между трубчатыми железами. Плотность лимфоидной ткани находится в прямой зависимости от отдела желудка. При стандартном увеличении в 63 раза анализировали серийные гистологические препараты, подсчитывая количество лимфатических узелков на единицу площади в поле зрения (10 полей зрения на каждый гистологический препарат).

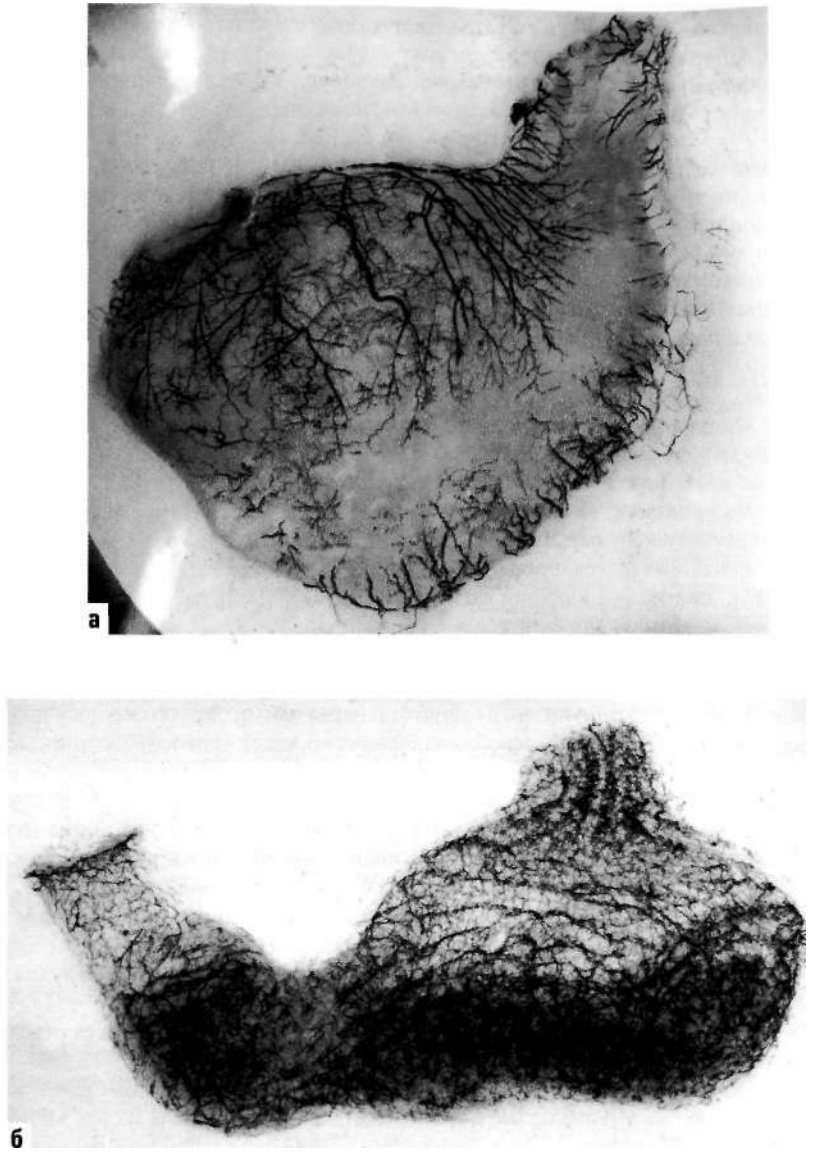


Рис. 2.8. Плотность микроциркуляторного русла кардиального отдела желудка:
а — препарат желудка мужчины 42 лет; б — препарат желудка женщины 48 лет

Установлено, что удельная плотность лимфоидной ткани кардиального отдела желудка составляет 0,68+0,07; дна желудка — 1,4+0,03; проксимальной части тела желудка — 1,87+0,01; дистальной части тела желудка — 2,17+0,05; пилорического отдела — 2,83+0,03. Таким образом, имеет место увеличение удельной плотности лимфатических узелков по направлению от кардиального отдела к пилорическому ($p<0,05$).

В результате проведенного исследования было установлено, что плотность кровеносных микрососудов в кардиальном отделе желудка в 1,5-2 раза меньше, чем в других его отделах. Плотность ассоциированной со слизистой оболочкой желудка лимфоидной ткани

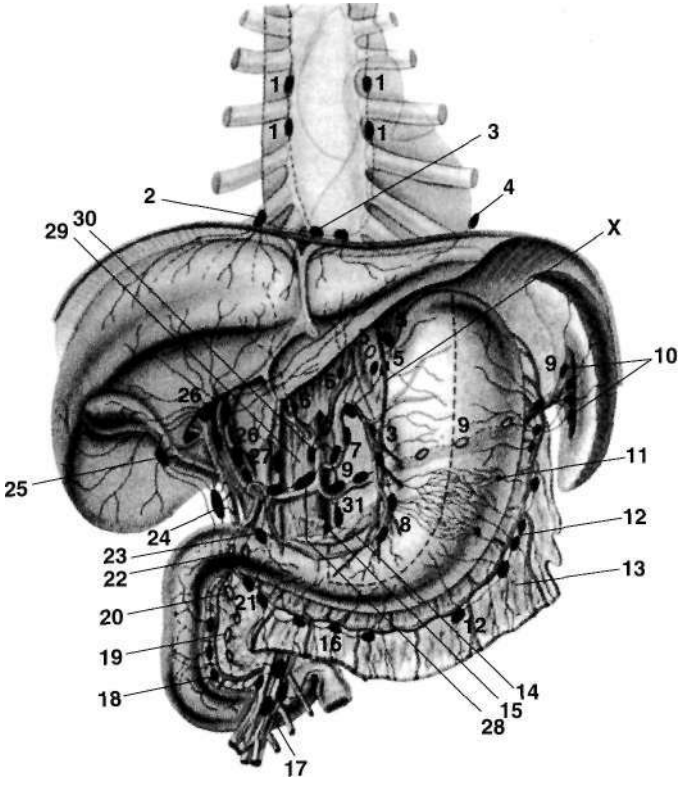


Рис. 2.9. Эфферентные лимфатические сосуды и регионарные лимфатические узлы желудка, селезенки, большого сальника, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря и поверхностные лимфатические сосуды печени.
1 Lnn. parastemales; 2 Ln.juxtaphrenicus dexter; 3 Lnn. prepeHcardiaci; 4 Ln.juxtaphrenicus sinister; 5 Lnn. juxtacardiaci; 6 Lnn. phrenici inferiores; 7 Lnn. gastrocoeliay; 8 Lnn. gastrici superiores; 9 Lnn. pan-creatici superiores; 10 Lnn.lienales; 11 Subserose Knoten der Magenwand; 12 Lnn.gastrici inferiores sinistri; 13 Omentum majus; 14 Pancreas; 15 Ln. mesentericus superior mitTruncus intestinalis; 16 Lnn. gastrici inferiores dextri; 17 Lnn. mesenterici centrales; 18 L.nn. pancreaticoduodenales anteriores; 19 Lnn. pancreaticoduodenales posteriores; 20 Ln. retropancreaticoduodenalis superior; 21 Lnn.subpylo-rici; 22 Lnn. retropylorici; 23 Ln. suprapyloricus; 24 Ln. foraminis ebiploici; 25 Ln. cysticus; 26 Lnn. hepatici; 27 Ln.lumbalis dexter (juxtacavalis); 28 Lnn.hepatici centrales 29 Cistema chyli; 30 Ln.coeliacus; 31 Ln. lumbalis sinister (lateroaorticus); X: N. vagus

в кардиальном отделе в 2,7-3 раза ниже, чем в теле желудка, и в 4 раза ниже, чем в пилорическом отделе.

Отводящие лимфатические сосуды идут от всех частей желудка в разных направлениях (рис. 2.9):

- От большей территории, охватывающей медиальные 2/3 свода и тела желудка, к цепочке левых желудочных лимфатических узлов, расположенной на малой кривизне по ходу левой желудочной артерии. По пути лимфатические сосуды этой территории прерываются постоянными передними и непостоянными задними околокардиальными, вставочными лимфатическими узелками.
- От остальной части свода и тела желудка до середины большой кривизны лимфатические сосуды идут по ходу a.gastroepiploicae sinistra и коротких желудочных артерий к лимфатическим узлам, лежащим в воротах селезенки, на хвосте и ближайшей части тела поджелудочной железы. Отводящие сосуды из околокардиальной зоны могут идти по пищеводу к узлам заднего средостения, лежащим над диафрагмой.

Рис. 2.10. Соединения глубоких и поверхностных лимфатических сосудов желудка у малой кривизны (по Д.А.Жданову)

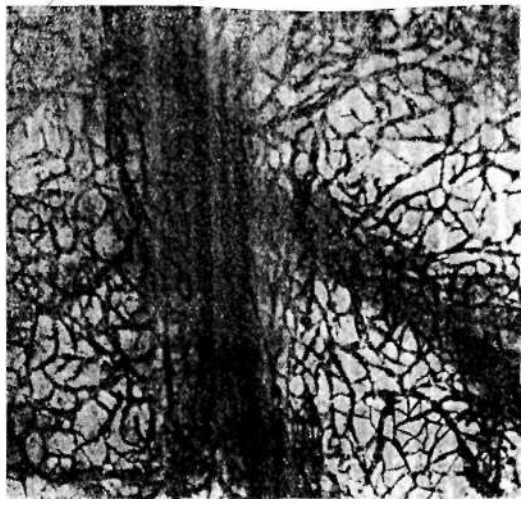


Рис. 2.11. Подслизистая сеть лимфатических капилляров желудка. Формирование отводящих лимфатических сосудов и соединение их с венами (по Д.А.Жданову)

- От территории, прилежащей к правой половине большой кривизны, сосуды впадают в цепь желудочных лимфатических узлов, расположенных по ходу a.gastroepiploica dextrae, nodi lymphatici gastroepiploici dextri et sinistri, и в пилорические узлы. Выносящие сосуды последних идут по ходу желудочно-двенадцатиперстной артерии к крупному узлу печеночной цепи, лежащему у общей печеночной артерии. Некоторые из отводящих сосудов этой территории желудка достигают верхних брыжеечных узлов.
- От небольшой территории малой кривизны, у привратника, лимфатические сосуды следуют по ходу правой желудочной артерии к указанному печеночному и пилорическим узлам (рис. 2.10). Границы между всеми отмеченными территориями условны.

Почти все лимфатические капилляры расположены в базальной части слизистой оболочки, над ее мышечной пластинкой. В подслизистой основе и вокруг мышечной пластинки находится лимфатическое сплетение (рис. 2.11). Лимфатические сосуды проходят вдоль крупных вен и артерий.

Своеобразие распределения лимфатических сосудов объясняет редкость метастазов при ранних раках, локализующихся в пределах слизистой оболочки желудка. Прорастание опухоли в подслизистую основу ведет к резкому увеличению частоты метастазирования. Установлено, что при атрофии слизистой оболочки лимфатические капилляры проникают в поверхностные отделы, поэтому ранний рак, развившийся на фоне атрофического гастрита, метастазирует чаще (Listrom M. и соавт., 1987).

Артерии тонкой кишки происходят из верхней мезентериальной артерии.

Микроциркуляторное русло слизистой оболочки тонкой кишки в значительной степени обособлено от кровеносных сосудов в мышечной оболочке (рис. 2.12). Сосуды того и другого слоев получают кровь и дренируются в подслизистое сосудистое сплетение (А и В на рис. 2.12).

Мышечная оболочка содержит две капиллярные сети: наружный и внутренний слои капилляров (1 и 2 на рис. 2.12), расположенные параллельно гладкомышечным пучкам продольного и циркулярного слоев мышечной оболочки соответственно.

В слизистой оболочке основания крипт (3 на рис. 2.12) богато кровоснабжаются микрососудами, образующими вокруг крипт корзинкоподобную капиллярную сеть (4 на

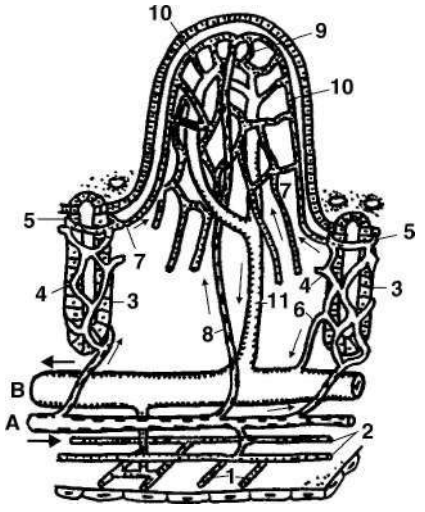


Рис. 2.12. Микроциркуляторное русло тонкой кишки

рис. 2.12), от которой вдоль крипт поднимаются к просвету кишки небольшие посткапилляры с формированием капиллярного кольца вокруг входа (5 на рис. 2.12).

Некоторые капилляры, расположенные вокруг дна крипты, несут кровь в венулы (6 на рис. 2.12), которые сразу идут в подслизистое венозное сплетение. Из остальных перикриптальных капилляров кровь течет в микрососуды ворсинки.

Недалеко от основания кишечной ворсинки субэпителиальное капиллярное сплетение продолжается в ряд более или менее прямых капилляров, связанных между собой капиллярными кольцами, которые располагаются вокруг отверстий крипт, прилежащих к ворсинке. Артериола (8 на рис. 2.12), кровоснабжающая микрососуды ворсинки, расположена ацентрально. На верхушке ворсинки она переходит в капиллярное сплетение, состоящее из субэпителиальных, обменных микрососудов (9 на рис. 2.12) цилиндрической формы, часто имеющих извитую конфигурацию. Более крупные из них (10 на рис. 2.12) идут по гребню ворсинки. Все эти капилляры направляются к основанию ворсинки, где переходят в венулы. Тем самым образуется фонтанный тип распределения.

На середине кишечной ворсинки это капиллярное сплетение постепенно переходит в две венулы (11 на рис. 2.12) на каждую ворсинку в проксимальной части тонкой кишки и в три венулы в дистальной части. Венулы располагаются более или менее симметрично относительно сердцевины ворсинки и параллельно центральной артерии. У основания ворсинки часто располагаются прямые капилляры, которые получают двойное питание: от верхушки (артериолы) и от основания (межворсинковых капилляров).

Подобная организация кровообращения в ворсинках тонкой кишки реализует в своей основе противоточный механизм движения и обмена кислородом между центральной восходящей артериолой и нисходящими параллельными венулами. Это обеспечивает поддержание относительно низкого парциального давления кислорода на верхушке ворсинки. Действие противоточного механизма приводит также к формированию в кишечной ворсинке осмотического градиента с наибольшей осмолярностью (концентрацией соли) на верхушке.

В подвздошной кишке между ворсинками имеются отдельные куполообразные сети капилляров, окружающих лимфатические фолликулы *пейеровых бляшек*. На уровне основания фолликула одна или две артериолы поднимаются и переходят в подэпителиальную ка-

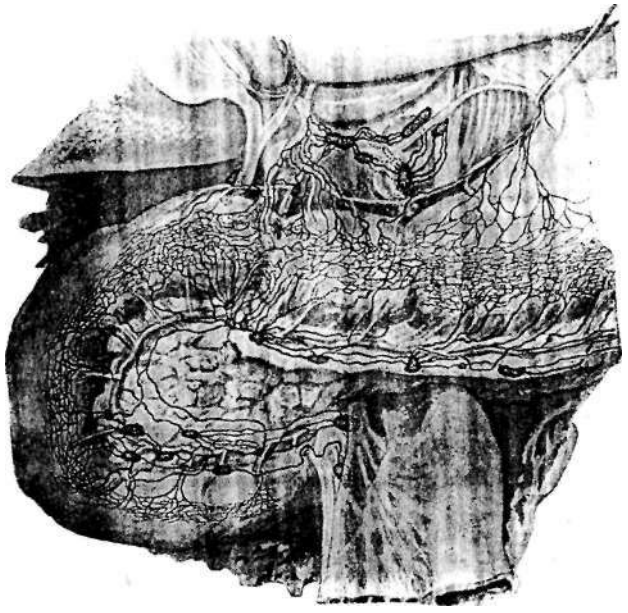


Рис. 2.13. Соединения лимфатических сосудов желудка и двенадцатиперстной кишки (по Д.А.Жданову)

пиллярную сеть, что обеспечивает адекватное кровоснабжение апикальной части фолликула.

Кроме восходящей артериолы, фолликул пейеровой бляшки кровоснабжается двумя другими артериолами: горизонтальной — несущей кровь параллельно серозной поверхности и вертикальной — перфорирующей фолликул. Капиллярное сплетение фолликула несет кровь в венулы, которые, в свою очередь, собираются в посткапиллярные венулы вокруг периферии одиночного фолликула, где лимфоциты, как известно, мигрируют из крови в паренхиму фолликула. Посткапиллярные венулы с высоким эндотелием в пейеровых бляшках располагаются, как правило, в межфолликулярных областях. В центрах размножения лимфоидных фолликулов пейеровых бляшек имеются тонкие капилляры.

Строение микрососудистой сети, кровоснабжающей фолликул пейеровой бляшки, показывает, что она является модификацией микроциркуляторного русла кишечной ворсинки, и свидетельствует о том, что центры размножения В-лимфоцитов между входящей артериолой и посткапиллярными венулами развиваются вторично. Из-за пространственного разделения артериол и венул в фолликуле пейеровой бляшки противоточный обмен здесь не может быть реализован. Поэтому на верхушке пейеровой бляшки парциальное давление кислорода достигает высоких значений.

Венозная кровь по одноименным венам оттекает к полой вене.

При изучении слияния токов лимфы желудка и двенадцатиперстной кишки Д.А. Жданов (1952) установил, что субсерозная и подслизистая сети лимфатических капилляров желудка соединяются с лимфатической системой двенадцатиперстной кишки (рис. 2.13). Однако это сравнительно незначительные и трудно определяемые анастомозы, поэтому раковые опухоли не переходят с желудка на двенадцатиперстную кишку. Лимфатические сосуды несут лимфу в мезентериальньге лимфатические узлы.

Глава III. Нарушения микроциркуляции при заболеваниях пищевода, желудка и тонкой кишки

В настоящее время доказана важнейшая роль нарушений микроциркуляции в клиническом течении острых и хронических заболеваний. Накопленный клинический опыт позволяет считать, что коррекция микроциркуляторных нарушений является важным и необходимым звеном патогенетической терапии. Применение различных лекарственных препаратов, способных восстановить микроциркуляторное кровообращение, позволяет существенно вмешаться в течение болезни и добиться клинического эффекта в тех случаях, где еще недавно это не представлялось возможным. Определенные перспективы открываются в связи с внедрением в клиническую практику немедикаментозных методов лечения, таких как лазеротерапия, озонотерапия, NO-терапия. Целенаправленное их использование и разумное сочетание с лекарственными препаратами позволяют оказать помощь больным с тяжелой, сочетанной патологией.

Нарушения микроциркуляции при воспалении

В качестве основных пусковых механизмов воспаления большинство авторов рассматривает активацию различных биологически активных веществ, важнейшими из которых являются гистамин, серотонин, плазменные кинины и простагландины (Чернух А.М., 1979; МусикЯ., 1985). Под прямым воздействием этих веществ включается основное патогенетическое звено воспаления — реакция сосудов микроциркуляторного русла с изменением реологических свойств крови.

Для воспаления характерны rubor, tumor, color, dolor et functio laesa. Развитие процесса идет по следующей схеме:

- Повреждающий агент.
  Поступление катехоламинов (норадреналина).
  Кратковременное сужение артерий и артериол.
  Продукты повреждения ткани (Н+, К+, гистамин, БАВ).
  Dolor.
  Расширение капилляров в очаге повреждения.
- Артериальная гиперемия (rubor).
- Расширение венул.
  Краевое стояние лейкоцитов в венулах.
- Увеличение объемной скорости кровотока (color).
  Иногда замедление линейной скорости кровотока.
  Затруднение оттока в венозную систему.
  Повышение Ргк.
- Агрегация форменных элементов.
  Сладжирование. Снижение р02.
  Выход воды и солей в интерстиций (tumor).
- Ацидоз.

- Набухание форменных элементов и эндотелия.
- Увеличение пристеночного стояния лейкоцитов.
- Повышение проницаемости мембраны (больше венул)
  Миграция лейкоцитов.
  Микрокровоизлияния.
- Захват воспалением липидных структур мембран.
- Деструктивные изменения в месте повреждения.
- Увеличение свертываемости крови.
- Тромбообразование.
- Дальнейшее нарушение оттока крови по венулам.
  Выпадение фибрина в лимфатических капиллярах.
- Тромбирование лимфатических сосудов.
- Затруднение оттока лимфы.
- Совокупность изменений приводит к functio laesa.

Однако ни вазодилатация, ни увеличение проницаемости капилляров еще не являются воспалением. Для его развития характерны:

Нарушение проницаемости в венулах, в основе которого лежит изменение ультраструктуры эндотелия, выражающееся в образовании межклеточных щелей и увеличении каналов.

Если воспаление захватывает липидные структуры мембран, изменения носят деструктивный характер.

Нарушения носят фазовый характер.

В поздних фазах воспаления эти изменения распространяются на капиллярный и прекапиллярный отделы и могут носить деструктивный характер.

Нарушения микроциркуляции при стрессе

Среди защитных механизмов существенное место занимает кровоснабжение слизистой оболочки. С кровью осуществляется доставка кислорода для оксидативного фосфорилирования, буферирования и транспортировки ионов водорода в обмен на ионы натрия. Необходимое условие реализации этого механизма — достаточная микроциркуляция. При хирургическом вмешательстве или травме происходит типичная адаптивная перестройка микроциркуляторного русла, проявляющаяся вазоконстрикцией, редукцией нутритивного кровотока и развитием шунтового кровотока. С.А.Селезнев и соавт. (2000) предложили схему нарушения кровообращения и микроциркуляции при стрессе (рис. 3.1).

При кратковременных и незначительных стрессовых воздействиях (у здоровых испытуемых — при психоэмоциональном напряжении) отмечается реакция адаптации — увеличение скорости кровотока и повышение уровня кислорода в тканях.

В условиях чрезвычайного воздействия отмечается гиперпродукция катехоламинов, вызывающая сужение артериол, что способствует расстройству микроциркуляции, появлению агрегации эритроцитов, тромбоцитов и нарушению сосудистой проницаемости, особенно в артериальном звене микроциркуляторного русла. Затем замедляется кровоток и начинается агрегация форменных элементов крови, которая является одним из ранних нарушений, возникающих при стрессе. Появление крупных агрегатов, перекрывающих устье или просвет сосуда, приводит к возникновению «плазменных сосудов», способствует и повышению активности симпатической, и активизации калликреин-кининовой системы, высвобождению больших, чем в норме, количеств простагландинов, биологически активных веществ (гистамина, серотонина и т. д.). Процессу агрегации способствует активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клеток. Кроме того, может происходить уменьшение деформированности эритроцитов, что также оказывает влияние на микроциркуляцию. Происходят увеличение вязкости крови и плазмы, снижение ее текучести.

Регуляция микроциркуляции при стрессе происходит за счет совокупности центральных, нейрогуморальных и местных механизмов.

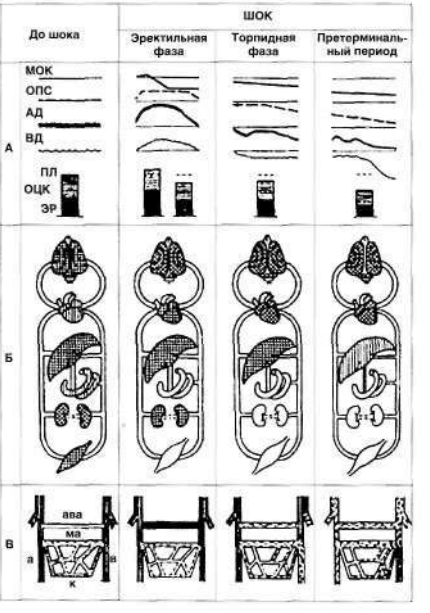


Рис. 3.1. Схема нарушений кровообращения при стрессе на разных уровнях (А — системные нарушения; Б — изменения в органном кровотоке; В — расстройства микроциркуляции)

Активизация симпатоадреналовой системы при стрессе на микроциркуляторном уровне приводит к сужению артериол. Фармакологические дозы глюкокортикоидов могут предотвратить интенсивную периферическую вазоконстрикцию, вызываемую действием биологически активных веществ. Кортикостероиды снижают повышенную сосудистую проницаемость, что в определенной степени связано с их способностью ингибировать гистамин.

Стресс ведет к активации ПОЛ на мембранах эритроцитов и образованию высокополимерных соединений типа лизолейцитинов и Свободных жирных кислот, которые вызывают трансформацию эритроцитов-дисков в стоматоциты, а это ведет к их агрегации.

В нарушении микроциркуляции играет роль и вещество Р (ВР). Доказано увеличение ВР в плазме крови и мозговом слое надпочечников в условиях острого стресса. ВР обладает свойством высвобождать гистамин из тучных клеток.

Общая схема нарушений микроциркуляции при стрессе:

- Стресс.
- Увеличение содержания ВР+.
  Увеличение высвобождения ВР в окончаниях чувствительных нервов.
- Дегрануляция тучных клеток.
- Высвобождение из них БАВ.
  Местные изменения микроциркуляции и сосудистой проницаемости.

Стресс сопровождается усилением синтеза простагландинов, чему способствует увеличение выработки АКЛТ, катехоламина и ацетилхолина. В то же время кортикостероиды тормозят их синтез. Простагландины могут тормозить процесс высвобождения катехоламина из терминалей. Простагландины групп А2, Е2, F2a вызывают сужение сосудов микроциркуляторного русла, а простагландины групп ЕI, II, Н2 — их расширение. Простагландины групп А2 и F2a увеличивают агрегацию тромбоцитов, а простагландины групп Е2, ЕI, D2 уменьшают ее.

Введение ингибиторов синтеза простагландинов — ацетилсалициловой кислоты и индометацина приводит к ускорению кровотока, уменьшению агрегации эритроцитов, снижению сосудистой проницаемости.

Стресс активирует кинин-калликреиновую систему (ККС), что приводит к увеличению агрегации эритроцитов, повышению проницаемости мембран сосудов, адгезии лейкоцитов к стенкам венул.

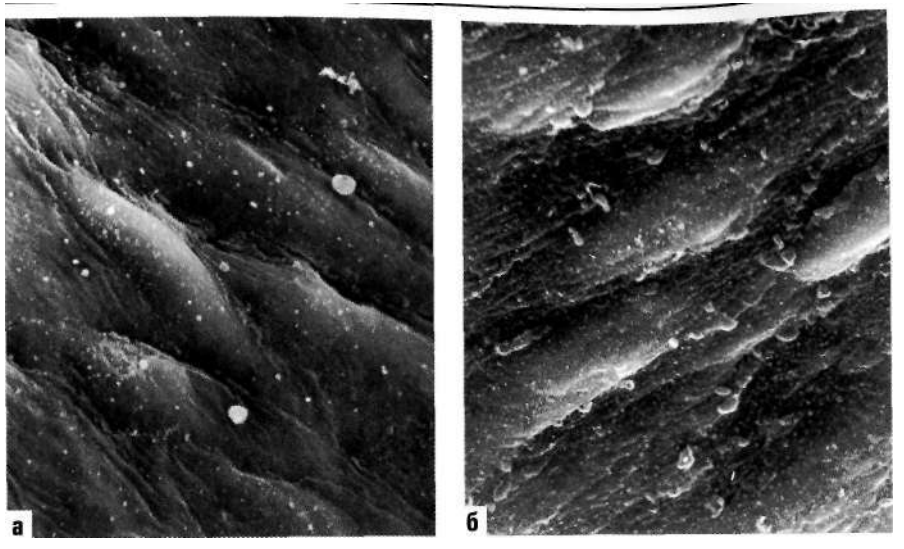


Рис. 3.2. Рельеф слизистой оболочки желудка в области дна (а) и пилорического отдела (б) у больных в состоянии стресса. СЭМНП, х 42

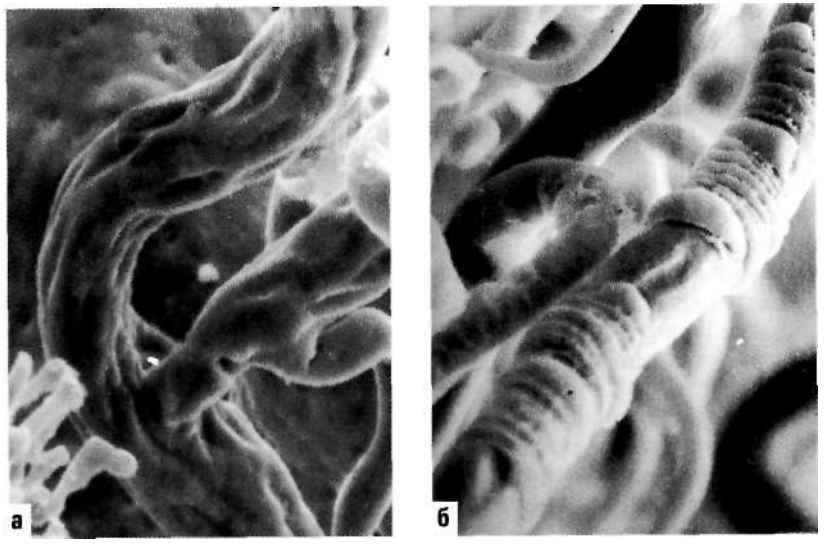


Рис. 3.3. Микроциркуляторное русло слизистой оболочки желудка в области дна (а) и пилорического отдела (б) у больных в состоянии стресса. СЭМНП, х 42

Шок, сепсис, травмы вызывают ишемию слизистой оболочки желудка, что, в свою очередь, приводит к повышению ее проницаемости. Следствием этого является усиление обратной диффузии ионов водорода, что способствует высвобождению пепсина из главных клеток и гистамина. Местное высвобождение гистамина приводит к усилению обратной диффузии ионов водорода, отеку слизистой оболочки и патологическому повышению капиллярной проницаемости. Исходом этих изменений слизистой оболочки желудка при дополнительном повреждении пепсином будут ее изъязвления.

В условиях стресса наиболее ранимы те участки слизистой оболочки, в которых уровень АТФ самый низкий (Ивашкин ВТ., 1981; Nagamachi Y, 1983).

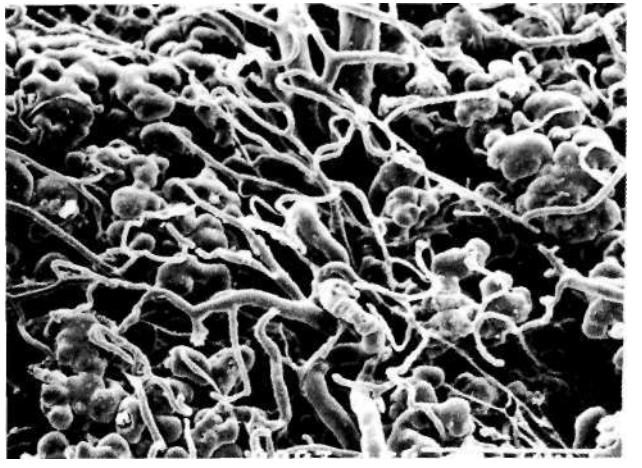


Рис. 3.4. Кровеносные микрососуды слизистой оболочки желудка у больного в состоянии стресса. СЭМКП,хП0

Н.Е.Чернеховская и соавт. (2003) изучали систему микроциркуляции слизистой оболочки желудка и диффузной лимфоидной ткани, ассоциированной с собственной пластинкой слизистой оболочки и подслизистой основой, у больных в состоянии стресса в различные сроки от момента получения травмы.

Во время диагностической ЭГДС брали биоптаты слизистой оболочки различных отделов желудка (антрального, фундального и тела) из области малой кривизны. Оценивали морфологическую структуру тканей до и на фоне лечения.

Морфофункциональные исследования биопсийного материала, взятого из слизистой оболочки желудка, начинали с изучения путей микроциркуляции, основанных на данных В.В.Куприянова (1969) и А.М.Чернуха и соавт. (1984), которые доказали их выраженную органоспецифичность, имеющую определенные закономерности, составившие модуль кровеносных и лимфатических микрососудов. Этот модуль включает элементы системы микроциркуляции: артериолу, прекапиллярную артериолу, капилляр, посткапиллярную вену, венулу лимфатический капилляр, посткапилляр и сосуд.

При изучении серии биопсийных препаратов слизистой оболочки желудка, полученных у больных при поступлении, установили, что рельеф слизистой оболочки желудка у больных в состоянии стресса бугристый за счет сокращения гладких мышечных клеток собственной пластинки слизистой оболочки, что отображает характер стрессовой реакции (рис. 3.2 а, б).

Обнаружен выраженный спазм прекапиллярных артериол в месте отхождения их от артериолы. Рельеф их стенок представлен хорошо выраженными вдавлениями ядер эндотелиоцитов и гладких мышечных клеток. Кроме того, были выявлены открытые артериоло-венулярные шунты, а также незначительно дилатированные посткапиллярные венулы (рис. 3.3 а, б).

Таким образом, в стрессовых ситуациях в зоне слизистой оболочки желудка возникает выраженный спазм артериолярного звена системы микроциркуляции, который компенсируется открытием артериоло-венулярных шунтов, в связи **с** чем сброс крови происходит в обход капилляров, в венулярный отдел микроциркуляторного русла. С функциональной точки зрения данный морфологический факт подтверждается исследованиями скорости кровотока в артериях, ответственных за кровоснабжение желудка. При возникновении препятствия кровотоку со стороны микрососудистого русла, сопровождающегося нарастанием гипоксии, происходит компенсаторное усиление кровотока, что наблюдали при его исследовании с помощью цветной допплерографии в момент поступления больных в состоянии шока. Нарушения капиллярной проницаемости у больных в состоянии стресса определяются в виде сосудистых «течей», причем было обнаружено, что их концентрация заметна больше в артериальном звене микроциркуляторного русла (рис. 3.4).

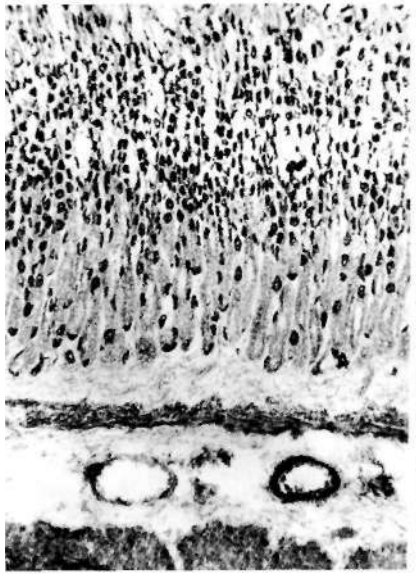


Рис. 3.5. Слизистая оболочка желудка в области дна у больного в состоянии стресса. Окраска гематоксилином и эозином, х 112+

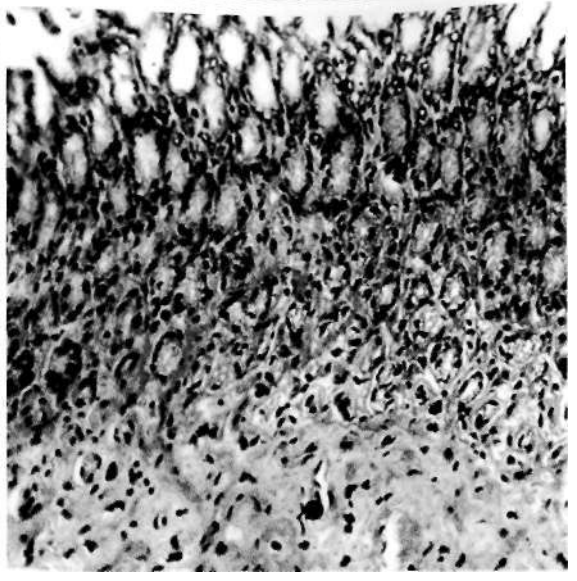


Рис. 3.6. Слизистая оболочка пилорического отдела желудка у больного в состоянии стресса. Окраска гематоксилином и эозином, х 112

Кроме идентификации кровеносных микрососудов возможно выявление и лимфатических сосудов, а именно их трехмерной организации и микрорельефа. На изученных нами препаратах хорошо видно, что лимфатические микрососуды состоят из цепочек баллоноподобных межклапанных сегментов. Основными рельефными образованиями лимфатических микрососудов являются отпечатки клапанов и ядерные импрессии. Лимфатические микрососуды спазмированы, определяются нарушения проницаемости лимфатических капилляров.

При исследовании гистологических препаратов заметно обеднение слизистой оболочки желудка клетками лимфоидной ткани, причем это наиболее выражено в пилорическом отделе желудка (рис. 3.5 и рис. 3.6).

В момент стрессовой ситуации в организме возрастает количество кортикостероидов, что неблагоприятно сказывается на балансе иммунокомпетентных клеток: резко возрастает субпопуляция Т-супрессоров, которые подавляют как общие, так и местные иммунные реакции.

В состоянии стресса пролиферативная активность лимфоцитов снижена и составляет 3,41, а количество пролиферирующих макрофагов повышено (7,11). Выявлено заметное снижение Т-хелперов и увеличение Т-супрессоров, которые подавляют как общие, так и местные иммунные реакции.

Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 составил 0,23, что значительно ниже нормальных показателей (1,5-1,9).

Нарушения микроциркуляции при эрозиях и острых язвах желудка и двенадцатиперстной кишки

Патогенез острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта сводится к нарушению равновесия между факторами агрессии и факторами защиты слизистой оболочки.

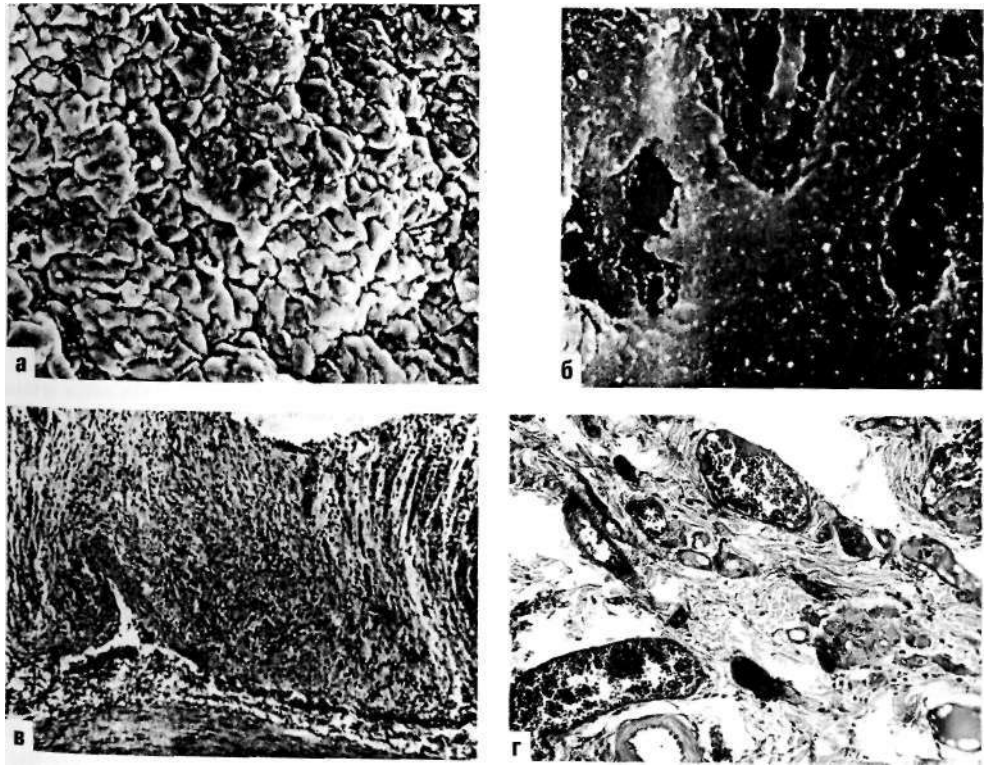
Регионарная неоднородность кровоснабжения и метаболических процессов в слизистой оболочке позволяет в определенной мере объяснить ее устойчивость к эрозивно-язвенным поражениям в теле желудка и, наоборот, уязвимость в кардиальном отделе желудка, где она хуже всего кровоснабжается. Нарушением локального кровотока в слизистой

оболочке объясняют преимущественное ее изъязвление в кардиальном и антральном отделах желудка и другие авторы (Луцевич Э.В. и соавт, 1990; Гирняк М.Я., 1995).

Таким образом, острые язвы возникают в связи с ухудшением регионарного кровообращения в слизистой оболочке желудка, уменьшением количества циркулирующей крови и замедлением кровотока, нарушением моторики желудка. Эти нарушения приводят к гипоксии и снижению устойчивости слизистой оболочки желудка к протеолитическому эффекту соляной кислоты, ферментов. Увеличение на фоне стресса продукции адренокортикотропного гормона, кортикостероидных гормонов, гистамина и серотонина оказывает влияние даже при отсутствии гиперацидного состояния. В механизме развития острых лекарственных язв действие этих факторов, по-видимому, также играет ведущую роль.

Нарушения микроциркуляции при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Высокий риск развития язвы возникает в случаях снижения защитного барьера в результате дефицита гликозаминогликанов, снижения активности регенерации слизистой оболочки при изменениях в соотношении цАМФ и цГМФ, а также нарушения местного кровообращения и нервной трофики по преимуществу в местах с развитой рефлексогенной активностью и сравнительно малой васкуляризацией (пилорический отдел желудка и луковица двенадцатиперстной кишки). В нарушении микроциркуляции, проницаемости капилляров и клеточных мембран, нервной трофики и метаболизма слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при формировании язвы важная роль принадле-



ис. 3.7. Рельеф неповрежденной слизистой оболочки пилорического отдела желудка (а), эрозивный гастрит (б), СЭМ, х 64; стаз крови и полнокровие венулярного отдела микроциркуляторного русла в области дна язвы (в, х 112), г, х 289). Окраска гематоксилином и эозином

жит местной циркуляторной гипоксии, ацидозу, а также факторам, участвующим в повышении кислотно-пептической активности желудочного сока (гистамину, ацетилхолину, гастрину, глюкокортикоидным гормонам, кининам, продуктам перекисного окисления липидов), особенно в условиях снижения уровня ингибиторов кислотообразования и протеолиза.

При язвенной болезни желудка процессы репаративной регенерации слизистой оболочки во многом зависят от нормальной циркуляции крови в кровеносных микрососудах собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы. Как это было сказано выше, конструкция микроциркуляторного русла желудка органоспецифична и направлена на обеспечение движения крови к железам.

По данным А.С.Логинова и соавт. (1993), Л.И.Аруина (1997), в области дна язвы (зона грануляционной ткани) капиллярные петли заполнены эритроцитами, часто с явлениями сладжа, агрегацией тромбоцитов и имеет место их адгезия к стенкам капилляров и венул. Базальная мембрана кровеносных микрососудов отличается резким набуханием, в некоторых участках видна ее деструкция. Эндотелий подвергается дистрофическим изменениям (рис. 3.7 а, б, в, г). Все описанные морфологические изменения резко ухудшают функциональную активность системы микроциркуляции, а значит, и трофику тканей.

Нарушения микроциркуляции при кровопотере

Процессы репаративной регенерации тканей при гастродуоденальных кровотечениях играют важную роль, поскольку у больных нередко возникает необходимость в операции. Развивающаяся в результате кровопотери очаговая ишемия влияет не только на нарушения процессов клеточного метаболизма, но и ведет к поражению структурных компонентов в соответствующих участках органа. В первую очередь нарушения связаны с изменениями ангиоархитектоники, следствием чего является резкое снижение трофики тканей. Патологические процессы, происходящие в кровеносных микрососудах, описаны в единичных монографиях (Сацукевич В.Н. и соавт., 1999), а описание процессов восстановления системы микроциркуляции стенки желудка, т. е. неоваскулогенез, практически полностью отсутствует.

Гемомикроциркуляторное русло желудка и двенадцатиперстной кишки имеет сложную систему пространственной организации. С помощью методов СЭМ геометрия кровеносных микрососудов подробно изучена (Волкова О.В. и соавт., 1987; Ефименко Н.А. и соавт., 2003).

При кровопотере нарушение в системе микроциркуляции проходит три стадии:

1-я стадия — вазоконстрикция;

- 2-я стадия — спазм артериол, дилатация капилляров и венул;

3-я стадия — общая дилатация микрососудов.

Снижение объема циркулирующей крови (кровопотеря, плазмопотеря) вызывает раздражение барорецепторов и стимулирует симпатоадреналовую систему. Активность ее зависит от скорости и степени кровопотери и снижения уровня артериального давления. Массивная кровопотеря вызывает значительное увеличение количества катехоламинов (в 300 раз), альдостерона и глюкокортикоидов. Под их воздействием изменяются тонус сосудов и проницаемость капилляров. Это приводит к сокращению емкостного отдела венозной системы. За счет сокращения емкостных сосудов кожи, органов брюшной полости, легких возможна компенсация кровопотери до 10% ОЦК. Поэтому первоначально сохраняется адекватное кровообращение в мозге, сердце и легких (централизация кровообращения). Если кровопотерю не остановить, наступает системная вазоконстрикция, и органы оказываются обескровленными. Клинически это проявляется снижением систолического объема, пульсового давления, тахикардией.

Если уменьшается скорость кровотока по капиллярам, увеличивается вязкость крови. Снижается среднее капиллярное давление, а коллоидно-осмотическое давление остается стабильным, что ведет к поступлению жидкости из интерстиция в венозный конец капилляра (реакция гидремии).

Спазм сосудов вызывает нарушения реологических свойств крови (агрегацию, сладжирование, тромбообразование, секвестрацию) и развитие недостаточности печени, почек, возникновение ацидоза, гиперкапнии, повышение периферического сопротивления сосудов — развивается вторичная сердечная недостаточность.

Снижение тканевой перфузии приводит к гипоксии и выраженным нарушениям клеточного метаболизма. Аэробная фаза метаболизма сохраняется до критического уровня артериального давления. Интенсивная терапия, как правило, эффективна.

Если не удается купировать эти изменения, развивается срыв компенсации системы микроциркуляции. Чувствительность к вазопрессорам снижается, и происходит раскрытие микрососудов, застой крови сначала в венулах, затем в капиллярах и метартериолах. На этом этапе восстановить тонус венул и артериол не удается.

Нарушения в системе микроциркуляции развиваются раньше, чем в системе макроциркуляции.

Нарушения органного и внеорганного кровообращения при кровотечениях изучены главным образом в отношении головного мозга, миокарда, печени, почек. Данные о нарушениях кровообращения в желудке и их влияние на метаболические и регенераторные процессы весьма немногочисленны.

Материалом для нашего исследования служили резецированные желудки 52 больных, оперированных в связи с продолжающимся кровотечением из язвы желудка в условиях выраженной анемии (18 пациентов) и в различные сроки после остановки кровотечения при нормальных или близких к ним показателях общей гемодинамики (22 человека). Группу сравнения составили 12 пациентов, которым резекция желудка произведена по поводу хронической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки без признаков кровотечения и анемии.

Для исследования иссекали из резецированного желудка кусочки его стенки ближе к проксимальному краю резекции на максимальном удалении от пораженной области.

У больных, страдавших язвенной болезнью без признаков кровотечения, в резецированных желудках выявлена картина хронического неатрофического гастрита.

При исследовании желудков, резецированных на высоте кровотечения из хронических язв, отмечены резко выраженная анемизация и отечность стенки органа. Кровеносные сосуды в подслизистой оболочке и мышечном слое переполнены форменными элементами крови, стенки сосудов разрыхлены и отечны. Капилляры в слизистой оболочке также расширены и заполнены эритроцитами. Встречаются запустевшие сосуды с набухшим эндотелием и отечной внутренней оболочкой. Собственный слой слизистой оболочки умеренно отечен.

В поверхностных отделах слизистой оболочки и подслизистой основе наблюдаются очаги кровоизлияний. Клетки покровного эпителия разрушены, на других участках замещены уплощенными, вяло секретирующими элементами. Атрофия железистых элементов сочетается с выраженным склерозом стромы и стенок кровеносных сосудов.

Главные клетки желез уменьшены в размерах, деформированы, отмечаются пикноз и гиперхромность ядер. Париетальные клетки увеличены в размерах, цитоплазма их вакуолизирована, встречаются двухъядерные клетки.

начительная очаговая инфильтрация наиболее выражена в области желудочных ямок, У основания желез и в собственном слое слизистой оболочки. Мышечная оболочка разР клена, цитоплазма клеток вакуолизирована.

гип[13тм]" образом" кровопотеря вызывает в стенке желудка изменения, характерные для оксии, которые выражаются неравномерным полнокровием мелких сосудов с отеком стенки, свежими кровоизлияниями, отеком собственной пластинки слизистой оболочг„, к подслизистого слоя. Отек стромы подслизистого и слизистого слоев характерен для •луоокой гипоксии.

Морфологическая картина желудочной стенки у больных, оперированных в ранние *VJOA* после остановки кровотечения и возмещения кровопотери, отличается положитель- и Динамикой, но все еще не соответствует морфологической картине желудка пациен-

тов группы сравнения. Она характеризуется сохранением отека, но он менее выражен. Кровеносные сосуды подслизистого слоя имеют более плотную стенку, отсутствует расширение капилляров, исчезают явления стаза. Более выражены явления перестройки желез по кишечному типу с умеренной атрофией железистых элементов. Вакуолизация цитоплазмы гладкомышечных клеток встречается реже. В поверхностных слоях слизистой оболочки нет очагов кровоизлияний. Сохраняется, хотя и менее выраженная, лейкоцитарная инфильтрация в собственном слое слизистой оболочки.

Проведенный анализ состояния различных структур желудка показал, что в участках органа, отдаленных от основного патологического очага, явившегося источником кровотечения, наблюдаются существенные сдвиги деструктивно-дистрофического характера и морфологические признаки нарушения микроциркуляции. Они выражаются в изменении стенки капилляров, расширении их и заполнении форменными элементами крови, остром набухании клеток, которому соответствуют вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер главных и париетальных клеток, гибель секреторных элементов.

Выявленные изменения в структуре желудка в основном зависят не столько от причины, вызвавшей кровотечение, сколько от степени и продолжительности кровопотери. Более значительная выраженность нарушений характерна для массивной кровопотери или повторных кровотечений с длительным периодом некомпенсированной гиповолемии. При этом преобладают изменения слизистой оболочки и подслизистого слоя с выраженным отеком, множественными очагами кровоизлияний, разрыхлением желез, отторжением поверхностного эпителия и выходом элементов крови на поверхность слизистой оболочки желудка.

Описанные изменения характерны для гипоксических состояний, при которых имеют место значительные нарушения микроциркуляции. Отмеченная выраженная и длительно сохраняющаяся клеточная, преимущественно лейкоцитарная инфильтрация наряду с деструктивными процессами может, по нашему мнению, быть основой для нарушения процессов регенерации в послеоперационном периоде.

Характер описанных нарушений меняется по мере восстановления гемодинамики и ликвидации анемии, однако даже через две-три недели после остановки кровотечения в желудке остаются дистрофические изменения. Перестройку желез вплоть до развития атрофического гастрита можно рассматривать как проявление длительной анемии и гипоксии.

Электронномикроскопическое исследование позволяет выявить изменения в эндотелии капилляров, которые отражают глубокие нарушения транскапиллярного обмена, приводящие к структурным изменениям в тканях слизистой оболочки желудка. Эти изменения характеризуются неравномерным утолщением ядерной мембраны, расширением цистерн комплекса Гольджи и эндоплазматического ретикулума, набуханием митохондрий, появлением вакуолизации цитоплазмы.

Отмеченные в ряде клеток более глубокие нарушения ультраструктуры ядра, ядерной мембраны, деструкция митохондрий, аппарата Гольджи и гранулярного ретикулума можно рассматривать как дистрофические. Выявленные ультраструктурные изменения как обратимого, так и необратимого характера, являются достаточно показательными для глубокой ишемии.

Глава IV.
Ангиогенез и влияние на него оксида азота

Одной из важных проблем восстановления трофики органа в результате кровотечения является процесс ангиогенеза, т. е. формирование новых сосудистых образований взамен утраченных в результате ишемии участка стенки органа. Репаративная регенерация эндотелия кровеносных микрососудов имеет важное клиническое значение. Конечной целью фундаментальных исследований регенерации должна стать разработка подходов к управлению этим процессом с целью профилактики таких грозных осложнений, как кровотечение. Однако очевидно, что достижение поставленной цели невозможно без решения ключевого вопроса о механизмах регуляции восстановления эндотелиальной выстилки. Первичным фактором регуляции является контактное взаимодействие эндотелиальных клеток в пласте. Изучение регенерации эндотелия in vitro (т. е. в условиях, исключающих большинство внешних влияний) продемонстрировало поразительное сходство с процессами, происходящими в целостном организме, что позволило выдвинуть предположение о базисной роли именно внутриэндотелиальных межклеточных взаимодействий в динамике репарации.

4.1. Строение эндотелия

Термин «эндотелий» (от греч. *endon* — внутри и *thele* — сосок) предложил в 1865 г. W.His как дополнительный к термину «эпителий». До 1930-х гг. им обозначали выстилку сердца, кровеносных и лимфатических сосудов, серозных, синовиальных и мозговых оболочек, задней камеры глаза, респираторных путей.

В литературе высказываются разные взгляды о месте эндотелия в системе тканей: его относят либо к эпителиям, либо рассматривают как одну из форм клеточной организации соединительной ткани. Наиболее обоснованной представляется точка зрения, высказанная Н.Г.Хлопиным (1961), о том, что сосудистый эндотелий является тканью эпителиоморфного типа (специфическая разновидность однослойного плоского эпителия). Логическим развитием взглядов Н.Г.Хлопина следует считать выделение системы эндотелия, что также созвучно представлениям о самостоятельном значении тканевых систем на Уровне организма, обоснованным в дискуссионной статье Н.Н.Кочетова (1984).

В настоящее время термин «эндотелий» (синоним — «сосудистый эндотелий») применяется только для обозначения внутренней клеточной выстилки кровеносного и лимфатического русла.

-эндотелий — однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри все сердечно-сосудистое дерево. Для человека среднего веса это ткань весом около 1,8 кг

трлн клеток со сложнейшим устройством, включающим системы синтеза белков и низкомолекулярных веществ, рецепторы, ионные каналы.

Для эндотелия, как и для типичных эпителиев, являются характерными пограничное положение, отсутствие межклеточного вещества, наличие сходной по строению базальной

ембраны (содержит коллаген IV типа и ламинин-альфа 4), полярность строения клеток, наличие системы межклеточных контактов, формирующих непрерывный клеточный пласт, общность механизмов роста в культуре и при репаративной регенерации. С помо-

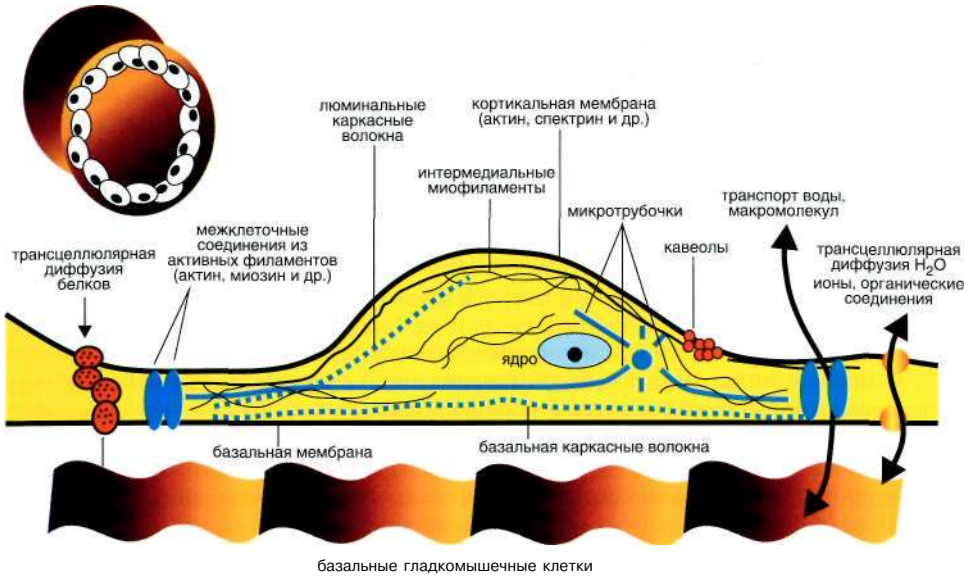


Рис. 4.1. Поперечный срез сосуда (вверху слева) и микроструктура эндотелиальной клетки

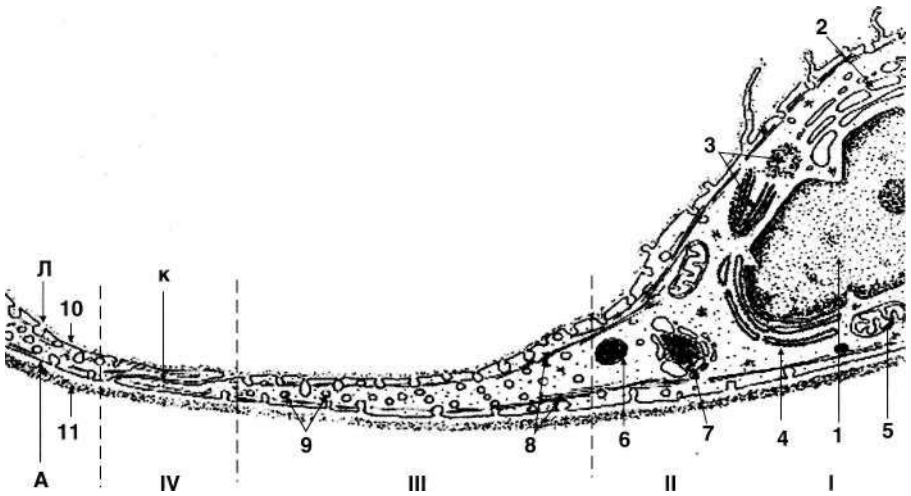


Рис. 4.2. Строение эндотелиоцита (схема). Структурно-функциональные зоны:
I — ядерная, II — органелл, III — периферическая, IV — контактная (вертикальные штриховые линии — условные границы зон). Поверхности клетки: Л — люминальная, А — аблюминальная, К — контактная. Ультраструктурные компоненты: 1 — ядро, 2 — пластинчатый комплекс, 3 — клеточный центр, 4 — гранулярная эндоплазматическая сеть, 5 — митохондрия, 6 — лизосома, 7 — тельце Вейбеля-Паладе, 8 — элементы цитоскелета, 9 — микропиноцитозные везикулы, 10 — гликокаликс (параплазмолеммальный слой), 11 — базальная мембрана

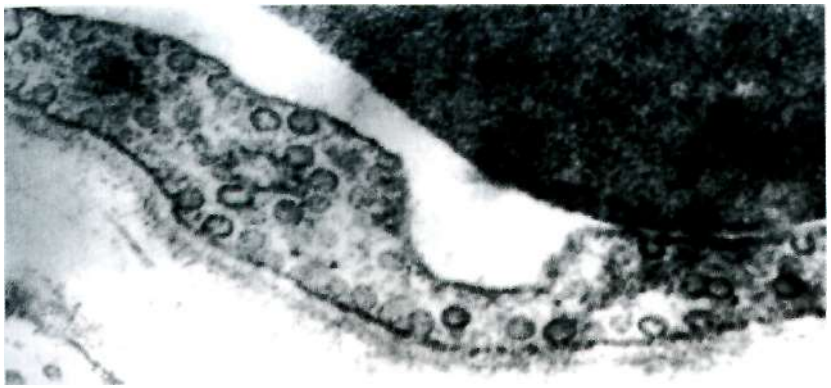


Рис. 4.3. Капилляр миокарда. Периферическая зона эндотелиоцита. Иммерсионная фиксация, х 24 000

щью специфических клеточных маркеров показано, что первоначальным источником развития сосудистого эндотелия, как и мезотелия, являются клеточные элементы мезодермы листков спланхнотома.

Эндотелиальное дерево неоднородно в своей архитектуре. Его гетерогенность, соответствующая гетерогенности сосудистого ложа, зависит от размера, структуры, биохимической организации, функции данного органа. Эндотелиальная тканевая система обладает рядом специфических функций организменного значения и к тому же занимает в организме вполне определенное положение, являясь непрерывной внутренней выстилкой кровеносных и лимфатических сосудов и сердца. Однако даже при таком компромиссном подходе при анализе многочисленных функций эндотелия и его органоспецифичности перед исследователями встает вопрос, является ли эндотелиальная клетка одной из самых плюрипотентных в организме или же существует чрезвычайно большое многообразие эндотелиальных клеток со строго закрепленными индивидуальными функциями (рис. 4.1).

Электронномикроскопически в каждом эндотелиоците выделяют четыре структурно-функциональные зоны: ядерную, органелл, периферическую и контактную, и три стороны поверхности: люминальную, аблюминальную и контактную (рис. 4.2).

Ядро находится в центральной (ядерной) зоне и содержит, как правило, одно ядрышко. Форма ядер овальная или лопастная, с многочисленными инвагинациями кариолеммы в зависимости от растяжения сосудистой стенки. Пластинчатый комплекс расположен над ядром, состоит из уплощенных мешочков и цистерн, крупных вакуолей и мелких везикул; рядом находится клеточный центр.

В зоне органелл сконцентрированы элементы гранулярной эндоплазматической сети, митохондрии со светлым матриксом и малым числом крист, первичные лизосомы. Некоторые эндотелиоциты (чаще артериальных сегментов) содержат осмиофильные гетерогенные структуры — специфические тельца Вейбеля-Паладе, являющиеся, очевидно, производными пластинчатого комплекса. В периферической зоне в основном локализованы специализированные транспортные структуры: микропиноцитозные везикулы, трансэндотелиальные каналы, фенестры, поры-люки. Микропиноцитозные везикулы — наиболее характерная структура эндотелиоцитов, занимающая до 30—40% объема цитоплазмы (Рис. 4.3).

В 70% встречаются прикрепленные микропиноцитозные везикулы, закрытые однослойной диафрагмой, реже — открытые инвагинации плазмолеммы и свободные везикулы. Окантованные микропиноцитозные пузырьки обеспечивают транспорт веществ, рецепторно связывающихся с поверхностью эндотелиоцитов, неокантованные везикулы специализируются на переносе анионных белков. При слиянии нескольких микропиноцитозных везикул могут формироваться временные трансэндотелиальные каналы.

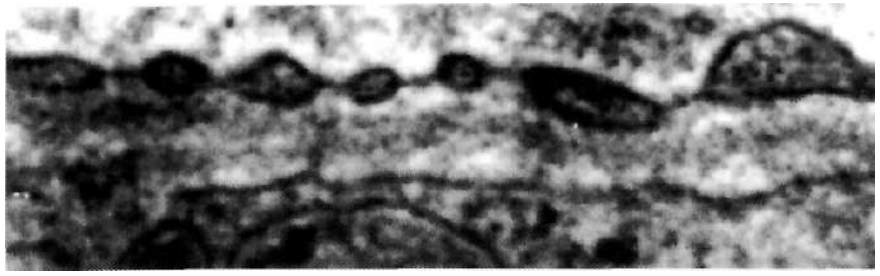


Рис. 4.4. Капилляр околощитовидной железы с эндотелием фенестрированного типа. Иммерсионная фиксация, х 28 000

Фенестры (рис. 4.4) — это редуцированные трансэндотелиальные каналы диаметром от 30 до 80 нм, закрытые однослойными диафрагмами. Локализуются кластерами в истонченных до 0,1 мкм частях клетки и занимают до 20% площади поверхности.

Поры являются сквозными отверстиями истонченных участков эндотелиоцитов, непосредственно соединяющими просвет сосуда с периэндотелиальным пространством. Их размеры обеспечивают прохождение растворов с микро- и макромолекулами и клеток крови. Фенестры и поры осуществляют трансэндотелиальный перенос веществ преимущественно конвекционным способом.

Цитоскелет эндотелиоцитов представлен комплексом механохимических белков (тубулин, актин, виментин и др.), обеспечивающих поддержание формы, подвижность клеток и контактное торможение. Цитоскелет состоит из варьирующих по распределению и ориентации микротрубочек, микрофиламентов, якорных фибрилл, соединяющих фибриллярные элементы цитоплазмы с цитолеммой и ядерной оболочкой.

Люминальшя поверхность включает три слоя: параплазмолеммальный (гликокаликс), плазмолемму и подмембранный (кортикальный); обеспечивает рецепцию и селекцию переносимых соединений, регуляцию транспортных свойств эндотелиоцита, определяет изменение конфигурации поверхности клетки (рис. 4.5 а, б). Образует микровыросты, складки и микроворсинки, которые могут быть связаны с захватом материала из просвета сосуда или иметь реактивный характер.

Латеральная поверхность эндотелиоцитов (контактная зона) заполнена цементирующим веществом параплазмолеммального слоя и содержит специализированные межклеточные контакты простые, сложные (интердигитационные), плотные и щелевые, на которые приходится до 10% объема клеточного пласта. Они являются интегрирующими структурами монослоя эндотелиоцитов в ткань, обеспечивают устойчивость пласта движению крови или лимфы и возможность транспорта веществ. Контакты — это динамичные струк-

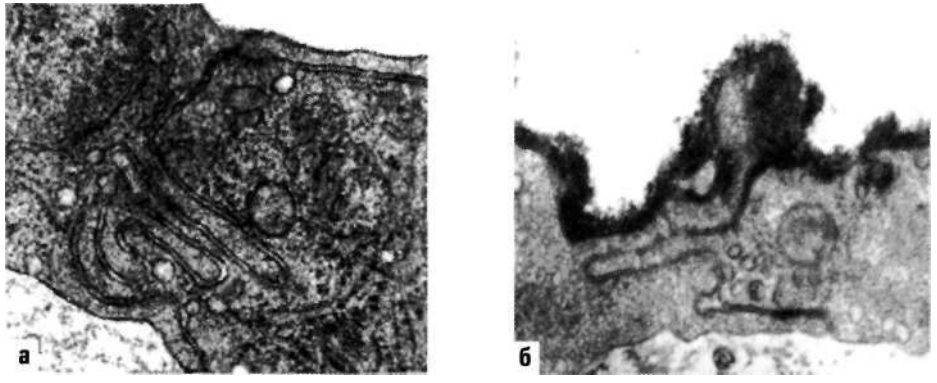


Рис. 4.5. Сложные контакты между эндотелионитами (а). На люминальной поверхности, покрытой гликокаликсом, видны микровыросты (б). Иммерсионная фиксация, х 20 000

туры, способные за счет ремоделирования цитоскелета изменять размеры межклеточных щелей в течение минут.

Аблюминальная поверхность эндотелиоцитов формирует контакты с перицитами, неисчерченными миоцитами и фибриллярными структурами соединительной ткани.

Базальная мембрана является непрерывным слоем электроннoплотного фибриллярного материала толщиной 30—300 нм, по строению близка к таковой однослойных эпителиев. Имеет сетевидную структуру с порами пента- или гексогональной формы, образована коллагеном (преимущественно IV типа), гликопротеинами (фибронектином и ламинином), гепарин-сульфатосодержащими протеогликанами. Базальная мембрана служит полупроницаемым барьером, а также статическим фильтром, пропускающим молекулы в зависимости от заряда; является ведущим фактором, определяющим форму, взаимное расположение и морфогенетические реакции эндотелиоцитов (активное прикрепление, контактное торможение движений, реакции стабилизации).

Вопрос о тканевой принадлежности сосудистого эндотелия тесно соприкасается с проблемой васкуляризации органов в органогенезе. Если эндотелий в каждом органе образуется in situ за счет местных мезенхимных клеток, это свидетельствует о его соединительнотканной природе; если же васкуляризация органа происходит путем врастания сосудистых почек извне от предшествующих сосудов, образованных из единого зачатка, это свидетельствует об эпителиальной принадлежности эндотелия. При этом не отрицается возможность образования эндотелия из мезенхимы. Однако такое утверждение не дает ответа на главный вопрос: развивается ли эндотелий из любых клеток мезенхимы или из какого-то детерминированного на определенном этапе зачатка, так как мезенхима имеет гетерогенный клеточный состав.

Изучение неоваскулогенеза во взрослом организме не подтвердило представлений об образовании капилляров из прилежащих клеток соединительной ткани. Напротив, многочисленные, тщательные электронномикроскопические исследования, а также прижизненные исследования новообразования сосудов в роговице и прозрачной камере глаза продемонстрировали правильность принципа непрерывного разрастания капиллярной сети. Иными словами, во взрослом организме в ходе неоваскулогенеза эндотелий образуется только из эндотелия предсуществующих микрососудов.

Регенерация эндотелия крупных сосудов теоретически может осуществляться за счет нескольких источников: 1) клеток крови (прикрепление, распластывание, метаплазия); 2) циркулирующих эндотелиоцитов (прикрепление, распластывание); 3) эндотелиоцитов из краев дефекта (деление, миграция); 4) фибробластов и малодифференцированных клеток соединительной ткани (миграция, метаплазия).

1-й и 4-й источники указывают на соединительнотканную природу эндотелия, тогда как 2-й и 3-й — на его эпителиальную природу.

Современные данные свидетельствуют о том, что регенерации эндотелия присущи те же закономерности, что и эпителиальным тканям.

Для решения вопроса о тканевой природе эндотелия использовали его культивирование. Совершенствование техники культивирования и выработка строгих критериев идентификации эндотелиоцитов позволили убедительно продемонстрировать отличие в поведении эндотелиоцитов и фибробластов в культуре, с одной стороны, и сходство в этих же условиях между поведением эндотелиоцитов и эпителиоцитов — с другой.

Отличительной особенностью однослойных эпителиев в культуре является их способность образовывать монослой из тесно соприкасающихся клеток полигональной (чаще гексагональной) формы. Превращение эндотелия в ходе культивирования в фибробластоподобные элементы или, наоборот, превращение культивируемых фибробластов в эндотелии убедительно бы доказывало соединительнотканную природу эндотелия. Между тем показано, что даже культивирование на протяжении 80 пассажей (приблизительно около одного года) не изменяет эпителиального характера эндотелия. Длительное культивирование фибробластов, в том числе эмбриональных, также не приводит к их превращению вэндотелиоциты.

Таким образом, представления о возможности в ходе культивирования метаплазии или дедифференцировки в фибробласты эндотелиоцитов могут быть сочтены несостоятельными.

В настоящее время общепризнана теория возникновения сосудистого эндотелия из кровяных островков внезародышевой и зародышевой мезенхимы. Эмбриологические исследования с использованием специфических клеточных маркеров показали, что мезенхимные клетки с гемангиобластическими потенциями образуются в результате выселения из мезодермы спланхнотома (преимущественно соматоплевральной мезодермы). Важную роль в инициации программы их развития играют индуктивные влияния эктодермы и энтодермы. Клетки периферических отделов кровяных островков дают начало эндотелиальному, а центральных — гемопоэтическому дифферонам.

Стволовые эндотелиальные клетки (эндотелиобласты) за счет взаимных контактов отграничивают межклеточные каналы и щели, по которым перемещается интерстициальная жидкость. Процесс дифференцировки эндотелиобластов в премордиальный эндотелий характеризуется значительным уплощением клеток, вытягиванием их вдоль оси развивающегося протокапилляра и формированием системы межклеточных контактов; цитоплазма таких эндотелиоцитов бедна органеллами, содержит немногочисленные микропиноцитозные пузырьки, базальная мембрана отсутствует. В ходе этого процесса происходит последовательная экспрессия генов, приводящая к появлению на цитолемме эндотелиоцитов специфических белков-маркеров.

Наиболее важным для инициации программы последующей дифференцировки эндотелиоцитов и развития сосудистой системы служит появление высокоспецифичных рецепторов к факторам роста сосудистого эндотелия (VEGF) — тирозинкиназ Flk-1 и Fit-1, а также специфических адгезивных молекул, обеспечивающих межклеточные соединения (VE-cadherin). В этот период в эндотелиоцитах происходит формирование внутриклеточных сигнальных путей, через которые реализуется действие на эндотелий факторов микроокружения, и осуществляются межклеточные взаимодействия внутри пласта. Рост протокапилляров и удлинение интерстициальных щелей обеспечиваются миграцией и митотическим размножением примордиальных эндотелиоцитов.

В ходе последующей дифференцировки первичной сети протокапилляров на отделы органоспецифического гемоциркуляторного русла (вторичный ангиогенез) происходит цитодифференцировка эндотелиоцитов, приводящая к появлению специализированных форм сосудистого эндотелия (соматического, фенестрированного, синусоидного типов, решетчатого эндотелия синусного типа, высокого эндотелия посткапиллярных венул). Эти формы не являются генетически детерминированными: под влиянием различных факторов тип эндотелия может локально изменяться, в культуре отмечается тенденция к утрате эндотелиоцитами специфических особенностей.

В тесной связи с развитием кровеносных сосудов происходит формирование лимфатической системы. Наиболее вероятный механизм ее развития заключается в том, что межклеточные щели и пространства, выстланные премордиальным эндотелием и расположенные вокруг формирующихся венозных отделов гемоциркуляторного русла, анастомозируют с последними и дают начало развитию лимфатических сосудов. По сравнению с кровеносными эндотелиоциты лимфатических сосудов отличаются рядом ультраструктурных особенностей, благодаря наличию на поверхности различных рецепторов тирозинкиназ их развитие контролируется разными молекулярными формами VEGF. Однако и этот тип сосудистого эндотелия, очевидно, не является генетически детерминированным.

Таким образом, с позиций представлений о дифферонной организации тканей сосудистый эндотелий является тканью монодифферонного типа.

4.2. Тканевая специфичность эндотелия

Представления об эндотелии как особом ангиодермальном типе, развитые Н.Г.Хлопиным (1958) в филогенетической системе тканей, ни в коей мере не снимают вопроса о тканевой принадлежности его в рамках морфофункциональной классификации. Выделение

ндотелия в особый тканевый тип, отличный от других типов эпителия и соединительной кани — удачный компромисс, но не решение трудной проблемы его тканевой принадлежности.

В свете изложенного целесообразно разобраться в критериях тканеспецифичности, особенностях их трактовки представителями противоположных взглядов на тканевую природу ндотелия, оценить значимость предлагаемых критериев, показать, какие новые критерии тканевой принадлежности появляются на современном этапе развития гистологии.

В рамках морфофункциональной классификации задача определения тканевой природы эндотелия сводится к решению вопроса о принадлежности его к эпителиям или соединительным тканям. Этот вопрос можно решить, располагая только всем спектром существующих критериев тканеспецифичности, а также оценивая их относительную значимость.

Морфологические критерии тканеспецифичности сформулировал еще А А Максимов (1918): «эпителий ... характеризуется главным образом неизменной клеточной природой составляющих его элементов, тесным их соединением друг с другом без промежуточного вещества и расположением в виде пластов, выстилающих поверхности и полости внутри тела. Ткань соединительного вещества, при крайнем разнообразии составляющих ее элементов, характеризуется на первом плане большим количеством промежуточного вещества, также в частности представляющего большие различия».

Электронная микроскопия расширила и углубила эти критерии. Показано, что эндотелий почти всегда имеет базальную мембрану. Даже в тех случаях, когда она у животных, достигших зрелого возраста, не видна, при старении показано ее появление (например, феномен «капилляризации» синусоидов печени). Более того, компоненты базальной мембраны эндотелия качественно отличаются от межклеточного вещества соединительной ткани. Базальная мембрана эндотелия, как и у других эпителиев, содержит коллаген IV типа и не включает коллагены I-III типов.

В строении эндотелиальных клеток отчетливо проявляется типичная для эпителиоцитов полярность. Люминальная поверхность, как правило, более складчатая, чем базальная. Она имеет микроворсинки, а в некоторых участках эндотелия — даже реснички. Количественное изучение микропиноцитозных пузырьков показало люминально-базальный градиент в их распределении. С помощью метода замораживания — скалывания установлено, что плотность расположения внутримембранных частиц на люминальной и базальной частях цитолеммы различна.

Результаты изучения поверхности эндотелия с помощью катионизированного ферритина и других современных методов электронной гистохимии свидетельствуют о различии электрических и биохимических свойств люминальной и базальной частей цитолеммы эндотелиоцитов.

Характерная черта эпителиальных тканей — тесное расположение их клеток, обусловленное формированием в местах соприкосновения смежных клеток межклеточных соединении. Между эндотелиоцитами устанавливаются не только адгезионные, но и когезионные взаимодействия. Способность клеток устанавливать стабильные контакты с соседними клетками в значительной мере обусловлена свойствами их поверхности. Многие отличительные черты эпителия вытекают из свойства поверхности эпителиоцитов устанавливать прямые межклеточные контакты. Тесные контакты приводят к редукции межклеточного

Щества, формированию пласта однотипных клеток. В силу законов равновесного раздеения пространства или законов организации случайных двумерных мозаик клетки, составляющие пласт, приобретают полигональную, чаще гексагональную форму. Сравнительое изучение эндотелия, заднего эпителия роговицы и перитонеального мезотелия показало общие закономерности организации тканевой мозаики.

Следовательно, есть основания полагать, что в будущем одним из основных критериев тканевой принадлежности станут биохимические, биофизические и структурные свойства клеточной поверхности. Имеются также предпосылки для разработки критериев специфичности ткани на основе структурно-функциональных и биохимических особенностей цитоскелета.

4.3. Функции эндотелия

Пограничное положение эндотелия между кровью и рабочими элементами органов обусловливает выполнение трех основных задач:

- обеспечение непрерывного обмена веществ;
- поддержание тромборезистентности люминальной поверхности эндотелиоцитов;
- участие в синтезе и метаболизме различных биологически активных веществ.

В эндотелии микроциркуляторного русла преобладает обменная, а в магистральных сосудах — метаболическая и синтетическая функции.

Обменная функция реализуется через механизмы трансэндотелиального транспорта. Он осуществляется как интерцеллюлярно — через межклеточные контакты (размер транспортируемых частиц 10 нм) или межклеточные щели (размер переносимых частиц 100 нм), так и трансцеллюлярно — диффузией (газы, ионы, липиды, вода), посредством микропиноцитозных везикул и трансэндотелиальных каналов (размер частиц 100 нм), а также через фенестры и поры (размер частиц 90 нм).

Тромборезистентность люминальной поверхности пласта обеспечивается сбалансированной продукцией эндотелиоцитами как прокоагулянтов [компоненты VI фактора свертывания крови, фактор Виллебранда (фактор VIIIR свертывания крови) ингибитор плазминогена, тромбоксан В2|, так и антикоагулянтов и фибринолитиков (простациклин, активатор плазминогена, антитромбин 111), посредством которых регулируется агрегатное состояние пристеночного слоя плазмы.

Синтетическая и метаболическая функции включают:

- синтез и метаболизм вазоактивных веществ (эндотелинов, простагландинов Е4 и F4, эндотелия освобождаемого фактора вазодилатации — оксида азота);
- захват и инактивацию ацетилхолина, катехоламинов, брадикинина, серотонина, гистамина и гепарина;
- выработку стимуляторов (фактор роста сосудистого эндотелия — VEGF, щелочной фактор роста фибробластов — bFGF, фактор роста тромбоцитов — PDGF, инсулиноподобный фактор роста — 1GF-1) и ингибиторов (трансформирующий фактор роста — TGFb, интерлейкин-1) клеточной пролиферации — основного цитологического механизма ангиогенеза;
- секрецию цитокинов, регулирующих кроветворение, пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов;
- синтез компонентов базальной мембраны.

Говоря о функции эндотелия, можно перечислить не менее двух десятков (известных только на сегодня) биологически активных веществ, синтезируемых и высвобождающихся в соответствии с функциональными потребностями. Функции эндотелия складываются как баланс регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Среди них факторы, контролирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки; участвующие в свертывании и фибринолизе; контролирующие рост клеток; регулирующие воспаление.

Факторы, синтезируемые в эндотелии и регулирующие его функции, можно разделить на несколько групп:

1-я группа — факторы сокращения [эндотелии, ангиотензин-П, тромбоксан (ТХАг), простагландин Нг] и расслабления сосудистой стенки [оксид азота, эндотелии, простациклин (PGh), эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF)];

2-я группа — факторы гемостаза [тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF), ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания), ангиотензин-IV, эндотелии-1] и антитромбоза [оксид азота, тканевой активатор плазминогена (TPA), простациклин (PGh)];

3-я группа — факторы, влияющие на рост сосудов: стимуляторы (эндотелии-1, ангиотензин II, супероксидные радикалы), ингибиторы [оксид азота, простациклин (PGh), С-натриуретический пептид];

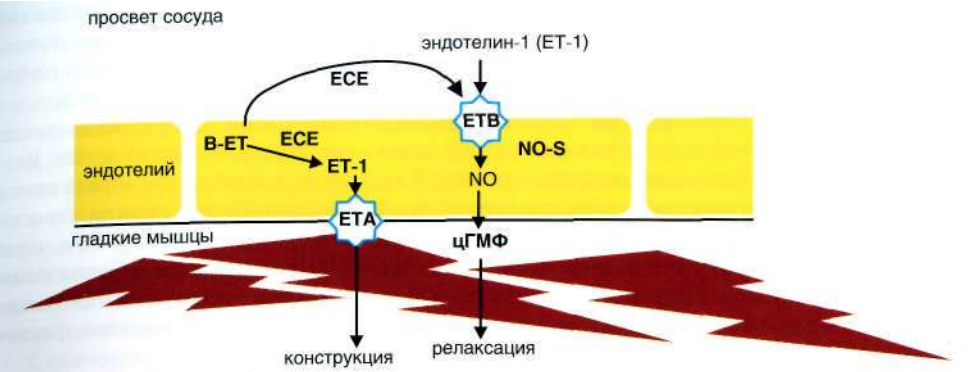


Рис. 4.6. Двойной эффект эндотелина. ECE — эндотелин-превращающий фермент; ETB и ETA — подтипы рецепторов; B-ET — большой предшественник эндотелина; NO-S — синтаза оксида азота

4-я группа — факторы, влияющие на воспаление: стимуляторы [фактор некроза опухоли (TNF-alpha), супероксидные радикалы] и ингибиторы (оксид азота).

В 1988 г. японский исследователь М.Янагасава с коллегами опубликовали в «Nature» статью о новом эндотелиальном пептиде, активно сокращающем сосудистые клетки. Открытый фактор сразу стал предметом интенсивного изучения. Этот пептид, названный эндотелином, сегодня один из самых популярных в списке биоактивных регуляторов. Только за последние два года ему посвящено 2,5 тыс. публикаций. Такой интерес связан с тем, что, во-первых, эндотелии — это вещество с наиболее мощной сосудосуживающей активностью (изменения артериального давления вызываются дозами 10-12-10-14 моля), а во-вторых, пептид образуется в самом большом эндокринном органе — эндотелии.

Эндотелии — крупная полипептидная молекула, состоящая из 21 аминокислотного остатка, имеющая бициклическую структуру, связанную сульфгидрильными мостиками. Его неактивный предшественник — большой эндотелии, содержащий 38 аминокислот, от которого специальный фермент «отрезает» собственно эндотелин-5. В организме присутствует несколько форм пептида, различающихся небольшими нюансами химического строения, но весьма несхожих по локализации в организме и физиологической активности (рис. 4.6).

Синтез эндотелина стимулируют тромбин, адреналин, ангиотензин, интерлейкин, клеточные ростовые факторы и др. Создается впечатление о высокой сопряженности пептида с регуляторами различного происхождения. В большинстве случаев эндотелии секретируется из эндотелия «внутрь», к мышечным клеткам, где расположены чувствительные к нему ETA-рецепторы. Меньшая часть синтезируемого пептида, взаимодействуя с рецепторами ETB-типа, стимулирует синтез NO. Таким образом, один и тот же фактор регулирует две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление), реализуемые различными химическими механизмами.

Рецепторы эндотелина, как, впрочем, рецепторы любой биологически активной субстанции, — особое устройство управления физиологическим актом, его ключевой механизм. Активный участок, включающий определенный набор аминокислотных остатков, специфически узнает своего «контрагента» (будь то пептид, гормон, медиатор) и после со- Динения с ним инициирует цепь трансмембранных реакций, необходимых для реализации физиологического эффекта. Для одного и того же вещества выявлены подтипы рецепторов, несхожие по клеточной локализации и запускающие «сигнальные» биохимические Реакции. Налицо биологическая закономерность, когда одно и то же средство (тот же пептид, гормон, медиатор) регулирует различные физиологические процессы.

Эндотелии рассматривается как маркер и «предсказатель» различной сосудистой патологии. Этот пептид оказывается причастным к ишемической болезни сердца, острому инфаркту миокарда, нарушениям ритма сердца, атеросклеротическим повреждениям сосудов,

специфическим сосудистым нарушениям (рестенозу вследствие коронарной ангиопластики), легочной и системной гипертензии, послеродовым сосудистым осложнениям, почечной патологии васкулярного гломерулонефрита, ишемическим повреждениям мозга (субарахноидальной геморрагии), неинфекционным легочным заболеваниям, диабету и др.

Функции эндотелия складываются как баланс противоположно действующих начал: усиление — ослабление сосудистого тонуса, агрегация — дезагрегация клеток крови, увеличение — уменьшение числа сосудистых клеток. В каждом случае результат определяется концентрацией синтезируемых веществ, между которыми существуют строгая зависимость и равновесие. Впрочем, равновесие своеобразное — асимметричное. Речь идет о сложном переплетении регулируемых физиологических эффектов. Здесь работает один из главных принципов биохимии и физиологии — организация противостояния, когда контроль действующего начала осуществляют, к примеру, ингибиторы ферментов, факторы фибринолиза, возбуждение тормозных нейронов и др.

В сосуде с нормальным эндотелием баланс всегда сдвинут в сторону поддержания вазодилатации — готовности противостоять усилению тонуса. Оно и понятно: активное начало определяется созданием напряжения в циркуляторной системе, созданием градиента, благодаря которому происходит обмен в тканях. Тому служит множество веществ, синтезируемых в крови, эндотелии и мышечных клетках. Поэтому механизм потребного усиления функции — повышения сосудистого тонуса и проницаемости — двойной: активация факторов «про» и ослабление факторов «контра». Нередко это происходит следующим образом: ангиотензин-превращающий фермент стимулирует образование ангиотензина II и разрушает его антипод — брадикинин. Пептид эндотелии, действуя через различные подтипы своего рецептора, приводит к сокращению или, наоборот, релаксации мышечных клеток.

Список заболеваний, имеющих эндотелийзависимое происхождение, велик и разнообразен и в значительной мере совпадает с негативными эффектами пептида эндотелина. Исходная и развивающаяся механика этих болезней связана с нарушением дисбаланса эндотелиальных субстанций: нерегламентируемым усилением роли одних и ослаблением «оппозиционной» работы других. Здесь видится важный и совершенно новый подход: понимание болезни как развивающегося дисбаланса химических регуляторов, т. е. нарушения системы противостояния.

Изучение функций эндотелия в нормальном организме и химических факторов его регуляции служит основой для постулирования такого взгляда. В целом современное понимание патологии эндотелиальных дисфункций можно сформулировать как своеобразную «триаду зла»:

- нарушение равновесия противоположно действующих начал;
  нарушение противостояния в системе регуляторных субстанций;
- возникновение «порочных кругов», дисбалансирующих функцию клетки, органа, физиологической системы.

В качестве функциональных критериев эпителиев на первый план выступает функция пограничности, раздела двух сред. Она проявляется, с одной стороны, в барьерной функции, а с другой — в транспортной функции обмена веществ.

Таким образом, эндотелий выполняет барьерно-транспортные функции и по функциональным критериям является типичным однослойным плоским эпителием.

4.4. Строение микрососудов

В большинстве органов, независимо от их организации и функций, микрососуды (артериолы, пре- и посткапиллярные сосуды, капилляры) имеют принципиально подобное строение (Караганов Я.Л. и соавт., 1986; Куприянов В.В. и соавт., 1986). Все они имеют тонкую эндотелиальную выстилку, базальную пластинку и слой муральных клеток (перицитов или гладких миоцитов).

Артериолы являются основными сосудами, доставляющими кровь в микроциркуляторное русло. Их стенка содержит один-два слоя гладких мышечных клеток, благодаря чему

эти сосуды, наряду с прекапиллярными артериолами, способны эффективно регулировать поступление крови в капиллярную сеть. Эндотелиальная выстилка артериол сплошная; эндотелиоциты имеют веретенообразную форму и ориентированы преимущественно вдоль оси сосуда. Контакты между эндотелиальными клетками плотные и по своей сложности напоминают контаты эпителиальных пластов (Simionescu M. и соавт., 1975).

В прекапиллярных артериолах слой гладких миоцитов присутствует всегда, однако он может быть и не сплошным. Клетки расположены группами или концентрируются локально в области отхождения капилляров. Организация эндотелиальной выстилки прекапиллярных артериол близка к таковой у артериол, но контакты менее сложные. Наряду с плотными контактами в эндотелии артериол и прекапилляров нередки коммуникационные соединения (щелевые контакты). Возможно, эти соединения играют определенную роль в осуществлении эндотелийзависимых сосудодвигательных реакций (Vanhoutte P.M., 1999).

Строение капилляров более разнообразно. Можно встретить очень узкие сосуды, допускающие движение эритроцитов только в один ряд, и сосуды, внутренний диаметр которых меньше «диаметра» эритроцита. Вместе с тем для некоторых тканей характерными являются широкие (до сотен микрометров) синусоиды, которые тоже являются сосудами капиллярного типа. Огромная площадь поперечного сечения в синусоидах резко замедляет скорость течения крови, что определяет свободный обмен веществами (печень) или клетками (костный мозг, селезенка). Соответственно этим задачам модифицируется и эндотелиальная выстилка. В капиллярах с эндотелием соматического типа, к которым принадлежат капилляры большинства тканей и органов, эндотелиальная выстилка сплошная, без явных дефектов или отверстий. Эндотелиоциты связаны плотными контактами и иногда, щелевыми соединениями. Базальная пластинка эндотелия непрерывная и общая с клетками второго слоя — перицитами. Висцеральные капилляры, характерные для тканей с интенсивным обменом жидкости или для желез внутренней секреции, имеют многочисленные фенестры в эндотелии. Эти отверстия могут быть свободными или закрытыми специальными диафрагмами — производными клеточной мембраны. В эндотелии синусоидов отверстия менее регулярны, часто большого диаметра, и на их долю приходится большая часть эндотелиальной поверхности.

Посткапиллярные венулы в большинстве органов являются фактически сосудами капиллярного типа и мало отличаются от соматических капилляров. Лишь большая величина просвета и обилие перицитов в их стенках позволяют различать эти категории сосудов на тонких срезах. В стенках венул небольшого диаметра гладкие миоциты отсутствуют или встречаются редко. В более крупных (собирательных) венулах появляются мышечные клетки и даже сплошной слой мышц. Различия в строении стенок венул, по-видимому, не очень существенны для детерминации их транспортных свойств.

В качестве основных информационных параметров при анализе репаративных процессов логично, очевидно, использовать показатели топографии пролиферирующих эндотелиальных клеток, а также их контактные взаимодействия.

Фрагментарность и разноречивость сведений о пространственном распределении делящихся эндотелиальных клеток не позволяют составить определенного мнения на этот счет. Максимальное включение тимидина обнаружено после криоповреждения на краю эндотелиального пласта. При механическом повреждении зона пролиферации простиралась Далеко за пределы первоначального дефекта, наибольший индекс меченых ядер наблюдался на расстоянии 2,9 мм от границы дефекта (Schwartz S.M. и соавт., 1977). Через двое су-ок после повреждения эндотелия с помощью высушивания эндотелиальные клетки на Раю пласта не метились тимидином, зато обнаруживалось много меченых эндотелиальных клеток в отдалении от края раны; через семь суток картина менялась на противоположную. После повреждения эндотелия атравматической иглой максимальная пролиферация наблюдалась у края раны, но в реакцию вовлекались и значительно удаленные от его участки ткани. In vitro максимальный индекс меченых ядер определялся у края дефекта монослоя. Скорее всего, отсутствие единства результатов разных авторов обусловлено применением различных моделей деэндотелизации (Рехтер М.Д., Миронов А.А., 1990).

Какие же факторы выступают в качестве инициаторов неоваскулогенеза? В качестве инициаторов роста сосудов выступает огромное число самых разнообразных факторов, которые обозначены термином «индукторы ангиогенеза» (Куприянов В.В. и соавт., 1993). Можно выделить три группы факторов, принимающих участие в ангиогенезе: 1) физические — связанные большей частью с воздействием потока крови, кровяного давления или натяжения тканей; сюда же должны быть отнесены электромагнитные (показано, что пульсирующее электромагнитное поле вызывает формирование почек роста и образование просвета в культивируемых эндотелиальных клетках), температурные, радиационные и другие; 2) химические — обусловленные воздействием различных веществ или изменением химического состава тканей; 3) биологические — наследственные, иммуногенные и другие.

С другой стороны, среди индукторов ангиогенеза выделяют стимуляторы ангиогенеза прямого действия, которые индуцируют рост сосудов вне зависимости от взаимодействия их с клетками других типов, и ангиогенные факторы непрямого действия, влияние которых опосредуется через взаимодействие с другими клеточными формами, например макрофагами. Последние при таком взаимодействии секретируют стимуляторы ангиогенеза. В зависимости от механизма действия стимуляторы ангиогенеза делят на митогены, инициирующие пролиферацию эндотелиальных клеток, и хемотаксические стимуляторы, которые вызывают направленную миграцию эндотелиоцитов.

Индукторы ангиогенеза имеют значение не только в инициации процесса образования новых сосудов, но и в поддержании структуры вновь образованной сосудистой сети.

В качестве стимуляторов ангиогенеза могут выступать самые разнообразные воздействия: гипоксия, накопление метаболитов, отек тканей, некоторые неорганические вещества (муравьиная кислота, кремний и др.), вазоактивные вещества, кинины, активатор плазминогена, гепарин, фибрин и некоторые продукты его расщепления, субстанции, продуцируемые нейтрофильными гранулоцитами, макрофагами, лимфоцитами и другими клетками, некротизируюшие воздействия, факторы роста, продуцируемые опухолевыми клетками, воспалительные изменения тканей и т. д. Митогенной активностью по отношению к клеткам сосудистой стенки обладают лектины с бета-галактозидной специфичностью. Митогенный эффект на сосудистый эндотелий может оказывать вазодилатация в условиях функциональной нагрузки.

Особенно мощными низкомолекулярными стимуляторами ангиогенеза являются молочная кислота, аденозин, инозин, никотинамид, комплексы с ионами меди, гистамин и его дериваты, фрагменты гиалуроновой кислоты, простагландины, лейкотриен С4. К этой группе стимуляторов ангиогенеза относится ряд веществ с неустановленной химической природой: низкомолекулярный фактор опухолевого ангиогенеза М1, ангиогенный фактор плаценты, плацентарный фактор и т. д. Большинство низкомолекулярных стимуляторов ангиогенеза ведет свое происхождение из тканей, подвергнутых гипоксии. Поэтому многие из этих факторов являются продуктами анаэробного метаболизма или его кофакторами.

Открыто большое число стимуляторов ангиогенеза пептидной природы. К ним относятся фактор роста фибробластов, ростовой фактор сосудистого эндотелия; происходящий из тромбоцитов фактор роста эндотелиальных клеток; эпидермальный фактор роста; ангиогенин; ангиотропин; опухолевый некротизируюший фактор-альфа; фактор, стимулирующий образование колоний (Куприянов В.В. и соавт, 1993).

В упрощенном виде можно выделить три основных стимула, вызывающих «гормональную» реакцию эндотелиальной клетки:

1) изменение скорости кровотока (увеличение напряжения сдвига);
2) тромбоцитарные медиаторы (серотонин, АДФ, тромбин);
3) циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелии, брадикинин, гистамин и др.).

Действие медиаторов и нейрогормонов осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток эндотелия. Ряд веществ (арахидоновая кислота, А-23187) воздействует на эндотелиальную клетку минуя рецепторы, непосредственно через клеточную мембрану.

В настоящее время установлен факт благоприятного воздействия на процессы ангиогенеза оксида азота (Шехтер А.Б. и соавт, 2001; Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., 2003).

Крупнейшим событием в области биологии и медицины конца XX в. явилось открытие эндогенного оксида азота (N0), а именно того факта, что эта молекула непрерывно продуцируется в организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтаз (NOS), выполняя функции универсального регулятора разнообразных биологических физиологических процессов. В качестве субстрата NOS выступает аминокислота L-аргинин. Окисление аминогруппы в его гуанидиновом остатке приводит к высвобождению из него нейтральной молекулы NO и превращению аргинина в другую аминокислоту — цитпулин. Был установлен новый принцип передачи сигналов в биологических системах: газ вырабатывается в одних клетках (эндотелиальных, нервных, макрофагах и т. д.), проникает через мембраны и регулирует функции других клеток. В 1998 г. Нобелевская премия по медицине и физиологии была присуждена R.F.Furchgot, L.J.Ignarro, F.Murad за работу «Монооксид азота как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе».

В норме в ответ на различные стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в первую очередь оксида азота (NO) и его дериватов (эндотелиальные факторы релаксации — ЭФР), а также простациклина и эндотелийзависимого фактора гиперполяризации. Важно отметить, что влияние ЭФР—NO не ограничивается дилатацией локального участка, он оказывает также антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Кроме того, в просвете сосуда этот комплекс дает ряд важных системных эффектов, направленных на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования: блокирование агрегации тромбоцитов, окисления липопротеидов низкой плотности, экспрессии молекул адгезии, «прилипания» моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, продукции эндотелина и т. д.

В определенных ситуациях (например, при острой гипоксии) клетки эндотелия, напротив, становятся «причиной» вазоконстрикции как за счет снижения продукции ЭФР—NO, так и вследствие усиленного синтеза веществ с вазоконстрикторным эффектом — эндотелиальных факторов констрикции: сверхокисленных анионов, вазоконстрикторных простаноидов типа тромбоксана Аг, а также эндотелина-1 и др.

Одним из известных механизмов проявления эндотелиальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности являются подавление экспрессии / инактивации эндотелиальной NO-синтазы и снижение синтеза NO, обусловленные хроническим снижением кровотока и извращением реакции сосудов на «напряжение сдвига», повышением уровня противовоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО-альфа), подавляющих синтез NO, увеличением концентрации свободных R, инактивируюших ЭФР-NO (Беленков Ю.Н., 2001).

Пожалуй, ни одно из достижений фундаментальной биологии не нашло столь быстрого приложения в практической медицине, как исследования биологической роли оксида азота. Их внедрение в медицину сопряжено с разработкой фармакологических средств, способных влиять на метаболизм оксида азота и его уровень в клетках и тканях.

На основании проведенных экспериментальных и клинических исследований можно предположить следующие основные механизмы или пути влияния NO-терапии на патологические процессы:

Прямое или опосредованное (через образование пероксинитрита) бактерицидное действие.

Индукция фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами.

Ингибиция свободных кислородных радикалов, оказывающих патогенное воздействие, а также возможная активация антиоксидантной защиты (Сереженков В.А. и соавт., 2001).

Нормализация микроциркуляции за счет регуляции тонуса сосудов, антиагрегантных и антикоагуляционных свойств NO, что улучшает сосудистую трофику и тканевой обмен.

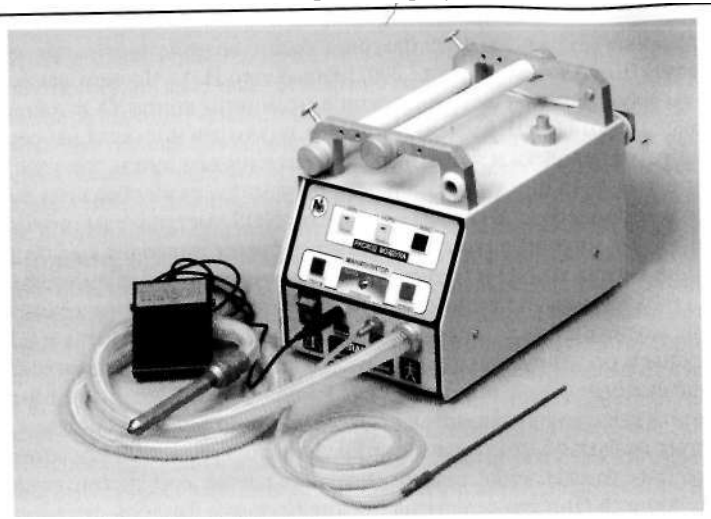


Рис. 4.7. Аппарат «Плазон»

- Улучшение нервной проводимости.
  Регуляция иммунных нарушений.
  Секреция активированными макрофагами цитокинов, усиливающих рост фибробластов, факторов ангиогенеза, хемокинов, в частности моноцитарного хемоаттрактирующего пептида, и других биологически активных факторов, регулирующих раневой и воспалительный процессы (Шехтер А.Б. и соавт, 2001).
- Усиление или регуляция синтеза коллагена.
  Регуляция апоптоза при ремоделировании грануляционно-фиброзной ткани.
  Воздействие на пролиферацию кератиноцитов и, следовательно, эпителизацию раневого дефекта.

Таким образом, NO-терапия может применяться для лечения самых различных заболеваний. Это связано с многообразием функций N0 в норме и при патологии и с тем, что при всех заболеваниях такие общепатологические процессы, как воспаление, регенерация и фиброз, являются определяющими.

В 1997 г. группой специалистов ММА им. И.М.Сеченова, МГТУ им. Н.Э.Баумана и МНИИОИ им. П.А.Герцена был открыт неизвестный ранее феномен выраженной стимуляции заживления ран, особенно длительно незаживающих, периферийной (охлажденной) областью воздушно-плазменного потока отечественного аппарата «Плазон», разработанного в МГТУ им. Н.Э.Баумана для теплового (деструкции и коагуляции) воздействия на ткани. Совокупность имеющихся данных позволила выдвинуть подтвержденную в дальнейшем гипотезу о доминирующей роли N0 в обнаруженном эффекте биостимуляции и предложить принципиально новый способ лечения раневой патологии острых и хронических воспалительных процессов. Воздушно-плазменный аппарат «Плазон» оказался уникальным генератором оксида азота из воздуха (рис. 4.7). Работа была удостоена премии Правительства РФ 2003 г. в области науки и техники.

Экспериментальные исследования показали, что NO, генерируемый плазмохимическим способом из атмосферного воздуха, нормализует микроциркуляцию, оказывает антибактериальное действие, купирует инфекцию и воспаление, активизирует функцию макрофагов и пролиферацию фибробластов, стимулирует регенерацию тканей. При этом установлено, что NO диффундирует не только через раневую поверхность, но и через неповрежденные кожу, слизистые оболочки, роговицу и склеру глаза, что открывает возможности воздействия NO-содержащих газовых потоков на глубокие поражения тканей при сосудистой и нервной патологии, хронических воспалительных и склеротических процессах органов и тканей.

Возможность направления NO-содержащих газовых потоков через эндоскопические боры и пункционные иглы значительно расширяет перспективы NO-терапии для лечения язвенно-некротических, воспалительных, склеротических, гиперпластических, и, ожно, опухолевых процессов в желудке, кишечнике, легких, плевральной и брюшной полостях и т. д.

Биологическое действие оксида азота на факторы ангиогенеза было изучено в эксперименте результаты показали высокую степень митотическои активности эндотелиоцитов на фоне NO-терапии (Москаленко В.И., Марахонич Л.А., Шишло В.К., 2002).

На биопсийном материале, взятом во время гастроскопии у больных язвенной болезнью желудка, осложненной кровотечением, мы исследовали способность эндотелия к пролиферации и восстановлению функций масса-переноса с помощью методов иммуногистохимии, криофрактографии и световой электронной микроскопии. Биоптаты брали до и после терапии оксидом азота.

Анализ полученных результатов показал, что в момент остановки кровотечения в зоне края язвы пролиферативная активность эндотелия кровеносных микрососудов низкая и составляет не более одной маркированной клетки в поле зрения эндотелиального пласта. Этот факт соответствует проведенным ранее исследованиям (Куприянов В.В., Миронов В.А., 1993), показавшим практически полное отсутствие в эндотелии кровеносных микрососудов зоны краев язвы клеток, готовых к делению, что объясняется контактным торможением эндотелиальных клеток, плотно связанных в монослое.

После нескольких сеансов NO-терапии мы наблюдали увеличение количества маркированных клеток моноклональными антителами (МКА) PCNA более чем в три раза (с 1,07+0,003 абс. ед. до 3,51+0,17 абс. ед.). Это означает, что в потенцированных к делению клетках появился белок циклин — двигатель процессов пролиферации. Таким образом, можно предположить побуждение эндотелия к митотическои активности под влиянием оксида азота.

Влияние NO-терапии на эндотелий осуществляется через специфические рецепторы, расположенные апикально на поверхности клетки. В результате гипоксии происходит резкое снижение эндогенного NO, что приводит к истощению и извращению компенсаторной способности эндотелия (Беленков Ю.Н. и соавт, 2001). Подача экзогенного NO восстанавливает функциональную активность эндотелиального пласта, способствует неоваскулогенезу.

В ходе анализа препаратов с помощью световой электронной микроскопии (СЭМ) в зоне дефекта слизистой оболочки желудка (в зоне язвы) наблюдали повышенную активность тромбоцитов, в отдельных участках плотно закрывающих язвенную поверхность. Тромбоцитарная активность сопряжена с воздействием оксида азота, и если в сосудах NO блокирует агрегацию тромбоцитов, то на поверхности язвы он создает условия для формирования пласта клеток (Ferrari R. и соавт., 2000).

Описывая этапы заживления язвенного дефекта слизистой оболочки желудка, обычно опираются на патоморфологические аспекты процессов регенерации. Как правило, это эффект экссудации, появления грануляций и пролиферации элементов рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани (Аруин Л.И. и соавт., 1998).

Однако одним из факторов наползания эпителиального пласта с краев дефекта является создание матрицы из тромбоцитов, которые мигрируют из сосудистого русла и составляют вместе с моноцитами (макрофагами) популяцию пришлых клеток. Активность этих клеток значительно возрастает при действии экзогенного оксида азота (рис. 4.8-4.10).

Одной из важных характеристик эндотелия, как было отмечено выше, является его спооность образовывать трансэндотелиальные каналы, через которые осуществляется питание тканей, окружающих микрососуды. Трофика тканей напрямую зависит от этой способности эндотелиоцитов, что, в свою очередь, находится в связи с процессами регенерации.

Для изучения трансэндотелиального переноса эндотелия кровеносных микрососудов научных исследованиях широко используется метод криофрактографии в связи с его высокой информативностью и наглядностью. Этот метод был разработан в конце 1950-х — Начале 1960-х гг. (Steer R.L., 1957; Moor H. и соавт., 1961). Оценивается криофрактография в отношении пространственного распределения плазмолеммальных пузырьков, которые

Рис. 4.8. Эндотелий поврежденных микрососудов в дне язвы желудка до NO-терапии. СЭМНП, х 360

Рис. 4.9. Эндотелий поврежденных микрососудов в дне язвы после NO-терапии — наползание клеточного пласта на зону деэндотелизации. СЭМНП, х 360

представляют собой одну из важнейших структур эндотелиоцитов. Функция плазмолеммальных пузырьков заключается в транспорте белковых молекул. Разработка критериев идентификации плазмолеммальных пузырьков дает возможность перейти к количественной оценке их частоты и распределения в клетках эндотелия.

Подготовка образца для криоскалывания состоит из трех этапов: химической криофиксации образца, его пропитывания криопротектантом и быстрого замораживания в охлажденном фреоне. Затем производят непосредственное скалывание образца, находящегося в стеклообразном состоянии, методом срезывания.

В отличие от других пограничных тканей эндотелий микрососудов характеризуется проницаемостью для воды и водорастворимых веществ, включая макромолекулы типа плазменных протеинов. Поскольку объем жидкости, проникающей через клеточную мембрану эндотелиоцитов, невелик, уникальные транспортные свойства эндотелия микрососудов объясняются наличием системы гидрофильных коммуникаций, обладающих высокой гидравлической проводимостью. Благодаря электронномикроскопическим исследованиям было выявлено, что эти коммуникации представлены плазмолеммальными пузырьками, их дериватами — трансэндотелиальными каналами и фенестрами, а также межклеточными контактами (Шахламов В.А., 1971; Караганов Я.Л. и соавт., 1978, 1981, 1982: Банин В.В., 2001).

Мы определяли плотность кавеол эндотелия кровеносных микрососудов в биоптатах слизистой оболочки желудка, полученных из зоны язвенного дефекта в пилорическом отделе. Установлено равномерное распределение плазмолеммальных пузырьков, кластерные образования не определялись, что в основном соответствует данным литературы (Караганов Я.Л. и соавт, 1983). До сеансов NO-терапии плотность кавеол эндотелия составляла 10,47+2,11 абс. ед., а после сеансов NO-терапии количество кавеол увеличилось до 27,18+3,68 абс. ед., в отдельных эндотелиальных клетках фиксировали кластерные об-

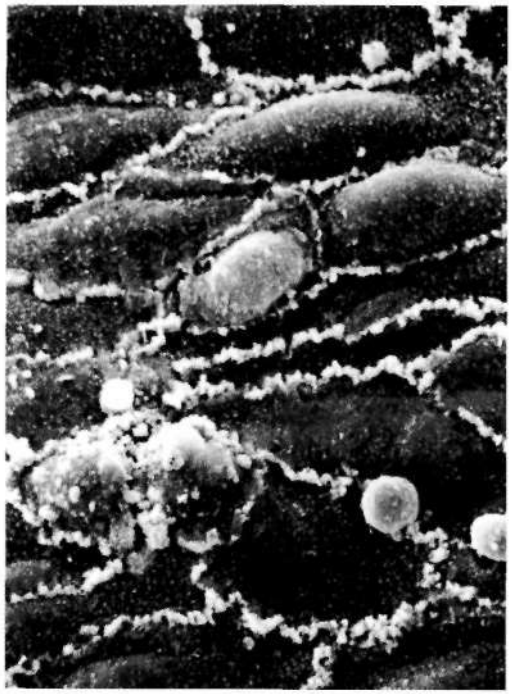
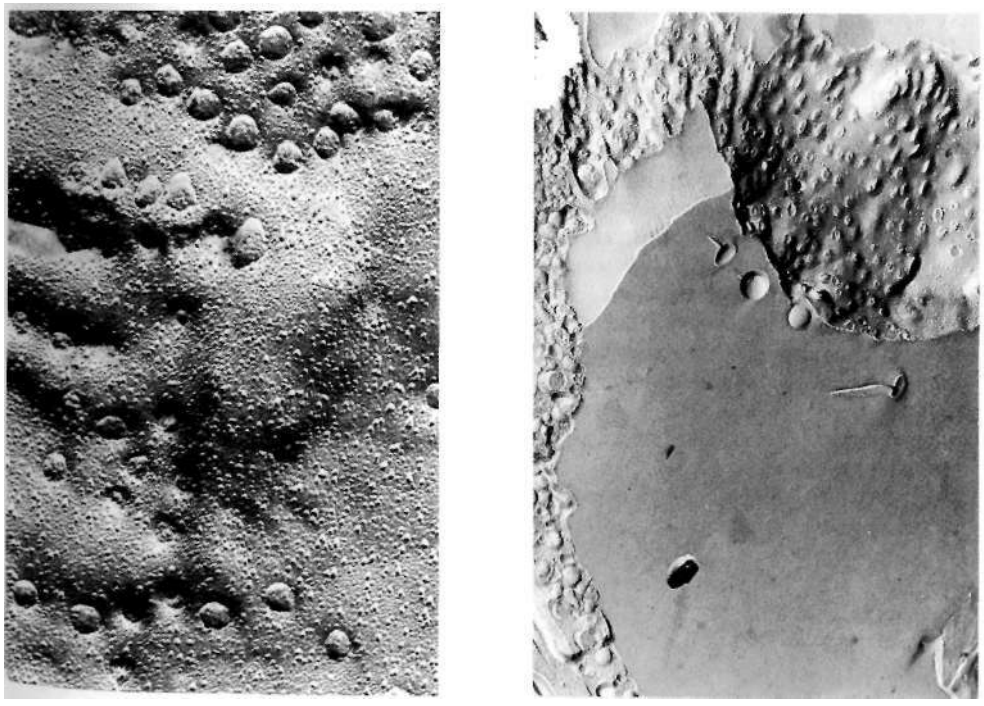


Рис. 4.10. Митоз эндотелиоцитов зоны повреждения. СЭМНП, х480



с. **4.11.** Плотность кавеол эндотелиоцитов кровеносных микрососудов из краев язвы желудка, ос-°Жненной кровотечением, до (а) и после сеансов NO-терапии (б). Криофрактография, а - х 24 000; б - х 18 000

разования плазмолеммальных пузырьков, что свидетельствовало о конвекционном транс-цитозе, который считается более эффективным в системе масса-переноса (рис. 4.11 а, б).

Таким образом, функциональная активность эндотелиальных клеток под воздействием оксида азота заметно возрастает, что благоприятно сказывается на трофике окружающих тканей и способствует процессам репаративной регенерации.

Глава V
Причины кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Наиболее частым осложнением многих заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта является кровотечение, частота которого составляет 30 случаев на 100 000 населения. Уровень смертности от подобных кровотечений колеблется в пределах от 5 до 10% и в развитых странах имеет некоторую тенденцию к снижению. В нашей стране в последние годы, наоборот, наметилась тенденция к некоторому увеличению летальности при кровотечениях из верхних отделов пищеварительного тракта. Летальность при рецидиве кровотечения остается высокой и не имеет тенденции к снижению: ее уровень в среднем составляет 30-40%.

Наиболее часто осложняется кровотечением язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (у 15—20% больных) (Панцырев Ю.М., 1995; Ермолов А.С. исоавт., 1997), причем чаще кровоточат дуоденальные язвы. Летальность при язвенных кровотечениях достигает 30%, а при рецидиве кровотечения составляет 35—70%. Более 1/3 больных с язвенными кровотечениями — это люди пожилого и старческого возраста, с выраженной сопутствующей патологией, поэтому летальность при кровотечениях у них достигает 40-55%.

Основную роль в успешном лечении больных с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта играет ранняя и точная диагностика причины кровотечения.

Установление факта желудочно-кишечного кровотечения осуществляется хирургом приемного отделения стационара на основании клинической картины заболевания. Наиболее постоянными симптомами кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта являются рвота с кровью или рвота жидкостью типа «кофейной гущи», наблюдаемая у 60—70% больных, дегтеобразный стул (мелена) и симптомокомплекс острой кровопотери. Последний включает головокружение, слабость, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, сердцебиение, холодный пот. У 12—16% больных отмечается потеря сознания. Кровопотеря 60 мл может привести к появлению черного, но оформленного кала. Истинная мелена возникает при кровопотере объемом примерно 500 мл. Пальцевое исследование прямой кишки, являющееся обязательным при подозрении на желудочно-кишечное кровотечение, помогает в выявлении черного кала.

В нашей стране широкое распространение получила классификация желудочно-кишечных кровотечений, предложенная А.И.Горбашко (1974), согласно которой оценивается тяжесть кровотечения по совокупности клинических и лабораторных данных, включая оценку параметров объема циркулирующей крови. По этой классификации выделяют три степени кровопотери:

1-я степень — легкая кровопотеря: общее состояние больного удовлетворительное, умеренная тахикардия, артериальное давление в норме, ЦВД — 5-15 см вод. ст., диурез не снижен, содержание гемоглобина не ниже 100 г/л, дефицит ОЦКдо 20% к должному. Нет Метаболического ацидоза;

2-я степень — средняя кровопотеря: общее состояние средней тяжести, пульс — до 20 ударов в 1 мин, систолическое АД — не ниже 80 мм рт. ст., ЦВД — не меньше 5 см вод. ст., умеренная олигурия, гемоглобин — от 100 до 80 г/л, дефицит ОЦК — от 20 до 29%. компенсированный метаболический ацидоз;

3-я степень — тяжелая кровопотеря: состояние тяжелое, пульс — больше 120 ударов в 1 мин, АД — ниже 80 мм рт. ст., ЦВД — 0, олигурия, гемоглобин — меньше 80 г/л, дефицит ОЦК — 30% и более. Метаболический и дыхательный ацидоз.

К неблагоприятным прогностическим факторам при желудочно-кишечном кровотечении относятся:

- возраст больного старше 60 лет,
- наличие двух и более сопутствующих заболеваний,
- массивная кровопотеря (больше 2 л), шок при поступлении,
- рецидив кровотечения в течение 72 часов.

После коррекции выявленных изменений или одновременно с ними верифицируется локальная причина кровотечения. Основным методом диагностики локальной причины кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта является эзофагогастродуоденоскопия.

При установленном диагнозе желудочно-кишечного кровотечения или подозрении на него ЭГДС рекомендуется выполнять в экстренном порядке. Противопоказанием к проведению ЭГДС является агональное состояние больного, когда результаты исследования не могут повлиять на дальнейшую тактику ведения пациента.

Ургентную ЭГДС производят для определения источника кровотечения и его локализации, а также с целью проведения местной гемостатической терапии.

ЭГДС выполняют в отделении реанимации или в эндоскопическом кабинете под местной анестезией гастрофиброскопом или видеогастроскопом. Если не удается визуализировать источник кровотечения из-за большого количества крови, рекомендуется промывание желудка «ледяной» водой (+4°С) с помощью толстого желудочного зонда и проведение повторного эндоскопического исследования.

В 1974 г. Forrest J.A. и соавт. описали эндоскопические признаки кровотечения из пептической язвы. В настоящее время эта классификация получила признание во всем мире.

Тип I — активное кровотечение:
- Ia — пульсирующей струей,
- Ib — потоком,

Тип II — признаки недавнего кровотечения:
- IIa — видимый (некровоточащий) сосуд,
- IIb — фиксированный тромб — сгусток,
- IIc — плоское черное пятно (черное дно язвы),

III — язва с чистым (белым) дном.

Эндоскопическими критериями высокого риска рецидива кровотечения являются:

- кровотечение F Ia, IIa, IIБ,
- размеры язвенного дефекта в желудке более 1 см в диаметре и более 0,3 см в глубину и в луковице двенадцатиперстной кишки более 0,7 см в диаметре и более 0,2 см в глубину,
- размер аррозированного сосуда 2 мм в диаметре и более,
- наличие в желудке большого количества крови, сгустков или жидкости типа «кофейной гущи»,
- обширные распадающиеся опухоли.

При прогнозировании возможного рецидива кровотечения следует опираться не только на эндоскопические критерии, но и на клинико-лабораторные показатели, главными из которых являются:

- интенсивность кровопотери (коллапс и геморрагический шок в анамнезе),
- интенсивность кровотечения: средняя или тяжелая по данным ОЦК и скорости снижения гемоглобина,
- заболевания печени,
возраст больного.

Решающим правилом отнесения больного в группу с высоким риском рецидива кровотечения является в таких случаях наличие двух неблагоприятных факторов.

Наиболее частыми причинами кровотечений являются синдром Маллори-Вейсса, варикозно расширенные вены пищевода, эрозии, острые и пептические язвы пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, доброкачественные и злокачественные эпителиальные и неэпителиальные опухоли. К более редким причинам кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта относятся дивертикулы, мальформация сосудов, опухоли тонкой кишки, болезнь Крона.

Клинико-эндоскопические особенности кровотечения из пищевода, желудка и тонкой кишки

Варикозное расширение вен пищевода

В конце XIX в. великий русский терапевт С.П.Боткин впервые в России поставил диагноз портальной гипертензии, основываясь на триаде симптомов: варикозном расширении вен на путях окольного кровотока, асците и спленомегалии.

В нормальных условиях давление в сосудах бассейна воротной вены составляет около 7 мм рт. ст. Портальной гипертензией принято считать стойкое повышение давления в системе портальных сосудов более 10—12 мм рт. ст. Выявлено более 100 заболеваний, в клинической картине которых может иметь место синдром портальной гипертензии, однако исходя из патогенетических механизмов формирования этой патологии выделяют надпеченочную, внутрипеченочную, подпеченочную и смешанную формы нарушений оттока портальной крови (Пациора М.Д., 1984).

Портальная гипертензия наиболее часто наблюдается при циррозе печени. В основе ее лежит коллапс печеночных долек вследствие некроза гепатоцитов, сопровождающегося диффузным образованием фиброзных септ. Развитие септ при одновременной регенерации гепатоцитов приводит к дезорганизации структуры дольки и образованию ложных долек. При развитии воспалительных изменений в ткани печени вовлеченные в патологический процесс сосуды тромбируются, что приводит к развитию внутрипеченочного окольного кровообращения. Основой для такого кровообращения являются синусоиды, так как именно по ним осуществляется ток крови в обход тромбированного участка. Развитие окольного кровообращения сопряжено с перестройкой стенки сосуда, что часто происходит в условиях воспаления окружающей ткани, сопровождающегося активацией фибробластов и макрофагов.

Таким образом, формируется соединительнотканная септа, которая при развитии портальной гипертензии должна содержать в своем составе сосудистые элементы. Процесс развития коллатерального кровообращения, сопровождающийся воспалительными изменениями в стенках сосудов, способствует формированию соустий между центральными и портальными венами, а иногда и центральными венами и артериолами. В результате этого около 1/3 крови, поступающей в печень, циркулирует в обход функционирующих печеночных долек, а отток крови из синусоидов нарушается.

Снижение объемной скорости портального кровотока вследствие механических препятствий различной локализации вызывает значительное повышение портального давления, что способствует интенсивному развитию коллатерального кровообращения. Развитие этих коллатералей в большинстве случаев недостаточно и часто приводит к выраженным дистрофическим изменениям во внутренних органах.

Показатели портального давления у больных с варикозно расширенными венами пищевода и желудка могут достигать 380-420 мм рт. ст.

Венозные сплетения пищевода располагаются в четыре слоя. Внутриэпителиальные вены при портальной гипертензии во время эндоскопического исследования могут иметь вид красных продольных полос, расположенных на поверхностных венах. Их расширение Указывает на возможность разрыва варикозно расширенных вен. Поверхностное венозное

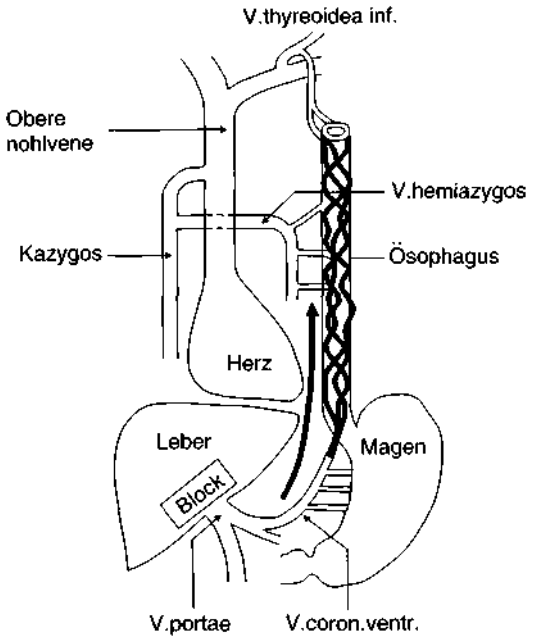


Рис. 5.1. Варикозное расширение вен пищевода при портальной гипертензии (схема)

сплетение дренируется в более крупные глубокие вены подслизистого сплетения. Перфорирующие вены соединяют подслизистое венозное сплетение с адвентициальным сплетением. Обычно наиболее крупные из варикозно расширенных вен относятся к глубокому подслизистому сплетению, которое соединяется с варикозно расширенными венами желудка (Шерлок Ш., Дули Дж., 1999). Рыхлый подслизистый слой, окружающий вены пищевода, магистральный тип строения и отсутствие клапанов не могут препятствовать постоянной внутрисосудистой гипертензии, что обусловливает расширение сосуда с последующей варикозной трансформацией (Шерцингер А.Г., 1986) (рис. 5.1).

В последнее время, по мере развития иммунологических и гистохимических методов исследования большое внимание в формировании сосудистой патологии, наряду с системой эндотелина-1, отводится нарушению обмена оксида азота. Общеизвестно значение NO в формировании печеночной микроциркуляторной дисфункции и нарушениях кровотока в брюшных сосудах при портальной гипертензии (Clemens M., 1999; Shan V, 1999). Дефицит продукции NO eNOS в эндотелиальных клетках печени приводит к повышению печеночного давления и вазоконстрикции в синусоидальных каналах (Shan V., 2000; Yu Q., 2000).

Известно, что NO, связываясь с SH-содержашими фрагментами, образует транспортные формы — нитрозотиолы, часть из которых выполняет функции эндотелий-релаксирующего фактора. При внутриклеточной конъюгации данного соединения с супероксидным анион-радикалом образуется пероксинитрит, который, обладая высокими пенетрантными свойствами, способен вызывать множественные повреждения структур клеток. Исследование подобных процессов применительно к патологии печени выявило так называемые патогенетические «ножницы». Активация макрофагов печени, особенно при развитии вирусного процесса, сопровождается повышенной продукцией цитокинов, в частности TNF2a, активирующего eNOS. Образующийся при этом пероксинитрит вызывает повреждение гепатоцитов и способствует прогрессированию цирроза. Следовательно, продукция оксида азота должна быть ограничена.

Как в эксперименте, так и в клинике были предприняты попытки воздействия на NOS в мезентериальных сосудах. Показано, что лишь ингибитор гуанилатциклазы — метиленовая синь способна снизить степень легочной вазодилатации при печеночно-легочном синдроме (Schenk P., 2000). Уже многие годы для коррекции портальной гипертензии используют изосорбит-5-мононитрат, который, снижая портальное давление, приводит системной артериальной гипотонии, но без желаемой внутрипеченочной вазоконстрикции.

Известно, что статины, применяемые по прямым показаниям как антилипидемические соедства, обладают и привлекательными плейотропными эффектами: снижают окислительный стресс и воспаление в сосудистой стенке, проявляют антитромботические свойства, улучшают эндотелиальную функцию, увеличивают продукцию NO в эндотелии (Laufs U., 2002). Так, у больных циррозом печени симвастатин повышает продукцию NO в печеночном кровотоке и снижает печеночное сопротивление (Zafra S., 2004).

По данным А.Г.Шерцингера (1986), в венах пищевода и желудка в период варикозной трансформации наступают изменения, аналогичные таковым в крупных венах портального бассейна, причем изменения происходят как в стенках вен, так и в покрывающей их слизистой оболочке. Микроскопические изменения вен характеризуются локальной гипертрофией мышечного слоя, активной пролиферацией соединительнотканных элементов, явлениями тромбофлебита, склерозом и воспалительными процессами параваскулярной клетчатки. Однако патологические изменения в структуре вен происходят не одновременно во всех сосудах, и степень их выраженности различная.

Сопоставление полученных данных с результатами клинических наблюдений позволило заключить, что функциональные и морфологические изменения органов портальной системы проходят как бы два этапа: стадию компенсации и стадию декомпенсации.

В стадии компенсации портальной гипертензии в ответ на повышение давления в сосудах портальной системы наступают гипертрофия мышечных волокон сосудов и гиперэластоз сосудистой стенки, развиваются новые коллатерали на основе анастомозов между системами воротной и полой вен, подвергаются изменению органы брюшной полости. По данным эндоскопических исследований, тонус пищевода в этой стадии сохранен, пищевод перистальтирует, что частично обеспечивает движение крови в систему непарной вены.

Морфологические признаки стадии декомпенсации состоят в дилатации анастомозов, атрофии и склерозе стенок сосудов и тромбообразовании в них. Развитие дистрофических изменений в стенках коллатералей сопровождается артериолизацией вен с образованием дополнительных эластических мембран и заканчивается склерозом стенки сосуда, обеспечивающим морфологический субстрат для формирования аневризм в условиях повышенной гемодинамической нагрузки (Нечипорук Г.И., 1997). Именно эти аневризматические расширения, лишенные зачастую полноценной мышечной оболочки, становятся причиной угрожающих жизни кровотечений.

Таким образом, развитие портальной гипертензии представляет собой сложный процесс, в котором необходимо учитывать взаимовлияние различных, часто противоположных факторов для определения лечебной тактики с целью достижения адекватного эффекта.

Самым частым и опасным для жизни больного осложнением портальной гипертензии является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, развивающееся у 80% пациентов. При первом эпизоде кровотечения смертность больных циррозом печени составляет 50% и более (Щеголев А.А. и соавт., 2004). После первого портального кровотечения на фоне выраженных изменений сосудистой стенки риск развития повторных кровотечений значительно возрастает. В результате портальных кризов давление в сосуде может возрастать в несколько раз, приводя к разрывам стенок в участках с пониженной резистентностью, обусловленной дистрофическими изменениями. Развитие дистрофических Изменений стенки сосудов является необходимым условием возникновения кровотечения. Именно перестройка сосудистой стенки с изменением ее эластического каркаса определя-

ет риск развития кровотечений и при наличии множественных поражений обусловливает сложность лечения подобных состояний. Впоследствии еще 30—50% оставшихся пациентов все равно умирают от рецидива кровотечения, так как в течение первых двух лет от момента первого эпизода геморрагии кровотечение повторяется у 100% больных. Поэтому борьба с пищеводно-желудочными кровотечениями и их предупреждение являются одной из главных задач при наличии у больного портальной гипертензии. Чтобы достичь в этом успеха, необходимо определить вероятность развития данного осложнения.

Клиническая картина кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода характеризуется рвотой алой кровью со сгустками, позже присоединяется мелена. Имеют место клинические признаки функциональной печеночной декомпенсации: вялость, адинамия, сонливость, желтушность склер и кожных покровов, сладковатый, «печеночный» запах изо рта, снижение диуреза.

Японским обществом исследования портальной гипертензии (JRSPH, 1980) установлено, что риск возникновения кровотечения из варикозно расширенных вен определяется основными эндоскопическими признаками: доминирующим цветом слизистой оболочки над варикозно расширенными венами, ангиоэктазиями, формой вен и их локализацией. При наличии синюшных, извитых и узловатых варикозных вен и ангиоэктазий слизистой оболочки пищевода вероятность кровотечения составляет 61%.

В номенклатуре Всемирной организации эндоскопии пищеварительного тракта (OMED) (Маржатка З., 1996) основными диагностическими и прогностическими критериями выделены размер вен, их цвет и красные знаки. Чем больше размеры вен, тем выше возможность возникновения кровотечения (Cales P. и соавт., 1990). Размер выражается степенью пролабирования сосудов в просвет пищевода в момент, когда он полностью расслаблен. Выделяют следующие степени варикозного расширения вен: 1-я степень — продольные вены, незначительно возвышающиеся над окружающей слизистой оболочкой; 2-я степень — извитые, более расширенные вены; 3-я степень — выступающие и суживающие просвет пищевода на 1/2, имеющие псевдоопухолевый вид.

Большое значение имеет цвет вен. Варикозно расширенные вены обычно голубовато-синего цвета. Красный цвет свидетельствует об усиленном кровотоке по расширенным субэпителиальным и соединительным венам. Расширенные субэпителиальные вены могут иметь вид возвышающихся над поверхностью слизистой оболочки пищевода вишнево-красных пятен или меток красного цвета, напоминающих волдыри (так называемые красные знаки). Они располагаются поверх крупных субэпителиальных сосудов. Различают так называемые «кровянистые кисты», диаметр которых составляет примерно 4 мм. Их наличие свидетельствует о поступлении крови из адвентициальных вен пищевода в подслизистые через перфорирующие вены. Красный цвет обычно свидетельствует о варикозном расширении более крупных сосудов. Все эти изменения цвета, особенно появление красных пятен, указывают на высокую вероятность кровотечения портального генеза (Sauerbruch T. и соавт., 1988; Hirata M. и соавт., 1994; Шерлок Ш. и соавт., 1999).

Развитие геморрагии зависит не только от размеров вен и давления в варикозных узлах, но и от тяжести нарушений печеночных функций (Sherlok S., 1990). Степень выраженности печеночной недостаточности коррелирует с размерами варикозно расширенных вен, наличием красных пятен на слизистой оболочке и эффективностью лечения. Таким образом, три показателя — размеры варикозно измененных вен, наличие красных пятен и печеночно-клеточная функция — позволяют наиболее надежно предсказывать кровотечение (Шерлок Ш. и соавт., 1999).

Прогностическая модель риска развития пищеводного кровотечения включает четыре эндоскопических признака: число варикозно расширенных венозных стволов, максимальный диаметр варикозных узлов, степень извитости венозных стволов, состояние слизистой оболочки над варикозными узлами. По данным Ц.Г.Масевича (1997), при портальной гипертензии факторами риска кровотечений служат расширение вен пищевода и начального отдела желудка ЖI—III степени (рис. 5.2, 5.3 а, б), функциональное состояние печени, состояние свертывающей и антисвертывающей систем крови.

Рис. 5.2. Активное кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода

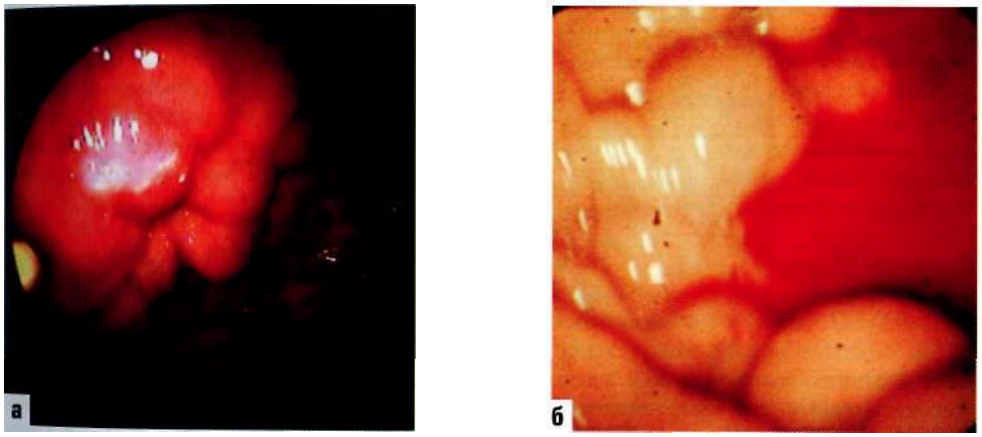


Рис. 5.3. а — варикозное расширение вен кардиального отдела желудка; б — активное кровотечение из варикозно расширенных вен субкардиального отдела желудка

Следует отметить, что особенно неблагоприятно сочетание варикозного расширения вен пищевода с эрозивным эзофагитом (рис. 5.4). Риск возникновения кровотечения при этом возрастает в течение первого года до 60%, трех лет — до 95% (Киценко Е.А., 1997).

В ряде случаев диагностика причины желудочного кровотечения у больных с варикозно расширенными венами пищевода представляет определенные трудности. При массивной кровопотере расширенные вены часто спадаются и становятся незаметными во время эндоскопического исследования, особенно на фоне часто встречающегося при этом эрозивно-язвенного рефлюкс-эзофагита вследствие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Известно также, что у больных циррозом печени часто возникают язвы желудка или венадцатиперстной кишки, которые осложняются кровотечением. Поэтому при обнаружении варикозно-расширенных вен пищевода необходимо по возможности осмотреть желудок и двенадцатиперстную кишку, чтобы не пропустить патологию. По данным Сафонова (1997), у 3% больных с варикозно расширенными венами пищевода имело место кровотечение из гастродуоденальных язв, а двойной источник кровотечения встретился у 25% пациентов.

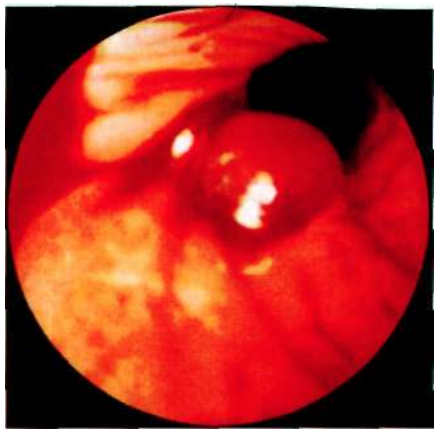


Рис. 5.4. Активное кровотечение из варикозно расширенного узла пищевода на фоне эзофагита

В заключение следует подчеркнуть, что при выявлении варикозного расширения вен пищевода и желудка прогнозирование риска развития пищеводно-желудочного кровотечения является неотъемлемой частью эндоскопического исследования, так как от этого зависит выбор лечебно-профилактических мероприятий. После бурных проявлений кровотечение может остановиться на фоне общей гипотонии и вторичного снижения портального давления. Однако если эта остановка не закреплена лечебными гемостатическими мероприятиями, она оказывается лишь временной, и вскоре наступает повторное кровотечение, усугубляющее вероятность неблагоприятного исхода.

Синдром Маллори-Вейсса

В 1929 г. G.Mallory и S.Weiss обнаружили линейные разрывы слизистой оболочки пищеводно-кардиальной области при вскрытии трупов четырех больных, умерших от желудочно-кишечного кровотечения. Они высказали предположение, что разрыв слизистой в этой зоне возникает в результате внезапного повышения давления в желудке при недостаточном раскрытии кардиального жома. Авторы провели эксперименты, подтвердившие это мнение. В дальнейшем остро развившийся синдром желудочного кровотечения в результате продольных разрывов слизистого и подслизистого слоев кардиального отдела, наступивших при сильной рвоте, получил название синдрома Маллори-Вейсса. Однако впервые клиника подобного повреждения слизистой оболочки желудка была описана за 50 лет до этого Квинке. Прижизненный диагноз синдрома Маллори-Вейсса впервые был поставлен в 1952 г. E.Palmer.

В последующем было установлено, что разрыв стенки кардиального отдела желудка может наступить не только при рвоте, но и вследствие закрытого массажа сердца, приступа кашля, подъема тяжестей, закрытой травмы живота и т. д. Повышение внутрижелудочного давления, перерастяжение и разрыв слизистой оболочки возникают вследствие дискорреляции замыкательной функции кардиального и пилорического жомов, а также выпадения слизистой оболочки желудка в просвет пищевода и ущемления ее в кардиальном жоме.

Многие авторы указывают на прямую связь между синдромом Маллори-Вейсса и скользящей грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, которая при этой патологии обнаруживается более чем у 50% пациентов (Bubrick M. и соавт, 1980). Предрасполагающими факторами разрывов слизистой оболочки в кардиальной части желудка считаются малая растяжимость этого отдела вследствие фиксации его внежелудочными связками и продольное расположение складок слизистой оболочки. Имеют значение и воспалительные

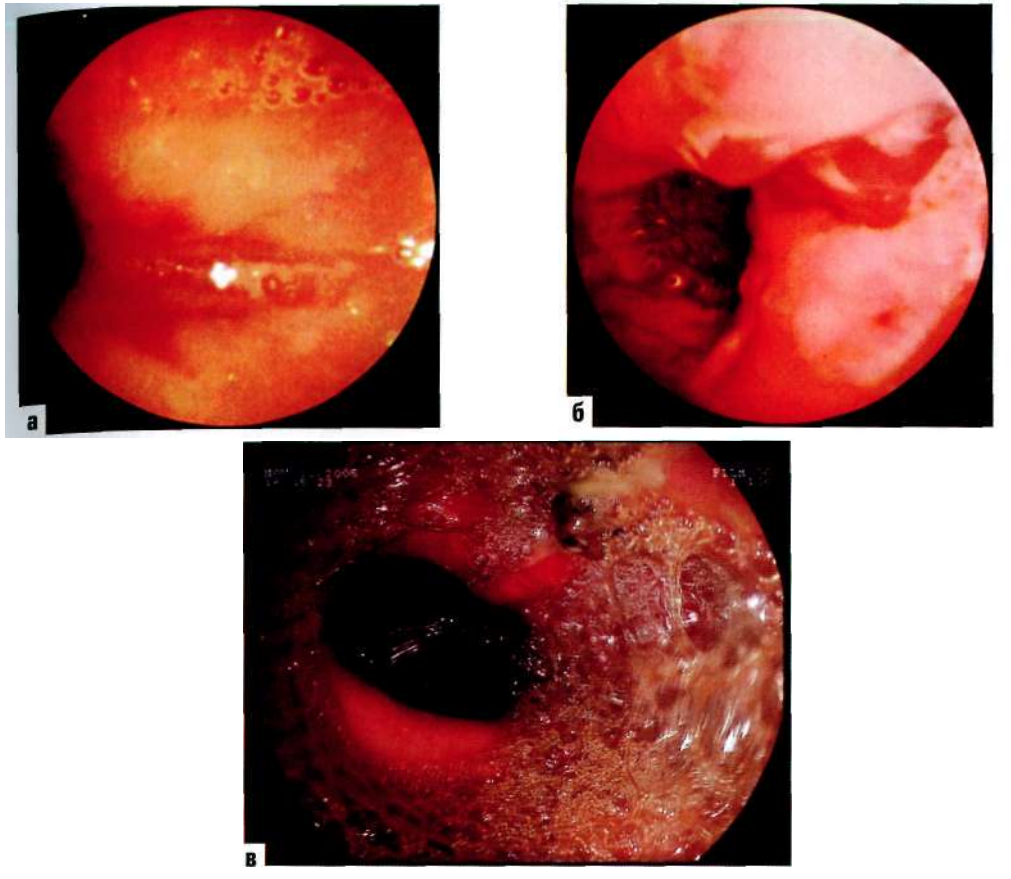


Рис. 5.5. а, б, в — синдром Маллори-Вейсса

изменения в слизистой оболочке желудка вследствие хронического гастрита, язвенной болезни и т. д.

Частота синдрома Маллори-Вейсса составляет 1—2% среди всех больных с желудочно-кишечными кровотечениями.

Синдром Маллори-Вейсса встречается преимущественно у мужчин в возрасте от 20 до 50 лет. При этом заболевании ведущим клиническим симптомом является рвота с кровью, которая наблюдается у 92% больных.

В зависимости от глубины разрывов выделяют три стадии синдрома Маллори-Вейсса: стадия характеризуется повреждением только слизистой оболочки (в этой стадии может наступить самоизлечение или развитие язвы субкардиального отдела желудка); при разрыве слизистой и подслизистого слоев (II стадия) повреждаются кровеносные сосуды подслизистого слоя и возникает кровотечение; III стадия характеризуется разрывом всех слоев стенки желудка или пищевода и развитием перитонита, медиастинита или пневмоторакса.

эндоскопическая семиотика. На задней стенке кардиального отдела желудка с переходом на пищевод видны продольные одиночные или множественные разрывы слизистой оболочки длиной от 1 до 8 см и более и шириной 3-8 мм (рис. 5.5 а, б). Если от момента разрыва прошло не более 1-2 сут, трещина имеет вид конуса с тромботическими массами, при этом воспалительные изменения резко выражены. На дне трещины можно увидеть поврежденный сосуд (рис. 5.5 в). В дальнейшем в окружающей слизистой оболочке появляются гиперемия, отек, множество мелких кровоизлияний и эрозий.

Пептическая язва пищевода

Пептическая язва среди различных заболеваний пищевода составляет 0,6—2,2% и чаще встречается у мужчин. Пептические язвы пищевода могут образовываться у больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы в результате эзофагита, при синдроме Цоллингера-Эллисона, при цитомегаловирусной инфекции, у больных с поражением ЦНС. Излюбленным местом локализации язв пищевода является его нижняя треть, что соответствует зоне перехода плоского эпителия в цилиндрический. Различают первичные, так называемые истинные пептические язвы пищевода, сходные по происхождению с пептическими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, и вторичные, развивающиеся на почве рефлюкс-эзофагита. О сходстве патогенеза пептических язв пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки свидетельствуют частое одновременное развитие их у одних и тех же больных, наличие высокой кислотности желудочного сока и локализация в переходных зонах.

Клиническими признаками пептической язвы пищевода являются боли за грудиной или в эпигастральной области, возникающие во время еды и иррадиирующие в спину и лопатки, симулируя стенокардию. Нередко такие боли появляются через 10—30 мин после приема пищи. Вторым симптомом является дисфагия, обусловленная воспалительным отеком слизистой оболочки, спазмом пищевода или его стенозом. В ряде случаев больных беспокоит изжога, усиливающаяся по ночам, в горизонтальном положении больного.

Эндоскопическая семиотика. Язвы в пищеводе обычно одиночные, локализуются одинаково часто на всех стенках пищевода. Множественные язвы располагаются в виде цепочки. Язвы имеют круглую, овальную или щелевидную форму. Края язвы плоские, иногда подрытые, слегка выступающие, окружают язву в виде гиперемированного венчика. Иногда края могут быть бугристыми, и язва напоминает изъязвившийся рак. Обычные размеры язв — от нескольких миллиметров до 1 см в диаметре. Дно их гладкое, покрыто белым или сероватым налетом, иногда в дне видны сгустки крови (рис. 5.6). Большие язвы имеют неправильную форму и изъеденные контуры за счет слияния нескольких, более мелких язв и могут опоясывать пищевод.

По мере стихания воспалительных явлений и рубцевания язвы налет на ее дне уменьшается, делается молочно-белым или исчезает совсем. Конвергенция складок слизистой оболочки к краям язвы отсутствует.

Течение заболевания обычно длительное с периодами улучшения и обострения. Частым осложнением пептической язвы пищевода является рубцовое сужение органа. У многих больных нарушается запирательная функция кардиального жома, что способствует прогрессированию желудочно-пищеводного рефлюкса и рубцово-воспалительных процессов в стенке пищевода. Язва пищевода может разрушить мышечный слой и перфорировать в параэзофагеальную клетчатку, перикард, сердце, аорту, плевральную полость, бронхи, вызывая массивное кровотечение, медиастинит, абсцесс средостения, пневмонию, пищеводно-бронхиальный свищ. При низких язвах пищевода возможна перфорация в брюшную полость. Перфорация пептических язв пищевода встречается у 15% больных, а кровотечения наблюдаются примерно у 50% больных с язвами пищевода. Массивные пищеводные кровотечения встречаются редко и, как правило, бывают артериальными, напоминая кровотечение при синдроме Маллори-Вейсса и легочных заболеваниях.

Рис. 5.6. Язва в области кардиоэзофагеального перехода, прикрытая тромбом

Рис. 5.7. Аксиальная грыжа с кровотечением

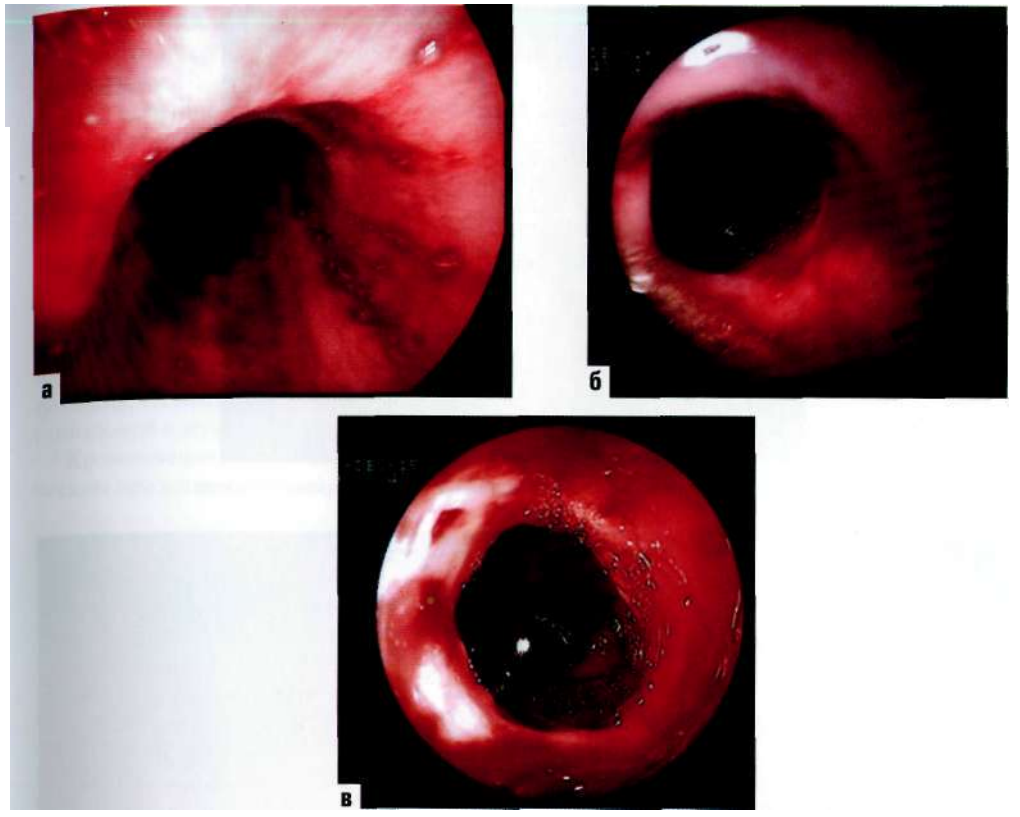


Рис. 5.8. а — эрозивный эзофагит с кровотечением;
б, в — эрозивно-язвенный эзофагит с кровотечением

Аксиальная грыжа

По мнению большинства исследователей, у значительного числа больных, страдающих сиальной грыжей, ведущим симптомом является тяжелое профузное или скрытое кровотечение с вторичной анемией (рис. 5.7). Поданным E.D. Palmer (1969), у больных, страющих аксиальной грыжей, наиболее частой причиной кровотечения является эрозивный эзофагит (рис. 5.8 а, б, в, рис. 5.9). По мнению других авторов (Каншин Н.Н., 1965; РУчков В.И. и соавт., 1977), главной причиной кровотечения является венозный застой наддиафрагмальной части желудка, которая сдавливается в области грыжевых ворот.

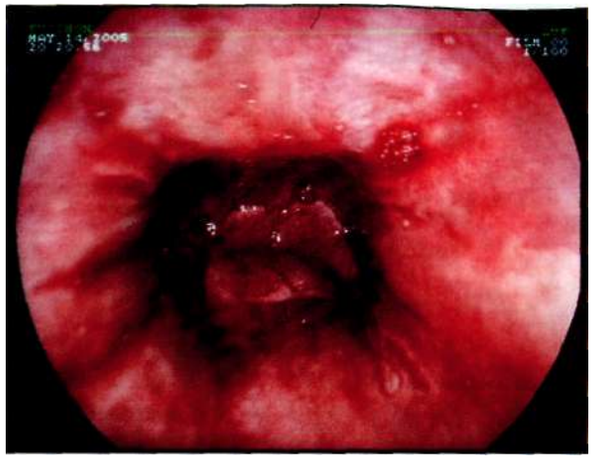


Рис. 5.9. Аксиальная грыжа и эрозивный эзофагит с кровотечением

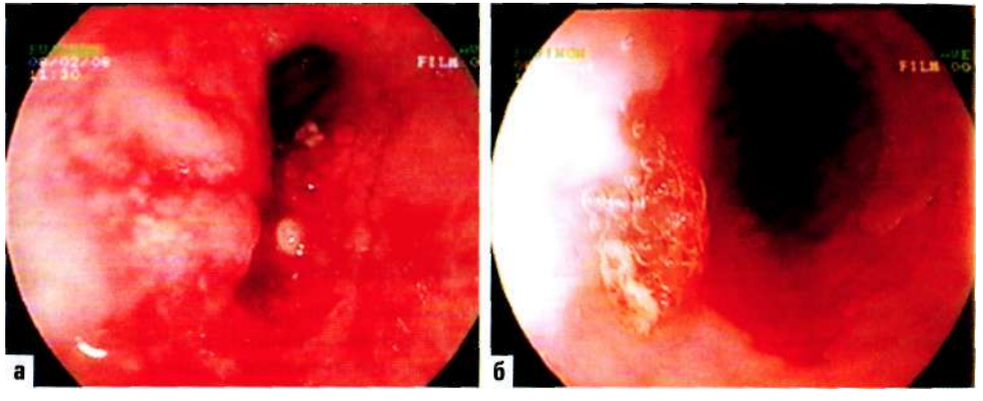


Рис. 5.10. а — рак пищевода с кровотечением на фоне пищевода Барретта (б)

Рис. 5.11. Кардиоэзофагальный рак с тромбированным сосудом

рак пищевода

Причиной кровотечения при злокачественных новообразованиях считается изъязвление опухоли.

При раке пищевода наиболее часто отмечается скрытое кровотечение, проявляющееся немией. Активное кровотечение, как правило, возникает при распаде экзофитной опухо- и тогда пациенты отмечают уменьшение дисфагии (рис. 5.10 а, б, рис. 5.11). При раке пищевода массивное кровотечение возникает редко. Если опухоль прорастает крупный ₍д (аорту), может быть фонтанирующая рвота кровью, и смерть наступает в течение нескольких минут.

Рак пищевода постепенно прорастает всю толщу стенки органа, сдавливает соседние органы (трахею, бронхи, легкое, перикард, аорту). Прорастая в соседние органы, рак пищевода может одновременно подвергаться вторичному изъязвлению и прободению в тот или другой орган с образованием пищеводно-трахеального или пищеводно-бронхиального свища. Перфорация, в свою очередь, может привести к образованию абсцесса в медиастинальной клетчатке или легком.

Кровотечение при раке пищевода является чрезвычайно неблагоприятным прогностическим признаком.

Эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

Эрозии с давних пор привлекают внимание исследователей, так как они могут быть источником тяжелого, нередко смертельного кровотечения.

Klein и соавт. (1971) представляли патогенез эрозивных поражений следующим образом: спазм крупных сосудов в глубоких слоях желудочной стенки — нарушение локальной циркуляции — развитие гипоксии с трофическими нарушениями в тканях — гиперхлоргидрия с последующим развитием эрозий. Основной патогенетический механизм образования эрозивно-язвенного поражения — усиление факторов внутрижелудочной агрессии по отношению к факторам защиты. Возникновение гастродуоденальных язв при этом рассматривается как результат острого энергетического дефицита слизистой оболочки, которая к тому же высоко чувствительна к нейрогенным и метаболическим нарушениям, так как в ней происходит интенсивное деление клеток, обновление белков и наиболее выражены процессы регенерации.

Выделяется три уровня защиты слизистой оболочки (Forssell, 1988):

1. Преэпителиальная защита, к которой относится секреция слизи и бикарбонатов (Alien A. etal., 1986; RiesW.D.W, 1987).
2. Эпителиальная защита, включающая гидрофобность апикальных мембран эпителиоцитов (Johansson C. et al., 1985).
3. Субэпителиальная защита, которая обеспечивается циркуляцией крови, способствующей оттоку избытка ионов водорода и поддержанию тканевого кислотно-щелочного равновесия (Tumberg L.A., 1985).

Эпителиальному барьеру отводится особая роль в защите слизистой оболочки, так как, во-первых, слизь является продуктом эпителиальных клеток, а гистогематический барьер обеспечивает их жизнедеятельность, во-вторых, дефект эпителия является обязательным морфологическим признаком язвенного поражения слизистой оболочки. В основе защитных механизмов эпителиального барьера лежит механическая и метаболическая связь клеток.

Клиническая симптоматика стрессовых гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений неспецифична. В 30% наблюдений они протекают латентно (Yamamoto T. et al., ")• В этих случаях кровотечение из острых эрозий и язв проявляется астеническим синДромом, тахикардией и медленно прогрессирующей анемией (Скрябин О.Н., 1995; Осипов И.С., 1998; PilottoA. etal., 1997).

ʸ 70% больных стрессовые язвы осложняются активным желудочно-кишечным кровоечением той или иной степени выраженности, которое характеризуется кровавой рвотой, Меленой, состоянием коллапса.

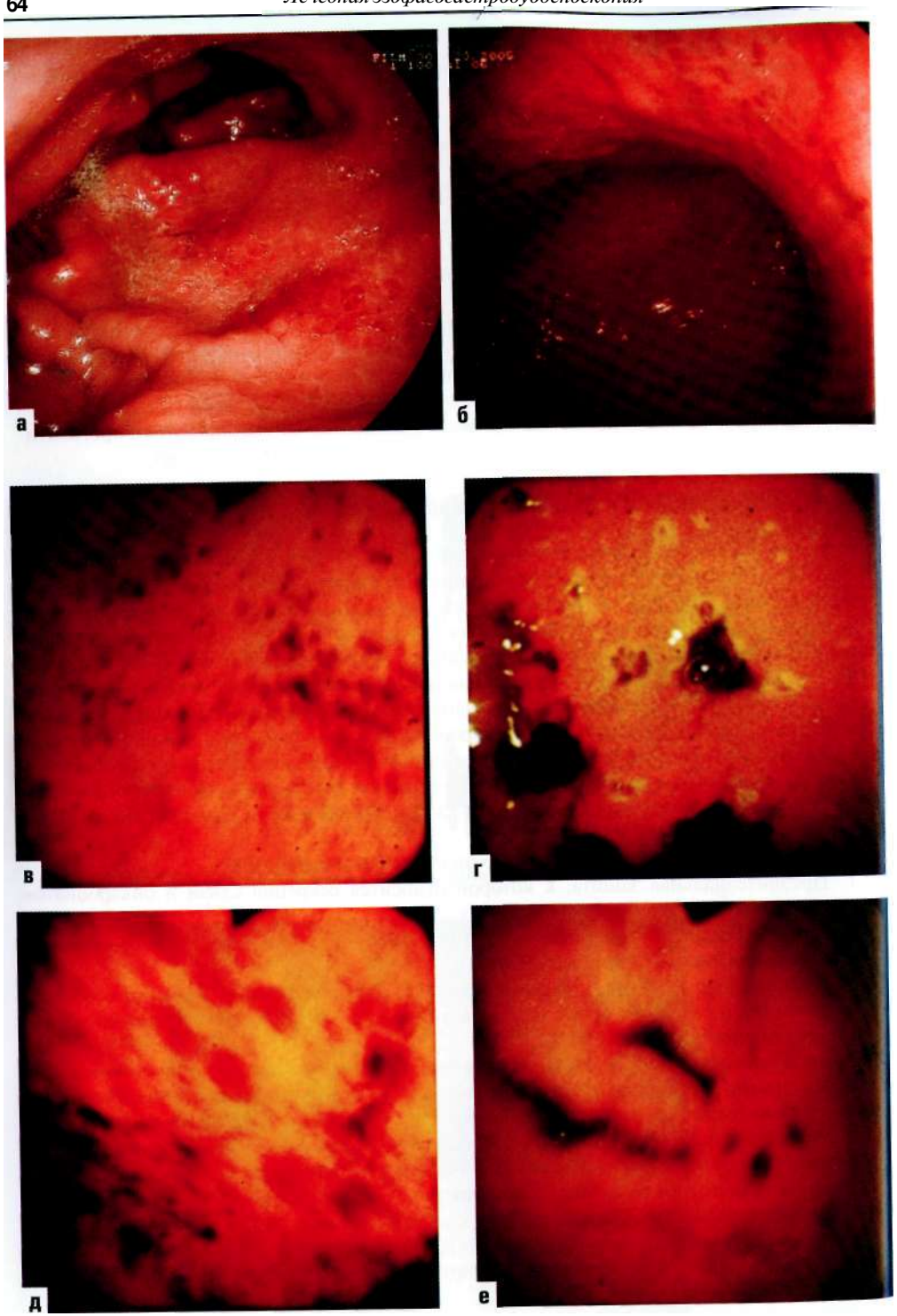


Рис. 5.12. а. б, в, г, д, е — геморрагический гастрит

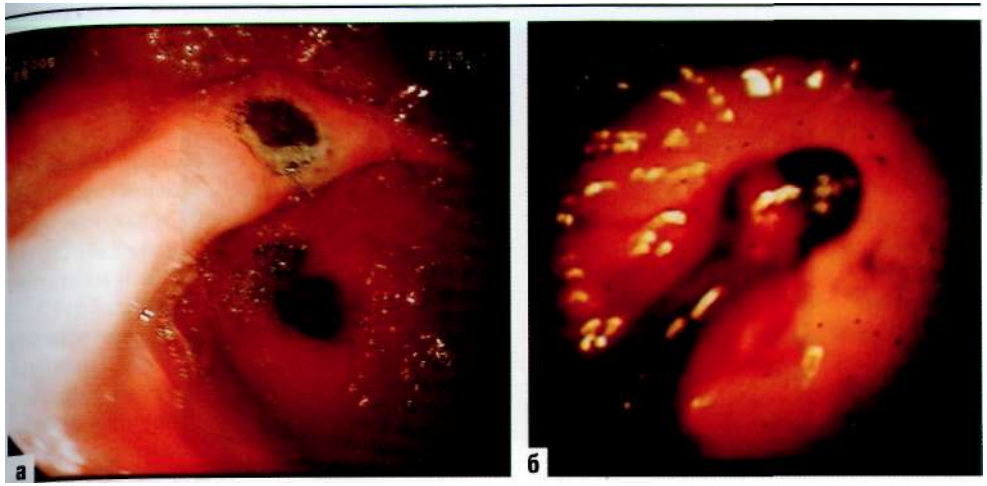


Рис. 5.13. Стрессовые язвы:
а — угла и антрального отдела желудка; б — привратника с кровотечением

Согласно данным различных авторов (Курыгин А.А. и соавт., 1990; Шевчук И.М., 1990; Palmer E.D., 1970), множественные эрозии желудка являются причиной кровотечения у 13-30% больных. По классификации W.Roesch и R.Ottenjann (1970), множественные эрозии обозначают термином «геморрагический гастрит». Излюбленная локализация эрозий — свод и антральный отдел желудка. Это множественные мелкоточечные эрозии диаметром 0,1—0,2 см, ярко-красного или вишневого цвета, которые располагаются гнездно и нередко сливаются между собой (рис. 5.12 а, б, в, г, д, е). E.D.Palmer характеризовал кровотечение из множественных эрозий как кровотечение «сплошным слоем», когда «плачет» вся слизистая оболочка. Особенностью этого поражения является то, что после резекции желудка по поводу кровотечения эрозии могут вновь возникать в культе желудка и распространяться до пищевода, являясь причиной повторного, иногда смертельного кровотечения.

Острые язвы возникают в связи с ухудшением кровообращения в слизистой оболочке желудка, нарушением его моторики, увеличением на фоне стресса продукции адренокортикотропного гормона, кортикостероидных гормонов, гистамина, серотонина. Они возникают при распространенных ожогах (язвы Курлинга), после черепно-мозговых травм, нейрохирургических операций и нарушений мозгового кровообращения (язвы Кушинга), У больных с терминальной стадией почечной и печеночной недостаточности, при приеме некоторых лекарственных препаратов (лекарственные язвы) и т. д.

Первое наблюдение острой язвы после струмэктомии принадлежит Бильроту (1867).

Язвы Курлинга. Из всех осложнений, которые могут развиваться у ожоговых больных, особого внимания заслуживают острые гастродуоденальные язвы (рис. 5.13 а, б). Среди причин смерти ожоговых больных осложненные острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки занимают третье место после шока и септических осложнений (Свешников А.И., 1984). Эти язвы подробно описал T.Curling в 1942 г.

Известно, что по мере увеличения площади ожога частота образования острых язв же-
[a]УДочно-кишечного тракта возрастает. Считают, что при площади ожога свыше 30% по-
[c]Рхности тела это осложнение развивается у всех больных.

Клинико-экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в образовании ОСТРЫХ язв у ожоговых больных важная роль принадлежит повышенному распаду белка, нарушению портального кровообращения, внутрисосудистой микроциркуляции и ишемии слизистой оболочки (McConnel C. и соавт., 1981). Микроциркуляторные нарушения в слизистой оболочке зависят также от резкого угнетения гуморально-клеточного иммунитета

Рис. 5.14. Лекарственные язвы кардиального отдела желудка

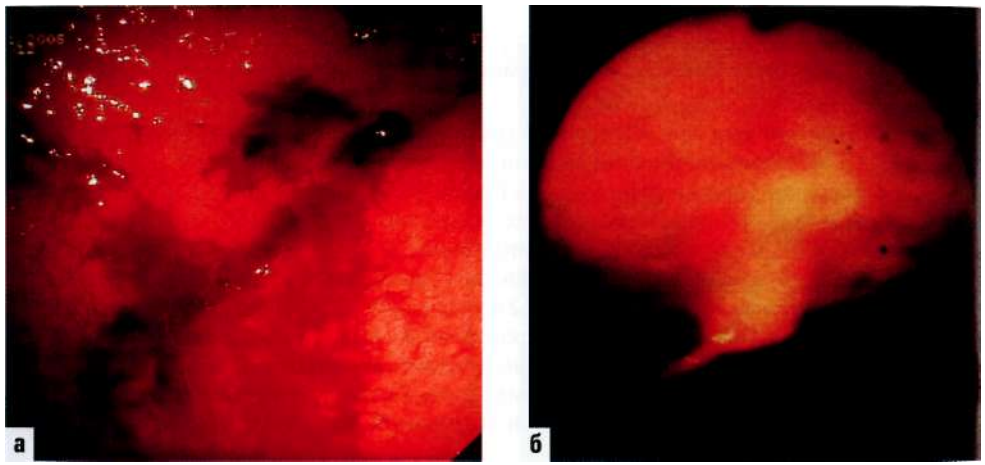


Рис. 5.15. а, б — простое изъязвление Дьелафуа

(Матчин Е.Н. и соавт, 1981). К ожоговой желудочной язве предрасполагает дефицит витамина А, играющего роль в восстановлении эпителия. Все эти процессы протекают, как правило, на фоне септических осложнений и шока. При ожоговой болезни в пищеварительном тракте прогрессируют воспалительные, атрофические и дистрофические процессы, которые более всего выражены в период септикотоксемии. Когда завершается восстановление кожного покрова, желудочные кровотечения встречаются очень редко.

Язвы Кушинга. В 1932 г. H.Cushing сообщил о развитии острых язв желудочно-кишечного тракта после хирургических вмешательств по поводу опухолей головного мозга. О кровотечениях из язв при раздражении вегетативных центров сообщали еще Н.Н.Бурденко и соавт. (1924).

Острые гастродуоденальные язвы у больных с заболеваниями и травмами ЦНС чаще встречаются в возрасте до 10 лет в связи с большой частотой энцефаломенингеальной инфекции и в период от 40 до 60 лет, когда чаще всего наблюдаются сосудистые и опухолевые заболевания головного мозга. Однако основной причиной образования язв желудочно-кишечного тракта в нейрохирургической клинике является травма головного и спинного мозга. Считается, что возникновение острых гастродуоденальных язв у больных после травмы головного мозга находится в непосредственной связи с гиперпродукцией кортикостероидов, уменьшением выработки мукопротеинов, что приводит к снижению резистентности слизистой оболочки желудка на фоне повышения кислотности желудочного со-

Травма головного мозга провоцирует торможение моноаминоксидазы и влечет за собой
личение мо ноаминов мозга и пищеварительного тракта. Эти свободные моноамины
I еротонин), вызывая спазм капилляров и венул слизистой оболочки, приводят к ее ише-
В условиях ишемии даже небольшие количества кислоты способствуют изъязвлению слизистой оболочки желудка.

Лекарственные язвы. В последние годы возрастает число сообщений о развитии острых яв в желудке и двенадцатиперстной кишке при приеме различных лекарственных препаоатов, таких как ацетилсалициловая кислота, кортикостероиды, бутадион, реопирин, цитостатики и др.

Стероидные язвы желудка осложняются кровотечением у 34% больных, причем это кровотечение часто длительное и массивное. Особенно высок процент острых гастродуоденальных язв у больных, у которых стероидные гормоны применяются в раннем послеоперационном периоде. Установлено, что чем старше возраст больного, тем чаще у них образуются стероидные язвы желудка.

Эндоскопическая семиотика. Язвы множественные, правильно округлой или овальной формы, дно их может быть глубокое, покрыто желтым фибринозным налетом (рис. 5.14).

Простое изъязвление Дьелафуа. Среди острых язв выделяют своеобразные изъязвления, сопровождающиеся массивным кровотечением. Они получили название «простое изъязвление Дьелафуа» по имени G.Dieulafoy, который собрал сведения о десяти случаях смертельных кровотечений в Париже в 1897 г. В основе заболевания лежат аневризмы мелких артерий подслизистого слоя желудка, которые в сочетании с хроническим воспалением слизистой оболочки желудка ведут к тромбозу, некрозу и надрыву стенки сосудов подслизистого слоя. Не исключено, что заболевание обусловлено врожденным пороком развития сосудов.

Изъязвления располагаются в дне и кардиальном отделе желудка на большой кривизне. В подслизистом слое этой зоны проходят крупные артерии, которые оплетены мышечными волокнами, фиксируются ими и создают тем самым предпосылки для упорного, массивного кровотечения. Указанная анатомическая особенность дала повод H.Voth (1962) назвать эту зону «ахиллесовой пятой желудка».

Изъязвление Дьелафуа встречается в два раза чаще у мужчин, чем у женщин, любых возрастных групп. Заболевание проявляется внезапным массивным кровотечением.

Эндоскопическая семиотика. Во время эндоскопического исследования виден пульсирующий сосуд с активным кровотечением (рис. 5.15 а) или изъязвление округлой, овальной или звездчатой формы, слизистая оболочка как бы приподнята над ним аррозированным сосудом и представляется в этом месте в виде мягкого, блестящего полиповидного образования 0,2—0,5 см в диаметре с пульсирующим кровотечением из него (рис. 5.15 б).

Гистологическими признаками заболевания являются:

1. Наличие в слизистой оболочке язвенного дефекта с фибрином.
2. Наличие крупной артерии в основании язвы.
3. Диспластические сосуды под мышечной пластинкой слизистой оболочки.
4. Лимфоцитарная инфильтрация в краях дефекта и прилежащих отделах слизистой оболочки.

При морфологическом исследовании операционного материала в стенке аррозированного сосуда определяются пролиферация и склероз интимы, дегенерация срединного слоя, исчезновение эластических волокон.

Болезнь Рандю-Вебера-Ослера относится к наследственным заболеваниям и характеризуется кровотечением из множественных телеангиэктазий, которые, кроме желудочно-кишечного тракта, могут появляться на коже головы, верхней половине туловища, слизистой олочке носа, ротовой полости, бронхов, мочевого пузыря. Заболевание относится к на- •j дственной аномалии сосудов и передается по аутосомно-доминантному типу, не связанному с полом.

Обострения заболевания часто совпадают с гормональной перестройкой организма Период полового созревания, беременности, родов, инволюции, а также провоцируются

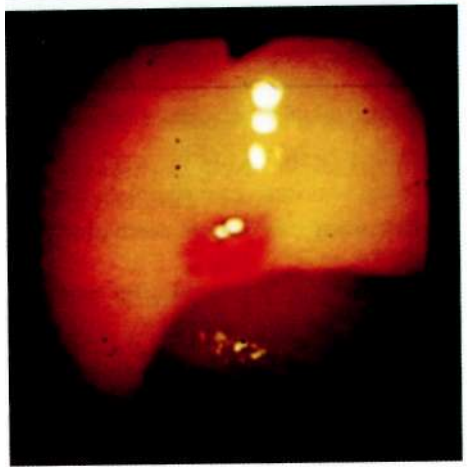


Рис. 5.16. Болезнь Рандю-Вебера-Ослера

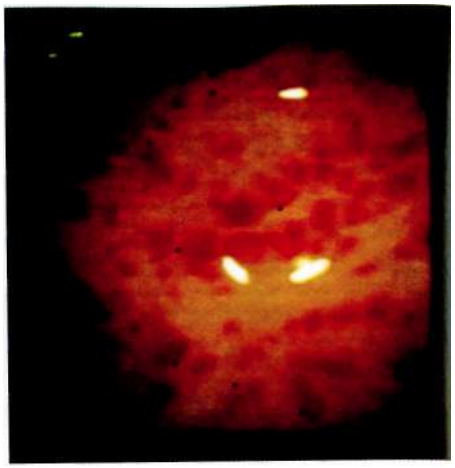


Рис. 5.17. Телеангиоэктазии слизистой оболочки желудка

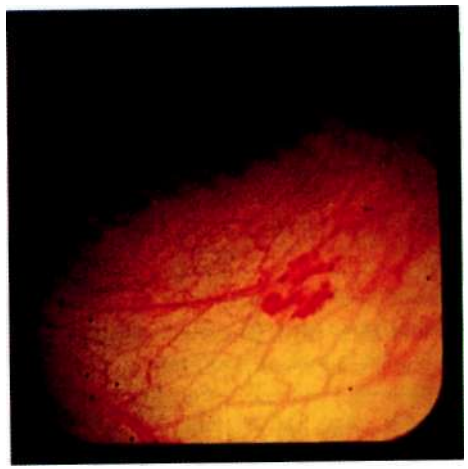


Рис. 5.18. Пурпура при тромбоцитопении

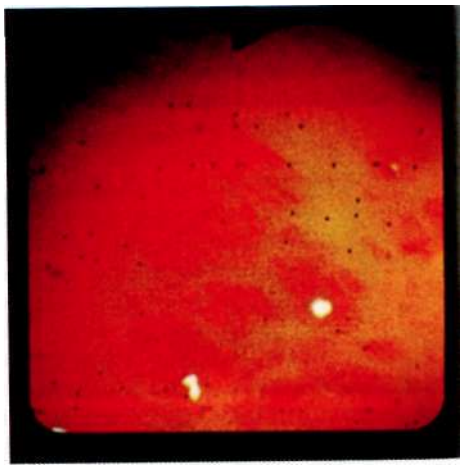


Рис. 5.19. Телеангиоэктазии при циррозе печен

Рис. 5.20. Язва желудка Форрест 1а

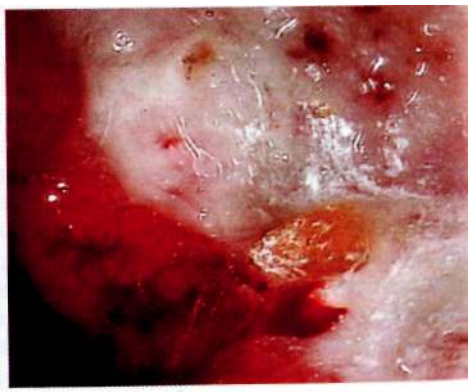


Рис. 5.21. Кровотечение из язвы кардиального оі дела желудка Форрест lb

«Лекционными заболеваниями, профессиональными интоксикациями, поражением еовной системы. Желудочно-кишечное кровотечение наблюдается при этом заболевании у 13-20% больных.

Болезнь одинаково часто встречается у лиц обоих полов, нередко проявляется в детстве виде носовых кровотечений, сочетается с врожденными пороками сердца и артериовенозными аневризмами. Повторные желудочные кровотечения при болезни Рандю-Вебе-Ослера нередко трактуют как осложнение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака желудка и портальной гипертензии. Болезнь Рандю-Вебера-Ослера как причину желудочного кровотечения можно предполагать при отсутствии язвенного анамнеза, болевого синдрома и диспепсии. Диагностика облегчается при наличии на коже телеангиоэктазии.

В диагностике желудочных кровотечений при болезни Рандю-Вебера-Ослера решающее значение имеет эндоскопическое исследование. Обнаружение на слизистой оболочке антрального отдела желудка множественных телеангиоэктазии размером 0,2—0,3 см решает вопрос диагностики (рис. 5.16). Для этих больных характерна пониженная кислотность желудочного сока.

При морфологическом исследовании препаратов желудка, удаленных по поводу болезни Рандю-Вебера-Ослера, слизистая оболочка антрального отдела имеет шагреневый вид, встречаются множественные телеангиоэктазии. Слизистая оболочка на многих участках отсутствует, отмечаются ее перестройка по кишечному типу, разлитые кровоизлияния и очаги ангиоматоза. Стенки сосудов лишены мышечного и эластического слоев.

Причиной кровотечений также могут быть телеангиоэктазии слизистой оболочки желудка (рис. 5.17), которые возникают в том числе при тромбоцитопении (рис. 5.18) и циррозе печени (рис. 5.19).

Пептическиеязвы. Наиболее частой причиной кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта является пептическая язва, на долю которой приходится около 50% всех кровотечений. Соотношение кровоточащих желудочных и дуоденальных язв — 1:2-4, что отражает обычную частоту локализации язв при язвенной болезни. По данным Ю.М.Панцырева и соавт. (1998), кровотечения из язвы двенадцатиперстной кишки составляют 68,9%, желудка — 24%, сочетанных язв — 2,8%.

Исследования патоморфологии язвенной болезни, осложненной кровотечением, достаточно полно представлены в литературе (Логинов А.С. и соавт., 1993; Аруин Л.И. и соавт., 1998). Большинство авторов, давая описание морфологической картины слизистой оболочки желудка при язвенной болезни, уделяют внимание изучению различных нарушений в популяции клеток слизистой оболочки, межуточной ткани, лимфоидной инфильтрации, а также описывают сдвиги в системе окислительно-восстановительных ферментов. Известно, что желудочные кровотечения сопровождаются циркуляторной гипоксией и вызывают морфологические изменения структуры органа, которые приводят к нарушениям процессов регенерации (Меерсон Ф.З., 1993).

Больные с пептическими язвами, осложненными желудочно-кишечным кровотечением, предъявляют жалобы на рвоту свежей или измененной кровью, со сгустками, без сгустков или типа «кофейной гущи», наличие дегтеобразного стула, общую слабость, головокружение, обморочное состояние. Боли в эпигастральной области бывают очень Редко.

Эндоскопическое исследование необходимо выполнять в экстренном порядке, при поступлении больного в стационар, после промывания желудка «ледяной водой» (+4°С).

Эндоскопическая картина при кровотечении из язвы желудка или двенадцатиперстной нитки определяется временем, прошедшим от начала кровотечения, его интенсивностью и локализацией источника кровотечения.

При язве желудка в его просвете может быть алая кровь со сгустками или жидкость типа «кофейной гущи». Иногда видно пульсирующее кровотечение (рис. 5.20).

При продолжающемся кровотечении можно судить о локализации источника кровотечения по подтеканию алой крови (рис. 5.21, рис. 5.22).

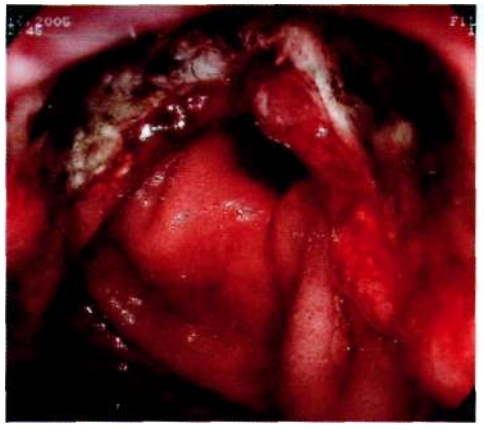


Рис. 5.22. Язва антрального отдела желудка Форрест **lib**

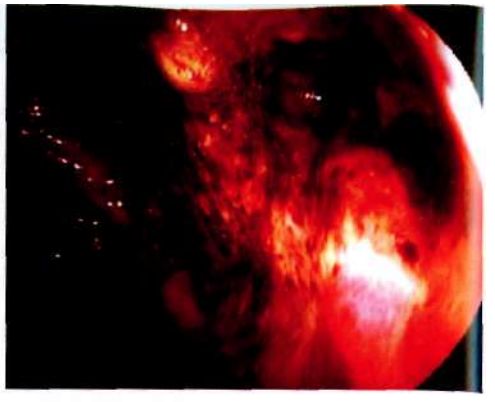


Рис. 5.23. Язва задней стенки тела желудка Форрест **lb**

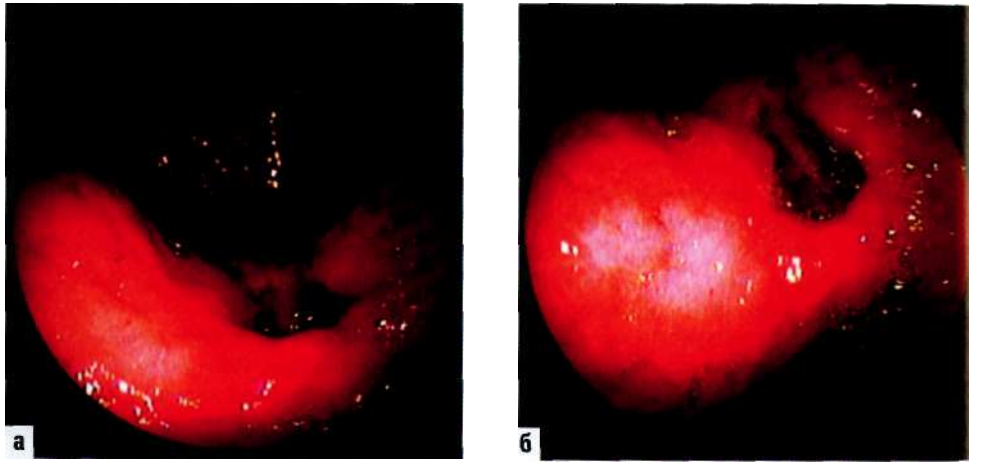


Рис. 5.24. а, б — язва угла желудка Форрест Не

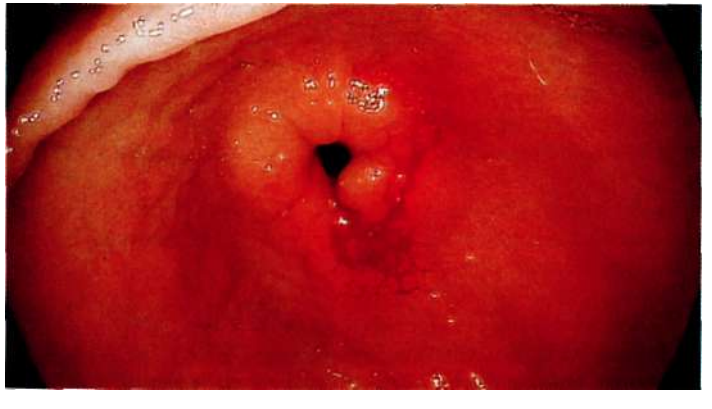


Рис. 5.25. Рефлюкс крови из луковицы двенадцатиперстной кишки через привратник в желудок

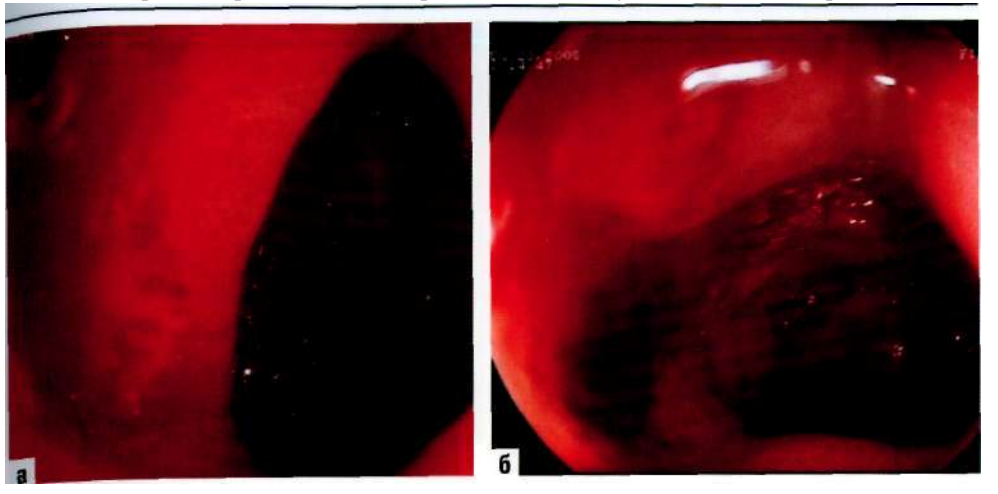


Рис. 5.26. а, б — яззвт луковицы двенадцатиперстной кишки Форрест lb

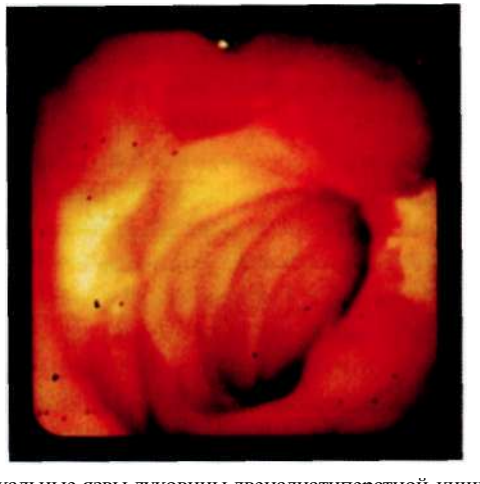


Рис. 5.27. Зеркальные язвы луковицы двенадцатиперстной кишки Форрест lb

Язва может быть закрыта сгустком крови различных размеров, иногда превышающим размер самой язвы (рис. 5.23). При диапедезном кровотечении четко видны края язвы и изменения слизистой оболочки вокруг нее (рис. 5.24 а, б).

При кровотечении из язвы луковицы двенадцатиперстной кишки в желудке может быть злая кровь со сгустками или без них, а также жидкость типа «кофейной гущи». В антральном отделе желудка можно видеть алую кровь, поступающую через привратник из луковицы двенадцатиперстной кишки (рис. 5.25), при этом иногда луковица полностью заполнена кровью и судить о локализации источника кровотечения бывает чрезвычайно сложно (рис. 5.26 а, б, рис. 5.27). Необходимо отмыть полость луковицы «ледяным» физиологическим раствором с добавлением адроксона или эпсилон-аминокапроновой кислоты через Длинный катетер под контролем зрения. После остановки кровотечения видна бледно-серого цвета слизистая оболочка луковицы двенадцатиперстной кишки, на фоне которой определяется язва по яркому венчику гиперемии вокруг нее. В дне язвы может быть тромб фис. 5.28 а, б, рис. 5.29) или дно язвы равномерно черного цвета (рис. 5.30 а), или имеются вкрапления гематина на дне язвы (рис. 5.30 б). После остановки кровотечения и очищения дна язвы оно имеет белый цвет (рис. 5.31 а, б).

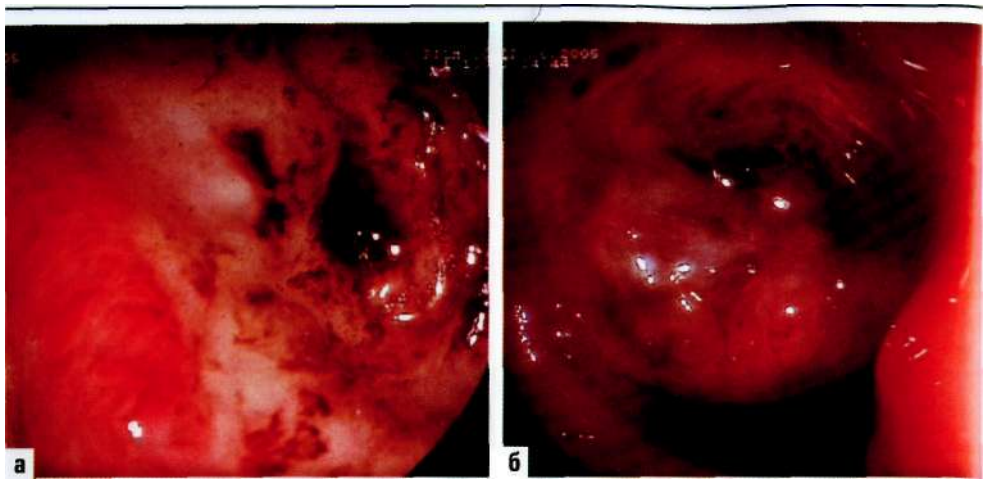


Рис. 5.28. а, б — Язва луковицы двенадцатиперстной кишки Форрест Па

Рис. 5.29. Язва луковицы двенадцатиперстной кишки Форрест lib

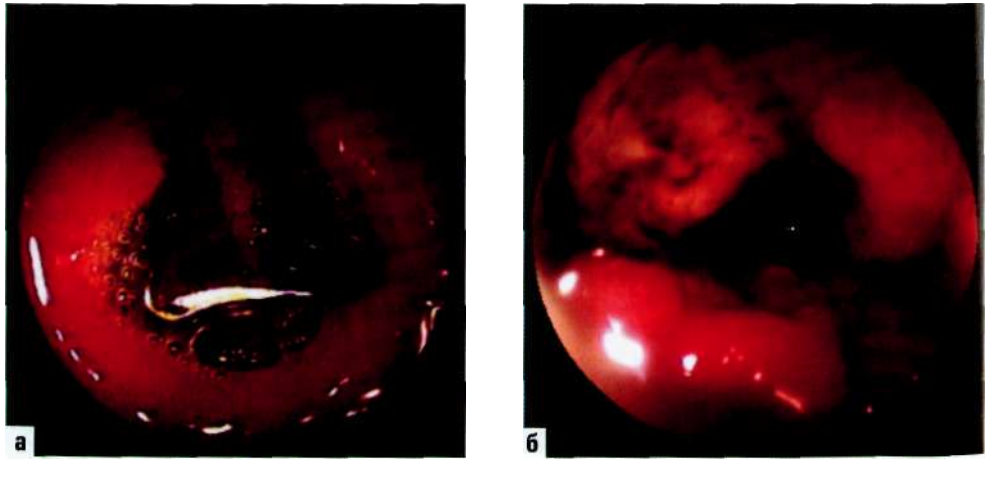


Рис. 5.30. а, б — язва луковицы двенадцатиперстной кишки Форрест 1lc

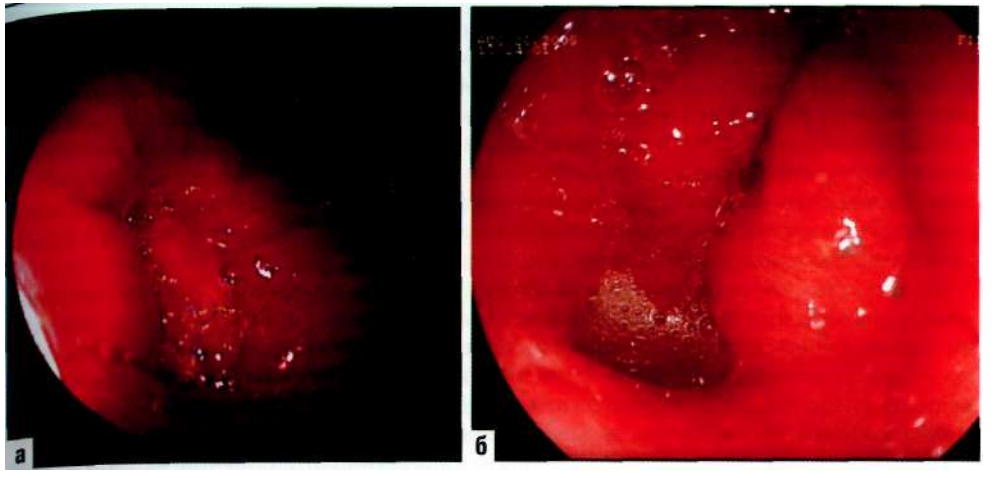


Рис. 5.31. а, б — Язва луковицы двенадцатиперстной кишки Форрест III

Синдром Цоллингера-Эллисона

В 1955 г. ученые из Колумбийского университета R.Zollinger и E.Ellison сделали сообщение о своеобразном ульцерогенном синдроме, для которого характерны молниеносный язвенный диатез с желудочной гиперсекрецией, бвгстрый рецидив язвы, несмотря на медикаментозное и хирургическое лечение, а также наличие опухоли островковой ткани поджелудочной железы. Вскоре появилось много сообщений о наблюдениях заболевания с указанными признаками, которое получило название синдрома Цоллингера-Эллисона. Частота язв желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных гастриномами, среди больных язвенной болезнью составляет 1 %, а среди больных с упорно текущими гастродуоденальными язвами — 10%.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что в сыворотке крови больных с синдромом Цоллингера-Эллисона обнаружено по меньшей мере четыре компонента иммунореактивного гастрина. Установлены факторы, стимулирующие выработку гастрина: повышение давления и pH в антральном отделе желудка, гипогликемия, раздражение блуждающего нерва и повышение уровня кальция в крови. Метаболизм гастрина осуществляется в почках, тонкой кишке и слизистой оболочке антрального отдела желудка (BonardiJ. исоавт., 1981).

У здоровых лиц и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки уровень гастрина в крови не превышает норму, причем у здоровых субъектов он больше днем, чем ночью, а у больных язвенной болезнью имеются обратные соотношения. Высокая гастринемия у больного язвой двенадцатиперстной кишки заставляет подумать о синдроме Цоллингера-Эллисона.

Локализация гастринпродуцирующих опухолей может быть самой различной. " '5—85% случаев опухоли располагаются в поджелудочной железе, в 15—25% — в стенке Желудочно-кишечного тракта, печени, воротах селезенки, надпочечниках. По обобщенным данным E.Ellison и S.Wilson (1964), солитарные аденомы чаще располагаются в головке и хвосте поджелудочной железы, реже — в ее теле.

Гастриномы обычно имеют вид небольшого, ограниченного капсулой узла округлой или °бовидной формы, белого, желтого, серо-красного или багрово-красного цвета. Различия окраске опухоли зависят от степени их васкуляризации. Размеры опухоли варьируют от 0,3 *> 10 см и более, консистенция опухоли может быть как мягкой, так и плотной. В 60% случа- в гастриномы бывают злокачественными, при этом у 48% больных обнаруживаются метаста- ы опухоли. Злокачественные гастриномы метастазируют в печень, регионарные лимфатические узлы, реже — в отдаленные органы, при этом у 40% больных метастазы обнаруживают-Ся раньше, чем основная опухоль. Иногда метастазы по размерам превосходят саму опухоль.

Микроскопическое строение гастрином неодинаково. Они состоят из многогранных клеток округлой, овальной или вытянутой формы с центрально расположенными ядрами В протоплазме содержится большое количество базофильных гранул. Отдельные клетки располагаются в виде лент, тяжей или розеток в гиалинизированном поле. Между клетками имеются прослойки соединительной ткани, образующие щели и лакуны. Различные дегенеративно-некротические процессы в опухолях могут быть причиной образовании в них кист. Для злокачественных опухолей характерны прорастание капсулы и инфильтративный рост по ходу кровеносных и лимфатических сосудов. По морфологической картине гастриномы иногда напоминают карциноиды.

Клиническая картина синдрома Цоллингера-Эллисона характеризуется симптомами тяжело протекающей язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с упорными болями в эпигастральной области, рвотой, похуданием, диареей, кровотечением, иногда — тяжелым эзофагитом. Диарея может быть единственным проявлением заболевания примерно у 10-15% больных, при этом частота стула достигает 7-15 раз в сутки. Являясь иногда ведущим симптомом синдрома Цоллингера-Эллисона, диарея не поддается обычному лечению, сопровождается болями внизу живота, тошнотой, рвотой. Больные резко худеют, появляются судороги в пальцах рук и ног, тяжелая дегидратация. У некоторых больных имеют место признаки гипокалиемии в виде мышечной слабости вплоть до развития параличей. Диарея обычно усиливается по ночам, она не ослабевает при голодании, но значительно уменьшается после эвакуации желудочного сока из желудка, так как аспирация желудочного содержимого снижает содержание гастрина в сыворотке крови. При синдроме Цоллингера-Эллисона часто наблюдается стеаторея, которая, как считают, является результатом инактивации липазы и повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при длительном воздействии на нее низкого pH. Нарушаются обмен желчных кислот и всасывание витамина Bi2. Эти симптомы ликвидируются после удаления гастриномы или гастрэктомии.

Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки не заживают, несмотря на длительное консервативное лечение. Считается, что синдром Цоллингера-Эллисона — стремительно прогрессирующее заболевание. 80% больных до первой операции болеют от 1-2 мес. до 1 года, и лишь 8% пациентов — свыше 10 лет. Правильный или предположительный диагноз до операции ставится примерно у 22% больных.

Большое значение в диагностике синдрома Цоллингера-Эллисона приобретают сывороточные биотесты. Наиболее информативным считается радиоиммунологическое определение гастрина в сыворотке крови (Kleybrink H. и соавт., 1976; Hardy J. и соавт., 1977). При синдроме Цоллингера-Эллисона уровень гастрина в сыворотке крови повышается в 3–6 раз.

У больных с синдромом Цоллингера-Эллисона считается достаточно информативной кальциевая проба, которая заключается в следующем: под влиянием внутривенно введенного раствора кальция хлорида возрастает уровень гастрина в сыворотке крови, и в течение 1 ч увеличивается выработка соляной кислоты в 2—3 раза по сравнению с базальной секрецией, в то время как у здорового человека и больных язвой двенадцатиперстной кишки кальций является слабым стимулятором желудочной секреции.

Большое дифференциально-диагностическое значение придается пробе с секретином. У больных с синдромом Цоллингера-Эллисона при введении секретина в количестве 3 ед/кг массы в течение 1 ч уровень гастрина не снижается, а возрастает с одновременным увеличением продукции соляной кислоты, в отличие от здоровых людей и больных язвой двенадцатиперстной кишки.

В 1967 г. A.Clemett и W.Park впервые применили ангиографию для диагностики гастринон. Признаками наличия опухоли при этом исследовании считаются локальное, с четкими границами скопление контрастного вещества во время паренхиматозной фазы контрастирования и извитость мелких артерий в артериальную фазу. Минимальный размер опухоли, которую можно обнаружить при ангиографии, равен 4 мм (Саенко В.Ф. и соавт.. 1975).

В настоящее время применяют сканирование поджелудочной железы и компьютерную томографию, позволяющие во многих случаях выявить гастриномы поджелудочной железы, а также метастазы опухоли в печень.

Эндоскопическая семиотика. В желудке большое количество жидкости, перистальтика вялая. Слизистая оболочка желудка гиперемирована, отечна. Складки слизистой оболочки утолщены, извиты. В желудке и двенадцатиперстной кишке видны множественные глубокие язвы, размером 2—3 см в диаметре, окруженные выраженным воспалительным валом.

До последнего времени преимущественным методом лечения больных с синдромом Цоллингера-Эллисона остается хирургический. Методом выбора при хирургическом лечении считают гастрэктомию.

При синдроме Цоллингера-Эллисона, обусловленном гиперплазией G-клеток антрального отдела желудка, в ряде случаев эффективной операцией является ваготомия с антрумэктомией (Панцырев Ю.М. и соавт., 1982).

Говорить о консервативном лечении больных с синдромом Цоллингера-Эллисона стало возможным только с появлением препаратов-антагонистов Нг-рецепторов гистамина, в частности циметидина. Поданным R.Zollinger и соавт. (1980), появление этого препарата произвело революцию в лечении гастрином. Снижая внутрижелудочную активность ионов водорода, циметидин подавляет секрецию соляной кислоты. Однако с помощью этого препарата можно в значительной степени только предупредить осложнения пептической язвы, но нельзя остановить прогрессирующий рост опухоли и метастазов (Freisen S. и соавт., 1981). Предложены и другие препараты типа циметидина, но лишенные андрогенного влияния на организм человека. Однако все авторы единодушны в том, что циметидин следует применять при подготовке больного с синдромом Цоллингера-Эллисона к операции, а также у больных, которым по каким-либо причинам оперативное лечение не проводилось.

Наилучшие результаты пятилетней выживаемости (87%) получены в тех случаях, когда гастрэктомия была первичным вмешательством. После этого вмешательства возможно длительное выживание, несмотря на многочисленные метастазы.

Рак желудка и двенадцатиперстной кишки

По данным многих авторов (Розанов Б.С, 1960; Братусь В.Д., 1971), тяжелые желудочно-кишечные кровотечения при раке желудка возникают у 3—15,4% больных, страдающих желудочно-кишечными кровотечениями различной этиологии.

Кровотечение из раковой опухоли желудка характеризуется длительностью, но обычно меньшей, чем при язве, остротой. Патологоанатомические исследования опухолей желудка и пищевода обнаруживают в подавляющем числе наблюдений, что кровотечение происходит не из отдельных аррозированных сосудов перерожденной стенки желудка, а из множественных мелких сосудов распадающейся опухоли.

При раке желудка кровотечения различной интенсивности являются достаточно частым симптомом, а в некоторых случаях массивное желудочное кровотечение может быть первым и единственным признаком заболевания. Это касается локализации рака в кардиальном отделе (рис. 5.32 а, б), в области дна или большой кривизны тела желудка (5.32 в). Чрофузное кровотечение может возникнуть из изъязвившейся опухоли желудка (РИс. 5.33).

Реже причиной кровотечения является распадающаяся экзофитная опухоль (рис. 5.34). Последнем случае кровотечение, к сожалению, свидетельствует о финальной стадии боязни. Наконец, первым проявлением болезни может быть анемия, происхождение которой устанавливается в течение длительного времени, — диагноз может быть неопределенным или ошибочным. Это относится, в частности, к раку двенадцатиперстной кишки ФИс. 5.35), который представляет очень большую редкость (от 3 до 6% всех опухолей же-
[a]УДочно-кишечного тракта). Как правило, встречается у больных в возрасте от 50 до 70 лет
[11] клинически проявляется кровотечением и болями в животе.

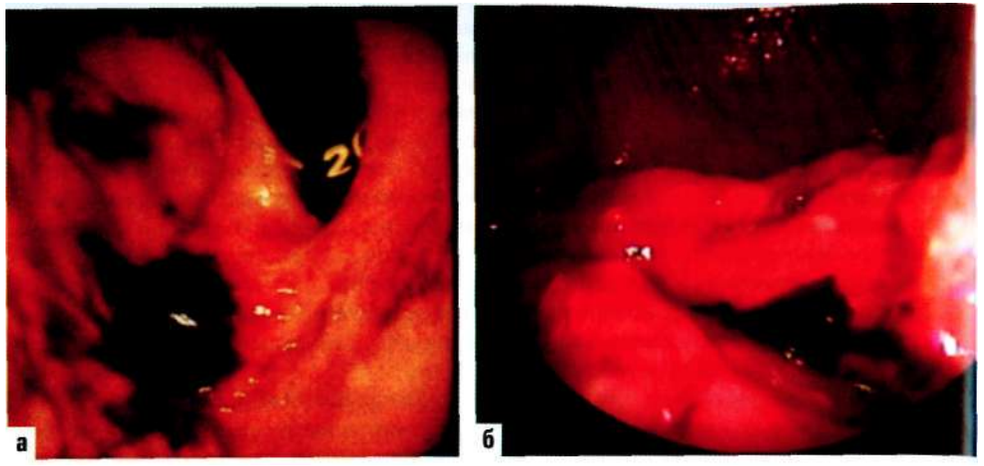


Рис. 5.32 а — инфильтративный рак кардиального отдела желудка с кровотечением; б — инфильтративный рак большой кривизны тела желудка с кровотечением.

Рис. 5.33. Изъязвившийся рак желудка с кровотечением

Рис. 5.34. Полиповидный рак желудка с кровотечением

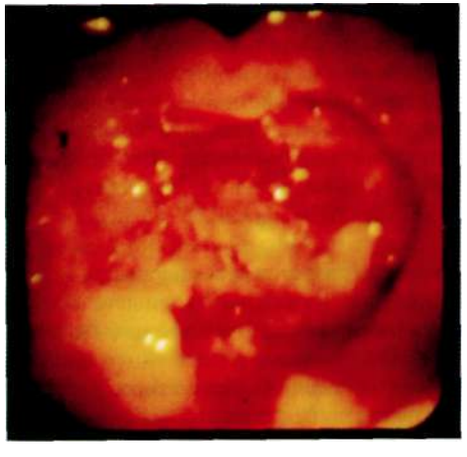


Рис. 5.35. Карцинома двенадцатиперстной кишки с кровотечением

Местный эндоскопический гемостаз при кровотечении из карциномы желудка представляет сложную задачу (см. ниже).

По данным В.И.Стручкова и соавт. (1977), у 4,6% больных наблюдалось сочетание кровотечения с прободением опухоли. У всех больных перфорация наступила на фоне кровотечения, все больные умерли.

Клиническая картина желудочно-кишечного кровотечения, осложненного перфорацией опухоли, нередко атипична, симптоматика стертая. Боли в эпигастральной области и симптомы перитонита могут отсутствовать.

Доброкачественные эпителиальные и неэпителиальные опухоли пищевода, желудка и тонкой кишки

Кровотечения из доброкачественных опухолей желудочно-кишечного тракта составляют 1 3% кровотечений неязвенной этиологии. По данным различных авторов, у женщин кровотечения встречаются в два раза чаще, чем у мужчин, в основном в возрасте до 60 лет.

Доброкачественные опухоли, обусловливающие возникновение кровотечения, могут локализоваться в разных отделах желудочно-кишечного тракта, однако наиболее часто наблюдаются кровотечения из опухолей желудка.

При доброкачественных эпителиальных опухолях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки острые кровотечения, по определению Б.С.Розанова (1960), никогда не бывают профузными, они характеризуются умеренными темпами и периодичностью.

Доброкачественные неэпителиальные опухоли составляют от 0,6 до 4% всех опухолей желудка, у женщин они встречаются в два раза чаще, чем у мужчин. К неэпителиальным доброкачественным опухолям относят лейомиому, невриному, фиброму, липому, сосудистые опухоли, тератому.

Эндоскопическая семиотика подслизистых опухолей определяется характером их роста, размерами, наличием осложнений, а также глубиной расположения в стенке органа. Точность визуальной диагностики составляет не более 55—60%.

С внедрением в клиническую практику ультрасонографии точность дооперационной диагностики неэпителиальных новообразований желудочно-кишечного тракта значительно повысилась. Эндоскопическая ультразвуковая диагностика подслизистых образований основана на возможности дифференцировать все слои стенки органа. Высокая частота ультразвука позволяет определить распространенность опухолевого поражения как на протяжении, так и в глубину стенки. Этот метод позволяет предположить природу опухоли, основываясь на слое, из которого она исходит, четкости контуров и однородности образования, с достоверностью 73—82%. Однако этот метод не позволяет в 100% случаев дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования. Для дифференциальной диагностики следует использовать тонкоигольную пункционную биопсию под УЗ-наведением из подслизистых образований или измененных лимфатических узлов.

Во время ультрасонографии необходимо ответить на следующие вопросы:

1 • Является ли подслизистое образование опухолью или экстраорганной компрессией.
2. В каком слое стенки желудка развилась опухоль.
3. Каковы истинные размеры образования.
4. Эхоструктура образования.
5. Имеются ли увеличенные регионарные лимфатические узлы.
6. Находятся ли рядом с образованием крупные сосуды.
'• Какие признаки злокачественности образования имеются.

При определении признаков злокачественности образования используют шкалу злокачественности:

Размер опухоли более 3 см.
Негомогенная эхохарактеристика.
Нодулярная структура.

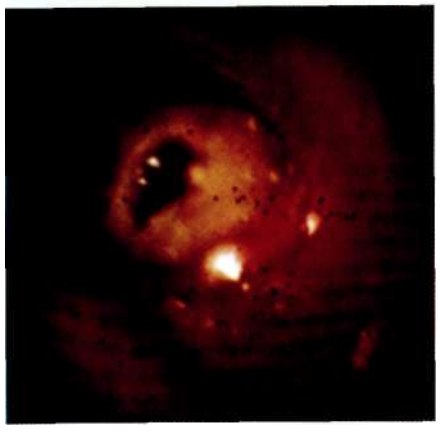


Рис. 5.36. Лейомиома желудка с изъязвлением и кровотечением

Рис. 5.37. Гемангиома луковицы двенадцатиперстной кишки с кровотечением

Изъязвления.

• Анэхогенные зоны.

При наличии трех признаков опухоль является злокачественной, одного признака — доброкачественной, а двух признаков — пограничной опухолью, требующей проведения дальнейших уточняющих диагностических манипуляций. Диагностическая точность шкалы равна 87,5%.

У 60% больных причиной кровотечения является лейомиома.

Лейомиома может проявляться гипохромной анемией или желудочно-кишечным кровотечением.

Эндоскопическая семиотика. Обычно лейомиома покрыта неизмененной слизистой оболочкой, но в тех случаях, когда опухоль является источником кровотечения, на вершине опухоли слизистая оболочка изъязвлена, с сосудом в дне изъязвления (рис. 5.36). Симптом шатра отсутствует, так как слизистая оболочка интимно спаяна с опухолью.

При ультразвуковом исследовании лейомиома представляет собой гипоэхогенное образование, гомогенное при небольших размерах опухоли, неоднородного строения при больших поражениях.

Источником желудочно-кишечных кровотечений являются также сосудистые опухоли

В желудке и луковице двенадцатиперстной кишки встречаются все известные виды сосудистых опухолей: гемангиома, гемангиоперицитома, гемангиоэндотелиома, гломусная опухоль.

Гемангиома бывает капиллярная, кавернозная и ветвистая.

Эндоскопическая семиотика. Капиллярная гемангиома — это очень редкая разновидность сосудистых опухолей желудка. Опухоль округлой или уплощенной формы, на широком основании или на ножке. Размеры опухоли обычно не превышают 2—3 см в диаметре но иногда достигают 5 см в диаметре. Цвет опухоли — от розового до красновато-серого с участками кровоизлияний различной давности (рис. 5.37).

Кавернозная гемангиома может достигать больших размеров, иногда опухоль представлена множественными узлами до 1—3 см в диаметре. На разрезе опухоль темно-вишневого цвета, состоит из полостей, заполненных кровью и выстланных эндотелием. В прослойках между полостями — фиброзная ткань с пучками гладких мышечных клеток.

Ветвистая гемангиома состоит из извитых артериальных или венозных сосудов, разделенных прослойками из соединительной ткани.

Гемангиоперицитома в желудке локализуется чрезвычайно редко.

Эндоскопическая семиотика. Опухоль растет в виде узла в подслизистом слое. Размер опухоли — от 1,5 до 20 см в диаметре. Опухоль иногда бывает в капсуле, иногда без нее Цвет опухоли — от серого до рыжевато-коричневого.

Опухоль построена из большого числа узких кровеносных сосудов и разрастающихся омежутках между ними овальных или продолговатых клеток. У большинства больных "пухоль растет медленно, экспансивно.

° Гемангиоэндотелиома клинически может проявляться как доброкачественная, так и как качественная опухоль. Однако структурные различия между ними нечетко очерчены.

Эндоскопическая семиотика. Опухоль растет в виде одиночного узла, на ножке или на ком$_{осн}$овании, размеры ее — от 3 до 12 см в диаметре. На слизистой оболочке, погваюшей опухоль, видны одиночные или множественные изъязвления. Консистенция опухоли мягкая или умеренно плотная.

При морфологическом исследовании в опухоли определяется большое количество узкровеносных капилляров, кое-где встречаются полости, заполненные кровью. Строма опухоли в виде прослоек и тяжей соединительной ткани.

Гломусная опухоль (гломус-ангиома, опухоль Барре-Масона). Эти сосудистые опухоли образованы высокодифференцированными и богато иннервированными сосудами типа аотериовенозных анастомозов или нейроваскулярных гломусов. Последние у человека имеются в разных участках тела, но особенно развиты в ногтевом ложе и мягких тканях концевых фаланг, ушной раковине, в коже по краю ладони и на подошве; значительно реже они встречаются в желудке, прямой кишке, носу, трахее, средостении. Опухоль обычно диагностируется у больных в возрасте от 20 до 40 лет, при этом у большинства пациентов первым клиническим проявлением опухоли является кровотечение.

Эндоскопическая семиотика. Опухоль чаще локализуется на большой кривизне, в теле или антральном отделе желудка. Представляет собой солитарный узел, в капсуле, от 1 до 5 см в диаметре, мягкоэластической консистенции. Очень редко встречаются множественные опухолевые узлы (до шести), как было у нашей больной 16 лет. Описаны случаи озлокачествления гломусной опухоли.

Среди всех желудочно-кишечных кровотечений наибольшие трудности в распознавании представляют тонкокишечные кровотечения. Наиболее частыми причинами тонкокишечных кровотечений являются злокачественные и доброкачественные опухоли (Петров В.П., 1987), дивертикулы (Земляной А.Г. и соавт., 1990; Greco B. и соавт., 1997) и язвы нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки (Раков И.В., 1998). Как доброкачественные, так и злокачественные опухоли наиболее часто поражают начальный отдел тощей кишки.

Диагностика тонкокишечных кровотечений крайне сложна и оказывается возможной чаще во время операции. Большие перспективы открываются в связи с созданием видеоэнтероскопа фирмы «Фуджинон» и внедрением его в клиническую практику, а также капсульной эндоскопии.

Поскольку доброкачественные неэпителиальные опухоли кишечника, помимо кровотечения, могут вызвать и непроходимость, лечение таких больных должно быть хирургическим.

Злокачественные неэпителиальные опухоли пищевода, желудка и тонкой кишки

К злокачественным неэпителиальным опухолям относится злокачественная лимфома, °торая составляет от 2 до 5% всех злокачественных опухолей желудка. Она чаще диагнотируется у лиц молодого и среднего возраста. В структуре злокачественных опухолей у лей злокачественная лимфома занимает третье место.

больных с язвенной или инфильтративно-язвенной формой злокачественной лимфо- ^{1b1} клиническая картина характеризуется желудочным кровотечением.

ндоскопическая семиотика. Видны одиночные или множественные язвы, локализующие на всех стенках любого отдела желудка. Язвы бывают как плоские, так и глубокие, с подры- МИ краями и бугристым дном, покрытым грязно-серым фибринозным налетом (рис. 5.38).

фи ультразвуковом исследовании злокачественная лимфома представляет собой ги- Рэхогенное образование с нечеткими контурами и неоднородной структурой, растущее Из подслизистого слоя.

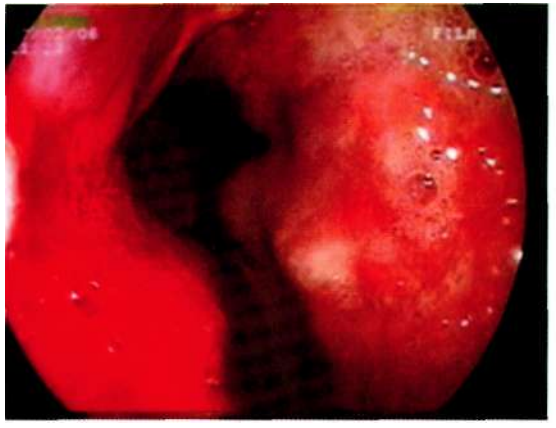


Рис. 5.38. Злокачественная лимфома с кровотечением

Рис. 5.39. Блюдцеобразная лейомиосаркома с кровотечением

Саркомы желудка и тонкой кишки составляют от 0,5 до 2,7% всех злокачественных опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Заболевание поражает людей старше 50 лет и клинически проявляется лихорадкой, тяжестью в эпигастральной области, слабостью. Нередко первым признаком опухоли является желудочное кровотечение.

Эндоскопическая семиотика. Саркомы по эндоскопической картине разделяются на плоскостелящиеся, бляшковидные, блюдцеобразные (рис. 5.39) и бугристо-инфильтрирующие. Обычно размеры опухоли не превышают 3—5 см в диаметре, но возможны и опухоли больших размеров, с распадом кровотечением и развитием перитонита.

Дивертикулы верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Одним из наиболее частых осложнений дивертикулов является кровотечение. По данным различных авторов, дивертикулы осложняются кровотечением в 25—33% случаев.

Кровотечение возникает из язвы дивертикула или аррозии сосуда его воспаленной стенки.

Кровотечению из дивертикула желудка часто предшествует клиническая картина его воспаления. При остром воспалении дивертикула любой локализации ведущими симптомами являются боли, повышение температуры до 38—39°С, иногда картина перитонита в случае гангренозного воспаления дивертикула и перфорации его в свободную брюшную полость.

При дивертикулах, локализующихся в кардиальном отделе желудка, клиническая картина характеризуется болями за грудиной, в эпигастральной области и левой верхней половине живота. Чаще всего боли возникают после еды и держатся несколько часов. В половине случаев боли проходят в положении больного сидя или стоя, а в горизонтальном положении усиливаются. Клиническая картина дивертикулов пилорического отдела напоминает симптоматику язвенной болезни или панкреатита, так как почти в 50% случаев дивертикулы этой локализации сочетаются с язвенной болезнью, холециститом, панкреатитом. При образовании язвы в дивертикуле он может пенетрировать в поджелудочную железу и вызвать панкреатит.

При изъязвлении слизистой оболочки дивертикула вслед за описанными клиническими проявлениями заболевания возникает кровотечение, которое при массивной кровопотере сопровождается кровавой рвотой и меленой, а при продолжающемся небольшом кровотечении — дегтеобразным стулом и постепенно нарастающей общей слабостью.

Гастроскопия дает очень ценные диагностические данные, особенно в момент обострения воспалительного процесса в дивертикуле и кровотечения из дивертикула.

Эндоскопическая семиотика. Дивертикулит характеризуется следующим: слизистая оболочка желудка вокруг дивертикула ярко гиперемирована, отечна, за счет чего складки слизистой оболочки, конвергирующие к отверстию дивертикула, кажутся сглаженными. Слизистая оболочка внутри дивертикула также гиперемирована, в дивертикуле находится слизь или кровь. Дивертикул не опорожняется.

Несмотря на давность истории вопроса, некоторые аспекты лечения этого заболевания стаются спорными. Особенно нет согласия среди хирургов в выборе метода лечения дитикулов $_{жел}$у$_{дк}$а$_{;}$ осложненных кровотечением, а также при их сочетании с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, которые наблюдаются в 2-6% случаев (Курыгин А.А. исоавт.,2001).

Дивертикулы больших размеров с рецидивами кровотечения, явлениями дивертикулита подлежат оперативному лечению — иссечению дивертикула или резекции желудка.

Злокачественные новообразования в дивертикуле встречаются очень редко.

Осложнения дивертикулов двенадцатиперстной кишки возникают в связи с патологическими изменениями в пределах самого дивертикула (дивертикулит, изъязвление, кровотечение) или в результате давления его на окружающие органы (перекрут перешейка дивертикула с ущемлением, перфорация, вовлечение в воспалительный процесс соседних органов, деформация и стенозирование).

Среди больных с дивертикулами двенадцатиперстной кишки желудочно-кишечное кровотечение наблюдается у 18% пациентов.

Клинические проявления дивертикулов двенадцатиперстной кишки чрезвычайно разнообразны и зависят от локализации дивертикулов, стадии развития патологического процесса и осложнений. Основной жалобой является жалоба на боли в эпигастральной области и правом подреберье. Кровотечения из дивертикулов двенадцатиперстной кишки могут проявляться как рвотой с кровью, так и меленой.

Основным методом диагностики дивертикулов двенадцатиперстной кишки является эндоскопический метод. Кровотечение удается остановить во время гастродуоденоскопии у большинства больных.

Большая редкость — кровотечение у больных с дивертикулами тонкой кишки, которое составляет 3% всех кровотечений на почве дивертикулеза пищеварительного тракта. Диагностика дивертикулов тонкой кишки до операции чрезвычайно сложна. Если во время гастродуоденоскопии источник кровотечения не диагностирован, следует выполнить экстренную энтероскопию с помощью двухбаллонного видеоэндоскопа фирмы «Фуджинон».

Оперированный желудок

Кровотечение встречается у 1-4% больных после операций на желудке. Кровотечение обычно возникает в первые 24 часа после операции и связано с недостаточным гемостазом при проведении резекции, а также наблюдается в любые сроки после операции, являясь Результатом заболевания желудка и кишки.

Причинами кровотечения в просвет культи желудка являются:

- сосуды кишечного шва киля культи желудка, анастомоза, культи двенадцатиперстной кишки;
- оставшаяся язва двенадцатиперстной кишки при резекции на выключение;
- незамеченная язва пищевода или кардиального отдела желудка при дистальной резекции;
- эрозивные, травматические, медикаментозные, стрессовые повреждения слизистой оболочки культи желудка и кишки;
- синдром Маллори-Вейсса;
- варикозно расширенные вены пищевода.

˚о время эндоскопического исследования самым сложным является осмотр культи двеДЦатиперстной кишки, так как в раннем послеоперационном периоде пройти анастомоз ^{3}~за отека слизистой чрезвычайно сложно.

Эндоскопическое исследование позволяет ответить на важные практические вопросы: 1) какова локализация источника кровотечения; 2) каков характер кровотечения; 3) какова интенсивность кровотечения; 4) возможна ли остановка кровотечения во время эндоскопического исследования; 5) возможна ли его остановка хирургическими методами во время релапаротомии.

Эндоскопические методы остановки кровотечения являются эффективными у 90% больных после операций на желудке.

Глава VI, Способы эндоскопической остановки кровотечения

Первое упоминание об эндоскопическом исследовании при кровотечении из пищеварительного тракта принадлежит G.Killian (1900). В нем сообщалось о том, что при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода проводилось тампонирование пищевода через эзофагоскоп.

В 1925 г. C.Jackson с успехом применил эзофагоскопию на высоте кровотечения и диагностировал источник кровотечения.

R.Korbsch (1925) выполнял эзофагогастроскопию у больных с желудочно-кишечными кровотечениями и подчеркивал, что только гастроскопия может помочь в установлении диагноза.

Однако эти наблюдения были немногочисленны из-за несовершенства аппаратуры и отсутствия гибких эндоскопов.

Большинство авторов проводило гастроскопическое исследование больным с желудочно-кишечными кровотечениями в отдаленные сроки после остановки кровотечения (через три недели и позднее) (SchindlerR., 1933; EdwardsH., 1935; Benedict, 1937; Rodgers, 1939идр.).

Потребовались годы, чтобы метод эндоскопии получил широкое распространение для диагностики причин желудочно-кишечных кровотечений. Наибольшая заслуга в этом принадлежит E.Palmer, который занимался вопросами эндоскопической диагностики причин желудочно-кишечных кровотечений с 1945 г. Он пропагандировал раннее эндоскопическое исследование, которое называл «энергичным диагностическим методом». Применение ургентной эзофагогастроскопии позволило автору поставить правильный диагноз в 87,1% случаев против 34,9%, когда больные обследовались «классическим» методом.

Большим опытом эндоскопических исследований с помощью фиброгастроскопа обладали Cohen, Hughes, Manfredo (1966), которые считали, что необходимо придерживаться «энергичной диагностической тактики», рекомендованной E.Palmer.

Однако многие авторы (Capper, Buckler, 1964; Breinerd и соавт., 1965 и др.) не соглашались с этой точкой зрения и считали, что гастроскопию необходимо выполнять только после рентгенологического исследования. Это надолго затормозило широкое внедрение гастроскопии при желудочно-кишечных кровотечениях в клиническую практику.

В отечественной литературе имелись единичные работы (Фельдман А.И., 1933), в которых подчеркивалась важная роль эзофагоскопии при наличии кровотечения из варикозно Расширенных вен пищевода.

В 1971 г. на Международном симпозиуме по эндоскопии в Праге Э.В.Луцевич и соавт. Доложили о положительном опыте экстренной эндоскопии в диагностике причин желудочно-кишечных кровотечений.

Широкое внедрение в клиническую практику эндоскопических методов исследования Юзволило решить вопросы экстренной диагностики локальной причины кровотечения из ˚Рхних отделов пищеварительного тракта. Диагностическая ценность ЭГДС при остром Кровотечении составляет 75-98% (Кузин М.И.,2001; КурыгинА.А. и соавт., 2001).

Первые попытки остановки желудочного кровотечения через эндоскоп путем термического воздействия были предприняты C.R.Youmans и соавт. в 1970 г. у двух больных. Они существили прижигание источников кровотечения электрокаутером, проведенным через

цистоскоп, который вводили в полость желудка через наложенную ранее гастростому. В обоих случаях был достигнут лечебный эффект.

Начиная с 1971 г. в литературе стали появляться отдельные сообщения о проведении диатермокоагуляции через фиброэндоскоп при кровотечениях из верхних отделов пищеварительного тракта. Первые отечественные работы по лечебной эндоскопии путем диатермокоагуляции относятся к 1975 г. (Кукош В.И., Корнилов Ю.М., Панченков Р.Т. и др.) (цит. по Панцыреву Ю.М. и соавт., 1984). Это положило начало широкому использованию метода в клинической практике (Панцырев Ю.М., Галлингер Ю.И., 1984; Доценко А.П. и соавт., 1989; Семенов В.В., 1990; Fleig C, 1997; Avgerins J. и соавт., 1989).

Однако применение разнообразных способов остановки кровотечения, в том числе эндоскопических, существенно не повлияло на общую летальность при этом осложнении (Чернов В.Н. и соавт, 1999; Pollard T.R. и соавт, 1996). Основной проблемой по-прежнему остаются профузные кровотечения. Именно в этих случаях применяемые в настоящее время эндоскопические методы гемостаза малоэффективны. Решение этой задачи наиболее актуально для эндоскопии. Другой проблемой является профилактика рецидива кровотечения, так как при повторных кровотечениях летальность возрастает в 6—8 раз (Луцевич Э. В. и соавт., 1991).

Большинство авторов единодушно в выводах, что как при продолжающемся кровотечении, так и при остановившемся кровотечении с большой степенью риска рецидива показано проведение эндоскопического гемостаза.

Задачи лечебной эндоскопии следующие:

Остановка продолжающегося кровотечения.

Профилактика рецидива кровотечения.

- Ускорение сроков эпителизации дефектов слизистой оболочки.

В зависимости от источника кровотечения, его интенсивности и оснащенности эндоскопического кабинета выбирают тот или иной способ местного гемостаза.

Аппликация лекарственных препаратов

В 1975 г. Р.Т.Панченков и соавт. предложили аппликацию на язвенный дефект пленкообразующих полимеров — аэрозолей на основе полиметакрилатов (лифузоль, гастрозоль, статизоль), биологического клея на основе цианокрилатов — МК-6, МК-7, МК-8 с целью защиты язвенной поверхности от воздействия кислотно-пептического фактора. Их использовали для профилактики рецидива кровотечения и для ускорения эпителизации дефектов слизистой оболочки под пленкой.

Методика выполнения: вначале необходимо очистить дефект от пищи, крови, слизи, затем осушить 96% спиртом или хлорэтилом, так как пленкообразующие препараты необходимо наносить на сухую поверхность. Во время нанесения пленкообразующих веществ желудок и двенадцатиперстная кишка не должны быть сильно раздуты, так как при спадении органа контакт пленки с дном дефекта нарушается. Сразу после аппликации пленкообразующего препарата в катетер вводят 1—2 мл 96% спирта и прибор извлекают вместе с катетером. Конец его очищают спиртом, затем катетер удаляют из биопсийного канала. Таким способом предотвращают пломбирование биопсийного канала эндоскопа пленкой полимера. Пленка держится на язве в течение 24 часов. Эффективность этого способа для профилактики кровотечения равна 75%-

К аппликационным методам гемостаза относят орошение язвенного дефекта денатурирующими агентами (96% спирт, нитрат серебра, колларгол, феракрил).

Совершенствование аппликационных способов остановки и профилактики кровотечения привело к внедрению в клиническую практику гемостатического средства капрофера (Скрябин О.Н. и соавт, 1993). Капрофер представляет собой карбонильный комплекс треххлористого железа с эпсилон-аминокапроновой кислотой на изотоническом растворе поваренной соли. Механизм действия лекарственного препарата заключается в химической денатурации белков плазмы, вызывающей мгновенное свертывание крови и прочную фиксацию сгустка к дефекту слизистой оболочки. Обладая выраженным адгезивным свойством и антисептическим эффектом, капрофер ускоряет регенерацию и эпителизацию ра-

Рис. 6.1. Многоразовый инъектор

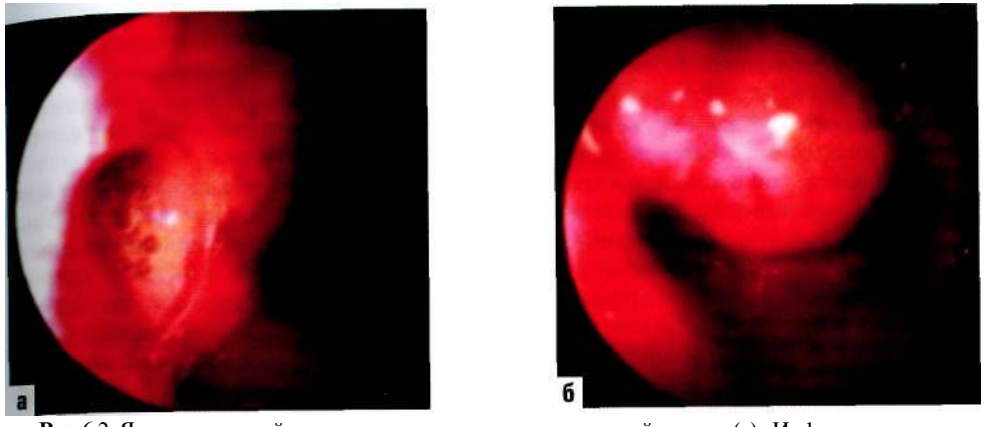


Рис. 6.2. Язва на передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки (а). Инфильтрат после обкалывания язвы (б)

невой поверхности, способствует образованию нежной грануляционной ткани, а эпсилон-аминокапроновая кислота, входящая в его состав, оказывает стойкое антифибринолитическое действие, препятствующее лизису сгустка крови на протяжении более трех суток.

Методика местного воздействия заключается в следующем. Через биопсийный канал эндоскопа проводят катетер, по нему вводят 5 мл стандартного раствора капрофера и выполняют прицельное орошение источника кровотечения по направлению «сверху вниз». Затем место обработки для контроля надежности гемостаза промывают 2% раствором соды или 1% раствором эпсилон-аминокапроновой кислоты.

Использование капрофера малоэффективно при активном кровотечении. Его следует использовать при капиллярном кровотечении для достижения первичного, но не окончательного гемостаза.

Инъекционный метод

Впервые инъекционная методика введения склерозантов при кровотечении из варикозно расширенных вен была описана около 50 лет назад. В последние 10—15 лет этот метод стал широко использоваться при желудочно-кишечных кровотечениях другой этиологии из-за высокой эффективности, дешевизны и простоты выполнения. Остановка кровотечения происходит за счет механического сдавления кровоточащего сосуда, сосудосуживающего эффекта и усиления местного тромбообразования.

Механизм остановки кровотечения из язвы зависит от характера вводимого раствора.

Для инъекций можно использовать смесь раствора адреналина и гипертонического раствора в соотношении 1:5 в количестве от 5 до 15 мл. Через биопсийный канал эндоскопа проводят инъектор (рис. 6.1), к дистальному концу которого присоединяют шприц с раствором. Иглой прокалывают слизистую оболочку на расстоянии от 1 до 3 мм от кровоточащего сосуда и вводят раствор лимфотропно, по периметру язвы из нескольких точек (3—4) До полной остановки кровотечения (рис. 6.2 а, б).

Гемостаз эпинефрином обусловлен его вазоконстрикторным действием на сосуды подслизистого слоя в сочетании с эффектом механической тампонады (Whittle H. исоавт., 1991).

;

Эпинефрин вводят на 3–4 мл изотонического солевого раствора. При замене последнего гипертоническим солевым раствором действие эпинефрина продлевается за счет тканевых эффектов гипермолярности, включающих в себя отечность тканей, фибриноидную дегенерацию стенки сосуда, а также тромбоз просвета сосуда.

Гемостатическое действие 1–3% раствора этоксисклерола (полидоканола) объясняется механическим сдавлением мелких кровеносных сосудов с присоединением осмотического компонента, а затем химического воздействия в виде повреждения эндотелия мелких сосудов, что приводит к их тромбированию.

Инъекции чистого этанола впервые применили Asaki и соавт. в 1983 г. Авторы добились первоначального гемостаза у 99% больных. Рецидив кровотечения имел место у 6% пациентов. Этанол воздействует на гемостаз путем дегидратации и фиксации пораженной стенки кровеносного сосуда к окружающим тканям, что приводит к вазоконстрикции, дегенерации стенки сосуда, деструкции клеток эндотелия и тромбозу.

После определения источника кровотечения через биопсийный канал эндоскопа проводят инъектор, к дистальному концу которого присоединяют шприц емкостью 1–2 мл, содержащий 96% этиловый спирт. При выявлении кровоточащего или тромбированную сосуда производят инъекцию спирта паравазально, на расстоянии 1–2 мм от сосуда объемом 0,1–0,2 мл. Для более эффективного воздействия на сосуд инъекции выполняют медленно, с интервалами 2–3 мин, т. к. эффект «химической коагуляции» чистого спирта наступает только спустя некоторое время. После экспозиции выполняют еще одну-две инъекции спирта паравазально, затем 0,1–0,2 мл спирта вводят непосредственно в основание сосуда. Общее количество спирта не должно превышать 1 мл. После завершения процедуры дно язвы промывают водой для оценки непосредственного эффекта инъекции спирта. Эффект воздействия правильно проведенных инъекций 96% спирта наблюдается в виде постепенного уменьшения струи с последующим полным прекращением поступления крови и обнаружением после прицельного промывания белесовато-серого сосуда, выступающего над поверхностью язвы.

Инъекцию 25% спирт-новокаиновой смеси осуществляют после завершения введения 96% спирта. Гемостатический эффект данной манипуляции связан с гидросдавлением и последующим склерозированием тканей, окружающих кровоточащий сосуд. Гидросдапление осуществляется с помощью инъектора, к дистальному концу которого присоединяют 10-миллилитровый шприц, содержащий 25% этанол на 0,5% растворе новокаина. Введение раствора производят на расстоянии 5–7 мм от сосуда из 4–5 точек в края язвенного дефекта. При больших размерах язвы объем каждой инъекции в ее дно составляет 3–4 мл, а общее количество вводимого раствора — 10–18 мл.

При использовании инъекционной методики введения этанола с целью гемостаза необходимо соблюдать следующие правила:

Контролировать глубину вкола во избежание перфорации стенки органа.

Осуществлять введение спирта и смеси в подслизистый слой с целью предупреждения некроза слизистой оболочки.

- Угол вкола должен приближаться к 90°, так как при введении этанола под острым углом поражается слизистая оболочка, окружающая язву, и дефект увеличивается в размерам.

Промывать инъекционную иглу перед гидросдавлением периульцерозных тканей 25% спирт-новокаиновой смесью.

Независимо от склерозанта образовавшийся после инъекции отек слизистой оболочки сохраняется в течение 2–3 суток. С помощью инъекционного метода удается добиться окончательного гемостаза у 96,2% пациентов.

Электрокоагуляция

Механизм гемостатического действия электрокоагуляции обусловлен термическим сокращением коллагена сосудистой стенки и окружающих тканей, утолщением стенки сос\ - да с сужением его просвета и образованием фибринового тромба.

Методы диатермокоагуляции (монополярная, биполярная, мультиполярная, сухая применением воды) имеют различные физические характеристики, технические особенности и вследствие этого различные гемостатические возможности.

При моноактивной электрокоагуляции распределение силовых линий идет от активного электрода в области язвенного дефекта к пассивному электроду на теле пациента, вызывая глубокий коагуляционный дефект. Глубина коагуляции зависит от силы приложения чонда, направления и продолжительности воздействия. Считается, что наиболее выгодная комбинация с наименьшим повреждением ткани заключается в сочетании большей силы приложения, низкой энергии и длительного пульсового воздействия.

Монополярная электрокоагуляция с применением воды позволяет устранить отрицательные факторы сухого электрода — предотвращает приваривание его к ткани и таким образом уменьшает риск отрыва тромба. Кроме того, промывание электрода водой улучшает осмотр и ограничивает площадь и глубину коагуляции. Рецидив кровотечения после монополярной коагуляции составляет 12-25%.

При биполярной электрокоагуляции силовые линии тока идут по поверхности ткани между Двумя близко расположенными электродами, обеспечивая поверхностный коагуляционный эффект.

Электрод подводят к краю язвы в непосредственной близости от кровоточащего сосуда. При электрокоагуляции необходимо четко видеть источник кровотечения. Электрод прижимают к ткани и подают ток высокой частоты на режиме «коагуляция» в течение 2–3 с. Коагулируют ткань, расположенную рядом с сосудом, но не сосуд, так как образующийся струп приваривается к электроду, отрывается вместе с ним и кровотечение усиливается. Если удалось затромбировать сосуд, затем коагулируется окружающая ткань.

С помощью биполярной электрокоагуляции удается остановить кровотечение из гастродуоденальных язв у 85–94% больных, однако рецидив кровотечения отмечается у 19–34% пациентов.

С помощью электрокоагуляции не удается остановить кровотечение из крупных сосудов. При распадающейся злокачественной опухоли она «приваривается» к коагулятору, что может сопровождаться усилением кровотечения.

Коагуляция источника кровотечения током высокой частоты осложняется перфорацией стенки полого органа в 0,6% случаев (Панцырев Ю.М. и соавт., 1984), поэтому электрокоагуляцию не следует использовать при истончении стенки органа (при глубоких язвах желудка, 12-перстной кишки, при кровотечении из дивертикула и т. д.) из-за опасности ее перфорации.

Термозонд

Блок теплового зонда HPU-20 (Olympus) позволяет осуществлять воздействие на ткань заданным количеством тепловой энергии. При этом производится электронный контроль температуры датчика. В HPU-20 предусмотрена система ирригации путем подачи воды Различной температуры (рис. 6.3, 6.4).

В работе Johnston и соавт. (1987) отмечена более высокая эффективность термозонда по сравнению с электрокоагуляцией в плане возможного рецидива кровотечения.

Лазерная фотокоагуляция

Эффект воздействия лазерного излучения на ткани первыми начали изучать и использовать в своих исследованиях биологи и окулисты. Коагулирующий эффект лазерного излучения используют для остановки кровотечения. Он обладает несомненным преимуществом [0] сравнению с электрокоагуляцией, так как является бесконтактным способом воздействия. С появлением фиброэндоскопов возникла идея применения оптических квантовых генераторов для эндоскопической коагуляции источника кровотечения желудочно-кишеч- ого тракта. В 1970 г. R.L.Goodale и соавт. впервые экспериментально обосновали и определили возможность применения лазерного излучения при кровотечениях. Они использо-

Рис. 6.3. Блок теплового зонда HPU-20 и термический зонд

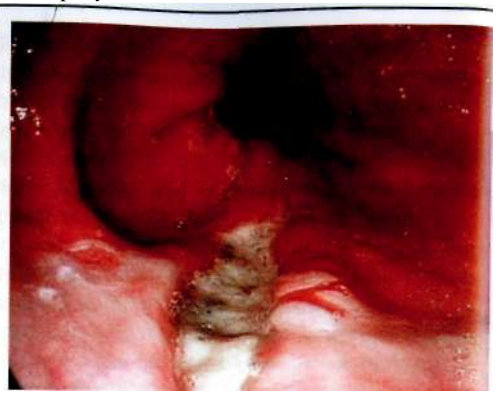


Рис. 6.4. Синдром Маллори-Вейсса после остановки кровотечения с помощью термозонда

вали излучение С02-лазера, воздействие которым на различные модели желудочных кровотечений быстро давало гемостатический эффект. В последующем отечественными учеными (Бочаров В.В. и соавт., 1975; Панцырев Ю.М. и соавт., 1976; Клавин Ю.А. и соавт., 1976, 1977) было установлено, что лазерное излучение интенсивностью 2 Вт/мм^2 надежно останавливает даже массивное кровотечение из экспериментальных язв желудка.

Проблема передачи лазерного излучения через фиброэндоскоп в просвет пищеварительного тракта была решена G.Nath и соавт. в 1973 г. Для этого были использованы аргоновый лазер и волоконный кварцевый световод, который проводили по биопсийному каналу фиброэндоскопа. В клинической практике находят применение как аргоновый, так и неодимовый ИАГ-лазер. Поданным гистологического исследования, коагуляционное повреждение не распространяется на мышечный слой стенки желудка, что свидетельствует о довольно высокой безопасности данного метода (цит. по Панцыреву Ю.М. и соавт, 1984).

Крупным достижением лазерной медицинской техники является сочетание в одной системе двух или нескольких лазеров (Ossoff R.H., 1984). При этом имеется возможность использовать хороший гемостатический эффект при воздействии ИАГ-Ш-лазера с точным режущим эффектом С02-лазера. Установка работает в автоматическом режиме, продолжительность воздействия регулируется в интервале от 0,1 до 10 с. Установку можно сочетать с операционным микроскопом, эндоскопом или ручным наконечником для наружных вмешательств.

Остановке кровотечения с помощью лазерного излучения различной мощности посвящено большое количество экспериментальных и клинических работ как отечественных, так и зарубежных авторов.

Исследования Kithaber (1977) по применению неодимового лазера, Laurence, Cotton (1980) — аргонового лазера, Ю.М.Панцырева и Ю.И.Галлингера (1984) — лазера на парах меди показали, что гемостаз может быть достигнут в 80-90% случаев с низкой частотой редицива (4-8%). По мнению авторов, эффективность гемостаза зависит от характера кровотечения: венозное или капиллярное кровотечение остановлено у 95% больных, артериальное кровотечение — у 69% пациентов.

Лазерную фотокоагуляцию можно применять при любых источниках кровотечения, за исключением глубоких язв и дивертикулов из-за опасности перфорации стенки органа. Перед использованием лазерной фотокоагуляции необходимо промыть желудок «ледяной» водой, так как кровь и сгустки поглощают энергию лазера, в связи с этим резко снижается эффективность коагуляции.

Для остановки кровотечения используют три параметра мощности: 20, 30 и 60 Вт. Необходимо точно навести луч на кровоточащий участок. Лазерное воздействие осуществляют кратковременными импульсами (1 с). После остановки кровотечения производят дополнительную коагуляцию в радиусе 5 мм от кровоточащего сосуда. Продолжительность воздействия лазерным лучом составляет от 4 до 45 с.

Все исследователи отмечают, что лазерная фотокоагуляция у значительной части больных язвенной болезнью не может быть применена для остановки кровотечения вследствие неудаленного тромба или из-за технической невозможности фокусировки лазерного луча на язве из-за неудобного ее расположения.

В целом применение лазера ограничено из-за высокой стоимости специального оборудования, его громоздкости, малой мобильности, необходимости специально обученного персонала, высокого процента рецидива кровотечения (18—57%) по сравнению с другими, более простыми способами остановки кровотечения.

Дргоноплазменная коагуляция

Одним из основных направлений улучшения результатов лечения больных с желудочно-кишечными кровотечениями является разработка более совершенных и надежных методов эндоскопического гемостаза, а также профилактики повторного кровотечения. Вот почему метод аргоноплазменной коагуляции, первоначально, в течение нескольких лет, применявшийся в открытой хирургии, с 1991 г., после разработки специальных зондов-аппликаторов стал использоваться в эндоскопии (Grund K.E. и соавт., 1994).

По своей сути аргоноплазменная коагуляция является электрохирургическим, монополярным, бесконтактным методом воздействия на биологические ткани высокочастотным током с помощью ионизированного и, как следствие, электропроводящего аргона — аргоновой плазмы. Инертный в обычных условиях газ аргон ионизируется под воздействием электрического поля, генерируемого между кончиком электрода, расположенного на дистальном конце зонда-аппликатора, и прилежащими тканями. Образующаяся при этом струя аргоновой плазмы, независимо от направления потока самого аргона, автоматически направляется в те участки тканевой поверхности, которые обладают наименьшим электрическим сопротивлением, и оказывает на них коагулирующее действие (Farm G. и соавт., 1994). Происходит быстрая коагуляция большой поверхности с созданием тонкого слоя (до 3 мм) надежного струпа. При работе аргоноплазменного коагулятора температура на ткани никогда не превышает 110° благодаря охлаждающему действию аргона. В соответствии с физическими условиями процесса струя плазмы автоматически направляется от коагулированных участков к кровоточащим участкам. Как только струп сформировался, дальнейшего проникновения энергии в ткань не происходит. Глубина ее проникновения в ткань примерно в два раза меньше, чем при традиционной коагуляции, что значительно снижает риск перфорации тонкостенных органов и позволяет использовать аргоноплазменную коагуляцию в двенадцатиперстной и толстой кишке, а также в пищеводе. Поскольку аргон не поддерживает горения, происходит меньшее обугливание ткани, а дым практически отсутствует.

Аргоноплазменные коагуляторы состоят из двух блоков: ВЧ-генератора и блока подачи газа. При отключении блока подачи газа ВЧ-генератор работает в любом заданном режиме, с любыми эндоскопическими инструментами.

Аргоноплазменная коагуляция показана при кровотечениях из обширных поверхностных изъязвлений слизистой оболочки, из распадающихся опухолей, для реканализации Рубцовых и опухолевых стриктур.

Для выполнения аргоноплазменной коагуляции через биопсийный канал эндоскопа проводят специальный зонд-аппликатор с наружным диаметром 2,3 мм, соединенный с источником аргона АРС-300 и электрокоагулятором 1СС-200 [комплект оборудования для аргоноплазменной коагуляции фирмы ERBE (Германия)]. Дистальный конец зонда-аппликатора Располагают на расстоянии 5—l0 мм от конца эндоскопа и на расстоянии 5—8 мм — от субстрата. При объемной скорости потока аргона 2 л/мин и электрической мощности 60 Вт производят аргоноплазменную коагуляцию поверхности субстрата 4—5 импульсами, по несколько секунд каждый, до достижения надежного гемостаза, что определяется визуально. При продолжающемся желудочно-кишечном кровотечении воздействию аргоноплазменной коагуляции подвергают непосредственно кровоточащий сосуд; при наличии тромбированного сосуда необходимо выполнять коагуляцию после отмывания дефекта и удаления тромба.

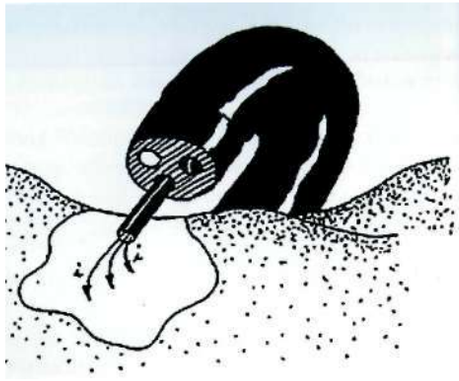


Рис. 6.5. Образование плотного защитного слоя в результате аргоноплазменной коагуляции

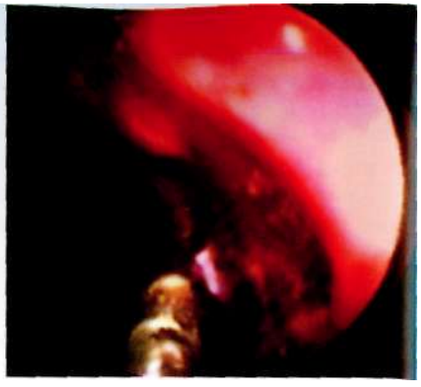


Рис. 6.6. Остановка кровотечения в режиме спрей-коагуляции

Поданным Ю.М.Панцырева и соавт. (1999), М.И.Кузьмина-Крутецкогоисоавт. (2001), Е.Д.Федорова и соавт. (2003), эффективность первичного гемостаза с помощью аргоноплазменной коагуляции составляет 87—88%.

Первые результаты, полученные при использовании аргоноплазменной коагуляции для эндоскопической остановки и профилактики желудочно-кишечных кровотечений, показали, что метод обеспечивает эффективную и безопасную коагуляцию, и это ставит его в один ряд с проверенными практикой средствами эндоскопического гемостаза. Одним из важнейших преимуществ аргоноплазменной коагуляции является то, что воздействие осуществляется с расстояния от 2 до 10 мм, а следовательно, отсутствуют побочные эффекты, свойственные контактным методам, в виде рецидива кровотечения вследствие отрыва тромба-сгустка. Аргоновую плазму можно использовать не только аксиально и радиально. в виде «прямого потока», но и для гемостаза в труднодоступных участках за счет ее сродства к зонам высокой электропроводимости (жидкая кровь и свежие тромбы) в режиме работы путем «стекания за угол» или ретроградно. Важен и тот факт, что методика практически не обладает эффектом «минус ткань»: аргоноплазменная коагуляция минимально испаряет и повреждает ткань и не «выжигает» глубокую язву в источнике кровотечения, а. формируя плотный защитный слой, как бы заваривает его (Grand K.E., 1997) (рис. 6.5).

С помощью аргоноплазменной коагуляции можно останавливать кровотечение из сосудов диаметром до 2 мм.

Необходимо отметить, что аргоноплазменная коагуляция малоэффективна в местах с небольшим обзором, например при кровотечении из язвы луковицы двенадцатиперстной кишки, при ее выраженной рубцовой деформации. Достаточно кратковременного контакта электрода с тканью, как происходит пломбировка канала, по которому подается газ, и аргоноплазменный превращается в обычный монополярный коагулятор. Кроме того, отмечено частое образование подслизистых эмфизем за счет попадания струи аргона в подслизистый слой. Однако эмфизема рассасывалась уже во время эндоскопического исследования. Некоторые больные отмечают выраженные болевые ощущения во время работы аргоноплазменного коагулятора за счет перерастяжения желудка газом.

К бесконтактным методам коагуляции относится метод спрей-коагуляции. Режим спрей-коагуляции имеется у многих современных генераторов (Berchtold, ERBE, Martin и др.). Создаваемое мощным током искрение между электродом и тканью через воздушное пространство по направлению к клеткам с минимальным сопротивлением приводит к дегидратации и сжатию поверхностных клеток. В результате происходит поверхностный некроз и обугливание ткани, которое действует как изолятор против более глубокого высушивания. При спрей-коагуляции некроз возникает только в месте контакта искрения с тканью. С помощью спрей-коагуляции возможна остановка кровотечения из крупных сосудов (но только в том случае, когда хорошо визуализируется кровоточащий сосуд). я также из неглубоких обширных повреждений слизистой оболочки. Спрей-коагуляция может применяться для профилактики кровотечения (когда имеется белый, рыхлый тромб). Спрей-коагуляцию можно применять в проточной воде.

При работе в режиме спрей-коагуляции среднее расстояние между пуговчатым электродом и тканью равно 3-5 мм (рис. 6.6). При контакте электрода с тканью происходит обычная монополярная коагуляция.

Радиоволновой эндоскопический гемостаз

История медицинской радиохирургии начинается с 1907 г., когда Ли де Форест использовал в генераторной цепи триодный электровакуумный прибор, который вырабатывал полностью выпрямленную волну и применялся для грубого разреза и коагуляции. В 1928 г. У.Т.Бови разработал низкочастотный электрохирургический аппарат, который с 1930 г. применял в своей работе нейрохирург Харви Кушинг, ставший родоначальником использования электрохирургии в операционной.

В 1967 г. доктор Эллман, стоматолог и инженер-электронщик, начал исследовать медицинские электрохирургические аппараты, которые применялись в операционных. Поскольку при операциях в полости рта требуется более высокая хирургическая прецизионность, доктор Эллман начал разрабатывать и модифицировать низкочастотные высокотемпературные электрохирургические аппараты. Будучи инженером-электронщиком, доктор Эллман обнаружил, что несколько факторов существенно влияет на реакцию тонкой ткани десны. Он установил, что при увеличении рабочей частоты электрохирургического аппарата происходит меньшее разрушение тканей. Наивысшая точность при выполнении разрезов наблюдалась при увеличении частоты до 4,0 МЕц.

Доктор Эллман заметил, что при использовании разных кремниево-диодных выпрямителей (вместо ртутных ламповых выпрямителей) можно менять форму волны и получить полностью выпрямленную форму волны, которая при хирургическом применении дает режущий ток с 90% разреза и 10% коагуляции. Это был прорыв в хирургической стоматологии.

В 1973 г. доктор Эллман получил патент на прибор, вырабатывающий частоту 3,8—4,0 МЕц. Прибор также включал четыре формы волны:

- полностью фильтрованную,
- полностью выпрямленную,
- частично выпрямленную,
- фульгурационную прерывисто-искровую.

Эти формы волны при фиксированной частоте вызывали разные гистологические изменения в мягких тканях. В 1976 г. доктор Эллман умер, и ему не суждено было увидеть весь спектр применения его изобретения в радиохирургии.

С 1980 г. радиохирургическая технология начала применяться в ветеринарной хирургии, дерматологии, пластической хирургии, акушерстве и гинекологии, общей хирургии, оториноларингологии, а с середины 1990-х — в офтальмологии.

Учитывая все возрастающий интерес хирургов в США и во всем мире, фирма «Эллман» Модифицировала модель прибора с частотой 3,8 МЕц и создала цифровую модель с частотой 4,0 МЕц «Сургитрон™».

Доктор Энтони Юнг с коллегами начал применять эту минимально инвазивную технологию в эндоскопической хирургии позвоночника. В соавторстве с доктором Юнгом фирма «Эллман» разработала эндоскопические электроды, которые позволяют безопасно войти в диск и выполнить аблацию ткани, охватывающей кольцом нервные окончания.

С 2001 г. доктора Кохен и Шнайдер начали применять запатентованный радиочастотный прибор с частотой 4,0 МЕц в детской нейрохирургии, получив прекрасные результаты при выполнении кожных разрезов и удалении опухолей. Они выступили на международном конгрессе в Сиднее, рассказав о положительных результатах при лечении более 100 пациентов.

В 2002 г. фирма «Эллман» получает американский и международный патенты на новую Микропроцессорную монополярную / биполярную технологию. С этим новейшим, точ-

ным и безопасным оборудованием фирма «Эллман» вышла на рынок нейрохирургии и эндоскопической хирургии позвоночника.

Хирургическое вмешательство, производимое с помощью прибора «Сургитрон™» значительно отличается по механизму и результатам от механического, электрохирургического или лазерного воздействия. Радиоволновой разрез осуществляется при помощи тепла, которое образуется в тканях при прохождении через них направленных высокочастотных волн, исходящих из активного электрода. Благодаря этому теплу внутриклеточная жидкость «вскипает» и разрывает клеточную оболочку. При этом отсутствует непосредственный контакт электрода с тканями, и разрушение касается только тех слоев, которые воспринимают узко направленную радиоволну. Таким образом, в отличие от механического скальпеля, электроножа, лазерного излучения, работающих при прямом воздействии на ткань, радиоволновой разрез осуществляется без ожога и некроза окружающих слоев.

При сравнении глубины повреждения тканей в зависимости от вида излучателя (радиоволна, ультразвук и лазер) установлено, что наибольшую толщину коагуляционного некроза вызывает лазерный луч (1,2 мм), за ним следует ультразвук (1,13 мм), а радиоволна вызывает разрушение эпителия на глубине 0,4 мм.

При гистологическом исследовании препаратов, полученных от экспериментальных животных, установлено, что радиоволна наносит наименьшую травму тканям с минимальными морфологическими и сосудистыми нарушениями. Процесс регенерации идет активно, раны заживают первичным натяжением с образованием тонкого рубца.

У прибора «Сургитрон™» четыре рабочих режима: три разные формы волны и фульгурационный ток. Режимы волны следующие: фильтрованная волна, полностью выпрямленная волна и частично выпрямленная волна. Этим формам волны соответствует чистый разрез (90% — разрез и 10% — коагуляция), одновременный разрез и коагуляция (соответственно 50% и 50%). Поверхностное прижигание осуществляется искрой переменного тока (фульгурация). Техника радиохирургии полностью исключает ожог пациента. Вместо заземляющей пластины используется антенная пластина, которую размещают в проекции операционного поля. Высокочастотная энергия концентрируется на кончике электрода, и хотя сам электрод не нагревается, сильно сконцентрированная энергия повышает образование молекулярной энергии внутри каждой клетки и разрушает ее, вызывая нагревание ткани и фактически испаряя клетку. Исключается эффект приваривания ткани к электроду.

Для эндоскопической остановки кровотечения используют специальные электроды — шариковый и цилиндрический. Принципиальной отличительной особенностью конструкции электродов является наличие мононити из нержавеющей стали в качестве проводника электромагнитных колебаний на частоте 3,8—4,0 МГц. Оптимальная мощность для работы с шариковым и цилиндрическим электродами — 3,5. Радиоволна разрушает ткань на глубину 100—240 микрон, и механизм этого разрушения принципиально отличается от подобного

Рис. 6.7. Сравнительная характеристика глубины ожогового некроза при различных методах воздействия

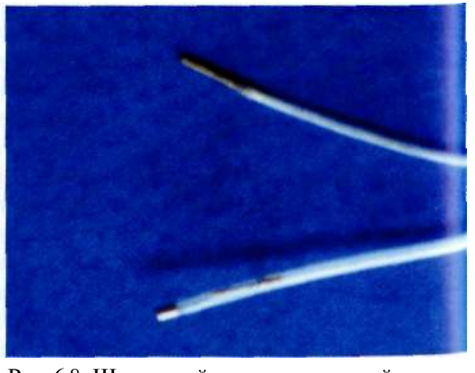


Рис. 6.8. Шариковый и цилиндрический электроды к прибору «Сургитрон™»

воздействия электрической искрой. При воздействии формируется компактный слой поверхностного некроза с минимальными изменениями подлежащих слоев. Толщина этого слоя колеблется от 40 до 60 микрон. Электрическая же искра сжигает ткань при непосредственном контакте слизистой и электрода, а глубина ожогового некроза колеблется от 1500 до 3500 мкрон с выраженными температурными изменениями подлежащих тканей (рис. 6.7).

При наличии у больного кардиостимулятора необходима консультация врача-кардиолога на предмет использования прибора «Сургитрон™» с лечебной целью.

Для эндоскопического гемостаза с помощью прибора «Сургитрон™» используют электрод с цилиндрическим наконечником во всех случаях, если размер язвы превышает 5 мм в диаметре, и шариковый электрод — при язве меньше 5 мм в диаметре (рис. 6.8). Электрод проводят через биопсийный канал эндоскопа и подводят к кровоточащему сосуду.

При язвенных кровотечениях, соответствующих Forrest la, гемостаз начинают в режиме «фульгурация», при котором возникает искрение, что приводит к точечному ожогу кровоточащего сосуда и прекращению пульсирующего кровотечения. После первичной остановки на режиме «фульгурация» работа прибора переводится на режим «коагуляция-резание» с мощностью 3,5—4,5. Касаясь язвенной поверхности электродом в течение 1 с, коагулируют площадку слизистой 1,5—2,0 мм^2, начиная от источника кровотечения. Смещаясь в шахматном порядке, обрабатывают всю язву (рис. 6.9 а, б, в, г). Формируется плотная коагуляционная пленка белого цвета (рис. 6.9 д).

При кровотечениях, соответствующих Forrest lb, гемостаз выполняют в режиме «коагуляция-резание» при мощности 3,5—4,5.

С помощью радиоволновой коагуляции удается добиться окончательного гемостаза у 96,7% пациентов.

В процессе апробации прибора «Сургитрон™» нами отмечены небольшой вес прибора и в связи с этим его мобильность, простота в освоении и легкость в эксплуатации. Все пациенты отмечают отсутствие каких-либо неприятных ощущений во время остановки кровотечения.

Наш опыт остановки продолжающегося желудочно-кишечного кровотечения с использованием прибора «Сургитрон™» показал, что это безопасный, достаточно простой в исполнении и эффективный способ остановки кровотечения. С помощью радиоволновой коагуляции удается добиться окончательного гемостаза у 96,7% пациентов.

Недостатком метода являются периодически возникающие «наводки» на видеоизображение в момент коагуляции.

Механический способ остановки кровотечения

Клипирование как способ механического воздействия на источник кровотечения был Разработан и внедрен в клиническую практику Soechendra в Японии в 1995 г. Показаниями к применению гемоклипирования являются видимый кровоточащий или некровоточащий сосуд (при изъязвлении Дьелафуа, в дне пептической язвы, при варикозном расширении вен пищевода и др.). Осложнений при использовании данного метода не описано, однако прицельное наложение клипсы требует не только определенного навыка, но и не всегда бывает возможным из-за отсутствия четкой визуализации сосуда.

Клипирование выполняют с помощью клипаппликатора HX-5 ZR-1 фирмы «Олимпас» и металлических скобок MD-59 (для мягких и эластичных тканей) и MD-850 (для плотных Ригидных тканей) (рис. 6.10).

Обоснование применения NO-терапии при кровотечении

Как показали наши исследования (см. главу 4), оксид азота способствует остановке дипедезного кровотечения за счет образования пласта из тромбоцитов на поверхности язвенного дефекта. В связи с этим мы рекомендуем применять оксид азота при кровотечении Forrest lb, а также для профилактики кровотечения при язве Forrest II с. Кроме того,

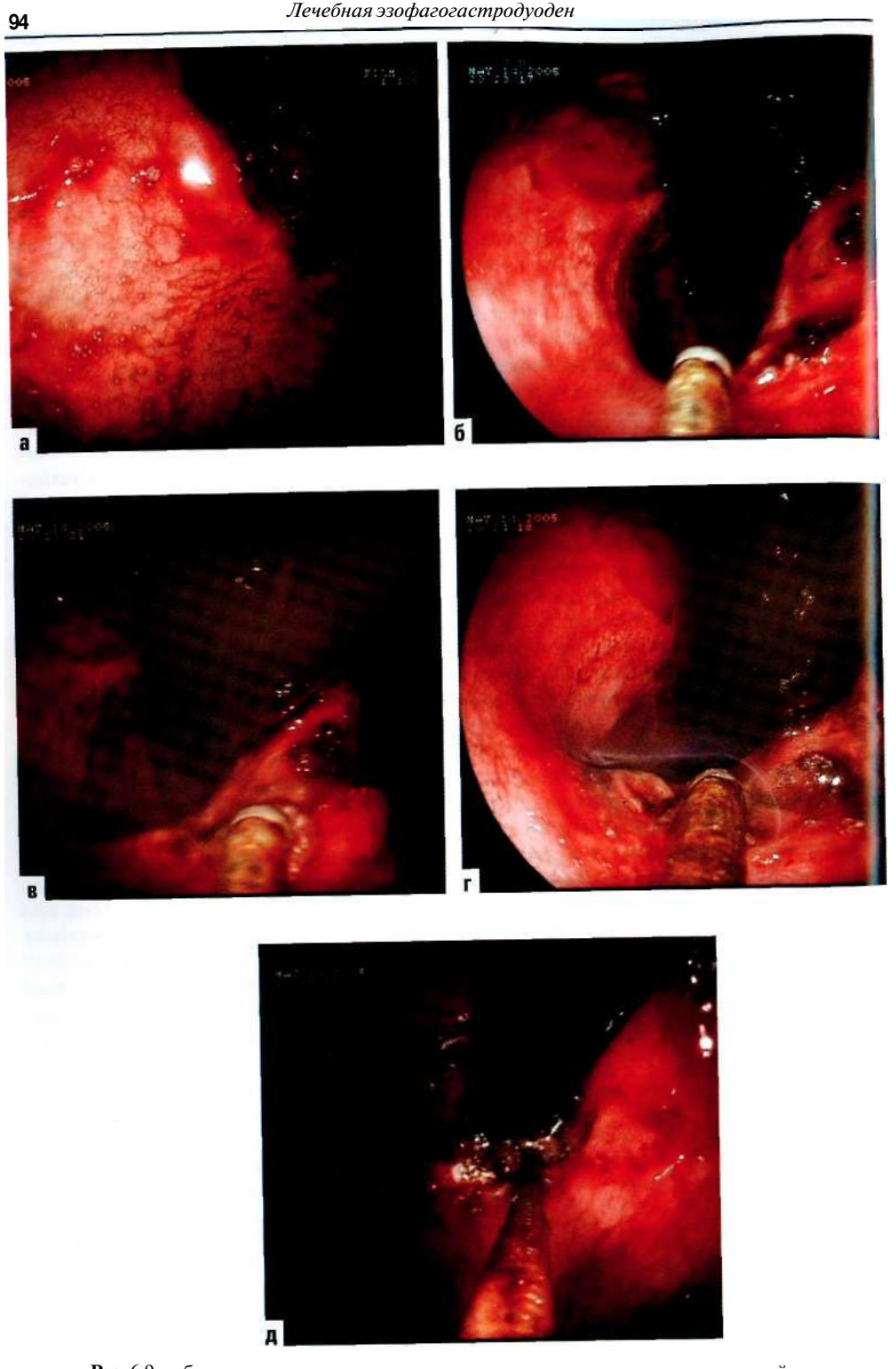


Рис. 6.9. а, б, в, г, д — остановка кровотечения с помощью радиоволнового воздействия

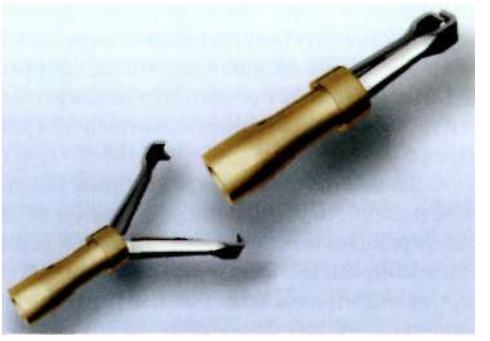


Рис. **6.10.** Устройство для наложения клипс

можно сочетать инъекционный эндоскопический гемостаз с последующим проведением NO-терапии для скорейшего заживления язв.

У пациентов после инъекционного гемостаза производили обработку язвы оксидом азота от аппарата «Плазон» на минимальном режиме в течение 1—2 мин. Язвы на фоне NO-терапии эпителизировались быстрее с образованием нежного рубца. Таким образом, введение экзогенного оксида азота являлось профилактикой рецидива кровотечения и ускоряло сроки эпителизации язв.

Остановка кровотечения в зависимости от источника кровотечения

Консервативные методы гемостаза у больных с портальной гипертензией

Основные задачи лечения:

- Остановка кровотечения.
- Восполнение кровопотери.
- Предотвращение печеночной недостаточности.

Начинать лечение следует с консервативных мероприятий, а именно с установки зонда Блейкмора в пищеводе на срок до 48—72 час, периодически распуская баллоны (через каждые 8—12 час). Это лечение проводится на фоне переливания крови, плазмы, кровезаменителей, 5% раствора эпсилон-аминокапроновой кислоты (внутривенно 100—200 мл).

Для снижения давления в системе воротной вены применяют питуитрин внутривенно: 15—20 ЕД питуитрина на 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 20 мин. Через 30 мин повторно вводят внутривенно 5—10 ЕД питуитрина на 20 мл 5% раствора глюкозы.

Основной целью применяемых в настоящее время методов медикаментозного лечения является стремление снизить портальное давление и таким образом уменьшить кровоток по желудочно-пищеводным коллатералям. Этого можно добиться несколькими путями: во-первых, применяя вазоконстрикторы, которые уменьшают объем кровотока по коллатералям; во-вторых, используя вазодилататоры, которые снижают периферическое сопротивление; в-третьих, используя комбинацию препаратов двух первых групп.

Одним из первых препаратов, применяемых в лечении портальной гипертензии и ее осложнений, был вазопрессин (антидиуретический гормон), обладающий мощным вазоконстрикторным действием. Первое успешное применение препарата началось с середины 1970-х гг., однако у 32—65% больных сразу были отмечены побочные эффекты вазопрессина, которые проявлялись повышением периферического сосудистого сопротивления, уменьшением сердечного выброса, урежением сердечного ритма и ухудшением кровоснабжения сердечной мышцы. В итоге непосредственно от осложнений, связанных с применением вазопрессина, умирают около 4% больных. Улучшение результатов лечения больных препаратами данной группы связано с внедрением в клиническую практику глипрессина (терлипрессина). Препарат является синтетическим аналогом вазопрессина, од-

нако он не усиливает фибринолиз и имеет более продолжительный период полувыведения, что делает ненужным его постоянную внутривенную инфузию. Крайне важным с точки зрения фармакокинетики препарата является то, что медленная трансформация глипрессина в вазопрессин в тканях позволяет создать его высокую местную тканевую концентрацию при сохранении низкой концентрации в центральном кровотоке, существенно снижая его системный эффект.

Другим препаратом «гормонального гемостаза», с которым многие исследователи в настоящее время связывают возможность улучшения результатов лечения больных с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, является соматостатин, вернее, его синтетические аналоги (стиламин, сандостатин). McKee и соавт. (1985) доказали, что внутривенное введение данных препаратов вызывает спазм артериол во внутренних органах, что ведет к стойкому снижению давления в воротной вене и объема кровотока по непарной вене. К другим положительным эффектам данного препарата относится мощное подавление им секреции соляной кислоты с повышением внутрижелудочного pH до 4,0-5,0, что препятствует растворению сгустка и тем самым способствует улучшению гемостаза. Наконец, соматостатин действует на моторику желудочно-кишечного тракта, включая пищевод, повышая давление в нижнем пищеводном сфинктере, что способствует снижению тока крови через варикозно расширенные вены пищевода.

Большинство клинических испытаний сандостатина доказало его эффективность в профилактике повторных кровотечений у 64-90% больных. Применение препарата снижает рецидивы кровотечения до 30%. Причем эффективность использования сандостатина повышается при его комбинированном применении с эндоскопическими способами гемостаза, что позволяет снизить частоту повторных кровотечений на 13% по сравнению с группой больных, которым выполняли только эндоскопический гемостаз.

Эндоскопический гемостаз у больных с портальной гипертензией

Среди эндоскопических методов остановки кровотечения и профилактики его рецидива наиболее широко применяют эндоскопическое склерозирование и эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода.

Эндоскопическое склерозирование варикозно расширенных вен пищевода

В 1939 г. C.Crawfbord и P.Freckner впервые сообщили об успешном лечении кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода посредством пункции вены длинной иглой, проведенной через ригидный эндоскоп. Паравазальный способ склерозирования предложил E.Wodak в 1956 г. В настоящее время признанными лидерами в этой области являются K.J.Paquet, J.Terblanche и D.Westaby, которые в 1972—1973 г.г. представили большой клинический материал с хорошими результатами склерозирования варикозно расширенных вен пищевода. Они выполняли остановку кровотечения через ригидный эзофагоскоп, и им удалось добиться остановки кровотечения у 92% пациентов при летальности 18-19%. Хорошие результаты и внедрение в клиническую практику гибких эндоскопов способствовали быстрому распространению этой методики лечения во всем мире.

В последние годы склеротерапия варикозно расширенных вен пищевода широко распространилась. Она проводится при острых кровотечениях (неотложная склеротерапия). в периоде, когда нет кровотечения (элективное склерозирование), или профилактически, для предупреждения кровотечения.

Выполнение эндоскопического склерозирования варикозно расширенных вен пищевода предусматривает введение склерозирующего агента с помощью иглы-инъектора, проведенной через биопсийный канал эндоскопа.

Существует два способа введения склерозанта:

интравазальный — тромбагент вводится непосредственно в просвет вены. Действие склерозанта основано на ожоге эндотелия и формировании внутрисосудистого

тромба, утолщении интимы вследствие воспалительной реакции с последующим развитием соединительной ткани на месте варикозного узла;

паравазальный — склерозирующее вещество вводится в подслизистый слой. Паравазальное введение склерозанта вызывает отек и сдавление варикозных узлов, а развившийся вслед за этим воспалительный процесс приводит к полной замене подслизистого слоя соединительной тканью.

Для интравазального тромбирования чаще используют 10—15 мл 1—3% раствора тромбовара (Франция), действующим началом которого является тетрадецилсульфат натрия. Склерозирующее действие этого препарата основано на ожоге эндотелия вен и образовании тромба в варикозном узле в ответ на воспаление эндотелия вены. Обычно 1 мл тромбовара достаточно для склерозирования вены на протяжении 1 — 1,5 см.

Для паравазального подслизистого обкалывания варикозно расширенных вен пищевода используют 20—30 мл 0,5—1% раствора этоксисклерола (Германия). При паравазальном обкалывании решающая роль принадлежит созданию инфильтрата вокруг вены и сдавлению варикозного узла. Фактор слипания интимы и образования фиброзного рубца включается через 7-10 дней.

По мнению K.J.Paquet (1982, 1988), склерозирующий эффект зависит скорее от концентрации и количества, чем от вида склерозанта. Часто инъекция небольшого количества склерозанта вызывает остановку кровотечения. Однако этот эффект нестоек и чреват рецидивом кровотечения. Введение же большого количества склерозанта приводит к быстрой и стойкой облитерации, но увеличивает количество осложнений.

За 30 мин до исследования больному вводят подкожно 1 мл 2% промедола и 1,0 метацина, а внутримышечно — 2,0 реланиума.

Во время склерозирования проводится инфузионная терапия с лекарственным снижением портального давления. С этой целью используют препараты нитроглицерина (натрия нитропруссид, 1% раствор нитроглицерина, разведенного в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида).

После орошения глотки 10% раствором лидокаина проводят прибор в пищевод и осматривают его без инсуфляции воздуха, чтобы правильно оценить напряженность и размер варикозных вен.

Склерозирование начинают с кардиоэзофагального перехода и продолжают выше в шахматном порядке по спирали. Создаваемый инфильтрат распространяется вниз на кардию, и доступными для визуального осмотра становятся только вышележащие отделы пищевода.

Методика интравазального склерозирования

Слизистую оболочку пищевода над варикозной веной в месте тромбирования предварительно орошают 96% спиртом, а иглу-катетер заполняют стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Под контролем зрения пунктируют вену на 0,5 см ниже источника кровотечения. Иглу вводят под углом 45°. Если игла находится в просвете сосуда, катетер Сразу же заполняется кровью. Вводят 3-4 мл склерозирующего препарата и иглу извлекают. •«тем вену пунктируют выше места кровотечения, на 2 см выше места первой инъекции И вводят в нее такое же количество препарата. После этого убирают иглу, и участок вены Прижимают концом эндоскопа, чтобы предупредить распространение препарата по анастомозам в верхнюю полую вену. Следует тромбировать не более 2-3 венозных стволов из-за опасности кровотечения из ниже расположенных варикозно расширенных вен вследствие Рекрытия основных путей оттока по венам подслизистого слоя пищевода.

Методика паравазального склерозирования

При паравазальном склерозировании используют инъекционную иглу. Обкалывание "Эрикозно расширенных вен производят после обработки слизистой оболочки пищевода о спиртом. Во время каждой инъекции вводят по 1-2 мл 0,5% раствора этоксисклерола Подслизистую оболочку с обеих сторон от вен. Обкалывание производят по часовой елке, начиная с дистальных отделов пищевода, поднимаясь к его средней трети. Во вре-

мя первого сеанса производят 20—30 подслизистых инъекций. При паравазальном склерозировании обычно не возникает необходимости во внутривенном введении препаратом нитроглицерина. Подтекание крови из мест вкола иглы легко останавливается орошением слизистой оболочки хлорэтилом.

Ведение больного после склерозирования

После эндоскопического склерозирования в течение 5—7 дней больные получают антибактериальные препараты. Через 7—10 дней всем пациентам выполняют контрольную эзофагоскопию. Если во время эндоскопического исследования отсутствуют некротические изменения слизистой оболочки пищевода, выполняют второй сеанс склерозирования. В дальнейшем больным выполняют контрольные эзофагоскопии через 1, 4, 6, 12, 24, }(-, и 48 месяцев. Критериями прекращения лечения служат снижение степени выраженное i и варикозного расширения вен и исчезновение стигматов угрозы рецидива кровотечения.

В зависимости от выраженности варикозного расширения вен, чтобы получить хороший склерозирующий эффект, требуется от 2 до 6 сеансов склерозирования.

При выборе способа склерозирования учитывают степень и локализацию варикои. При варикозном расширении вен пищевода 3-й степени более целесообразно использовать интраваза льную методику. При варикозном расширении вен кардиального отдела желудка и при 1—2-й степени варикозного расширения вен пищевода оправданно применение паравазального обкалывания.

Эндоскопическое склерозирование противопоказано больным, находящимся в состоянии печеночной комы, а также при нарушениях свертывающей системы крови.

Осложнения интравазального склерозирования

Осложнения при интравазальном тромбировании можно разделить на общие и местные.

К местным осложнениям относятся изъязвления слизистой оболочки пищевода с рецидивом кровотечения, тромбофлебит вен с возможным некрозом стенки пищевода, дисфагия, стеноз и перфорация пищевода.

К общим осложнениям следует отнести температурную реакцию, боли за грудиной, тромбо-геморрагический синдром, легочные осложнения.

Осложнения паравазального склерозирования

Более чем у половины больных наблюдаются дисфагия, загрудинные боли, субфебрильная температура. Все эти явления проходят в течение нескольких дней.

В 30-40% случаев возникают поверхностные некрозы слизистой оболочки, а в 3—10% случаев — глубокие язвы, которые могут стать источником кровотечения в ближайшем периоде после склерозирования.

При выявлении глубоких язв и обширных некрозов следует исключить прием пищи через рот, назначить антибиотикотерапию. Курс лечения — 7—10 дней.

Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода

В 1985 г. доктор C.Swain из Англии сообщил об успешно проведенном гемостазе в эксперименте на собаках с кровоточащими язвами с помощью лигирования сосудов резиновой петлей. Через год G.Stiegmann в Денвере применил лигирование на варикозных узлах пищевода. Однако прибор представлял собой устройство только с механизмом одиночного наложения лигатуры. С помощью этого устройства эндоскоп спускался по пищеводу и накладывалась одна резиновая лигатура. Затем эндоскоп вынимали, перезаряжали устройство, и повторялась вся последовательность мероприятий, пока не выполняли столько лигирований, сколько необходимо. Чтобы уменьшить время, необходимое для продвижения по пищеводу, требуется предварительное надевание патрубка. Патрубок облегчает повторяющиеся извлечения и новое введение эндоскопа. Чтобы патрубок позволял проходить эндоскопу с приспособлением через его канал, его диаметр должен быть достаточно

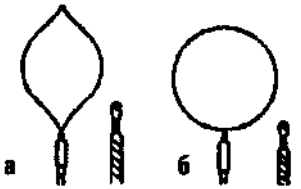


Рис. 6.11. Лигирующие устройства (а, б)

Рис. 6.11. Цитирующие устройства (а, б)

большим. Это вызывает не только дискомфорт у больного, но и отмечены многочисленные случаи перфорации пищевода, которые могут произойти при введении тубуса и за счет ущемления стенки пищевода в щели между наружным тубусом и эндоскопом.

В связи с недостатками однозарядных систем различные компании разрабатывали многозарядные устройства, исключающие использование патрубка и перезарядку. В 1995 г. на ежегодном съезде Американского колледжа гастроэнтерологов было представлено многозарядное устройство для эндоскопического лигирования варикозных вен пищевода, которое получило название «Шестистрел Свида».

Устройство Свида состоит из прозрачного цилиндра с надетыми на него 4, 6 или 10 латексными кольцами. Внутри цилиндра идет сбрасывающая лавсановая нить, которая проводится проводником через инструментальный канал эндоскопа и крепится к ручке. Для дополнительного промывания в ходе лигирования может быть использована специальная широкопросветная игла.

Для выполнения процедуры лигирования необходимы:

устройство для эндоскопического лигирования на 4, 6 или 10 колец (рис. 6.11 а, б);

эндоскоп с диаметром рабочей части от 9,5 до 11,5 см и инструментальным каналом не менее 2,8 см;

отсос, создающий разряжение до 1,5 атмосферы.

Подготовка устройства к работе занимает менее 90 сек и состоит из нескольких этапов:

В дистальный вход инструментального канала эндоскопа вставляют ручку устройства и переводят ее в положение двойного хода.

Через инструментальный канал проводят проводник.

За крючок проводника цепляют лавсановую нить и проводят ее через инструментальный канал.

Одевают цилиндр с кольцами на рабочий конец эндоскопа.

Нить фиксируют в прорези ручки, делают несколько поворотов в положении двойного хода до легкого натягивания лигатуры и переводят ручку в рабочее положение.

Методика лигирования

За 30 мин до исследования больному вводят подкожно промедол 2% 1,0 и метацин 1,0; внутримышечно — 2,0 реланиума.

После местной анестезии глотки 10% раствором лидокаина эндоскоп с насадкой проводят через глоточное кольцо. Сделать это немного сложнее, чем при обычной диагностической эзофагоскопии, так как, во-первых, трехсантиметровый пластмассовый цилиндр Делает дистальный конец эндоскопа ригидным. Во-вторых, ухудшается обзор, поэтому пеРед каждым сеансом лигирования необходимо выполнять диагностическую эзофагоскопию, во время которой уточняется топография варикозных стволов.

После введения эндоскопа приступают непосредственно к лигированию, которое начинает с кардии или области кардиоэзофагального перехода и продолжают выше в шахматном порядке по спирали. Не следует накладывать кольца в одной плоскости по окружности для профилактики явлений дисфагии и их соскальзывания в ближайшем периоде, а также формирования кольцевидных сужений в отдаленном периоде. Направление снизу вверх выбрано из-за Того, чтобы не травмировать ранее лигированные нижележащие вены. Кроме того, часто бы-^ет, что после наложения лигатурного кольца вышележащий варикозный ствол спадается.

Эндоскоп с приставкой подводят к выбранному варикозному узлу и отсосом засасывают его в цилиндр не менее чем на половину высоты (для профилактики соскальзывания кольца). После этого поворотом ручки от себя сбрасывают кольцо. Момент сбрасывания ощущается по ослаблению сопротивления нити определяется посинение лигированного узла.

Чтобы удалить дотированный узел из цилиндра, следует возобновить подачу воздуха и несколько извлечь эндоскоп. В этот момент становится видно лигатурное кольцо у основания варикозного узла. Если варикозный узел лигирован недостаточно, возможно наложение на него второй лигатуры. В зависимости от выраженности варикозного расширения вен можно использовать от 6 до 8 лигатур за сеанс.

Частота последующих сеансов лигирования определяется полнотой и «достаточностью» первого сеанса, а также возникновением новых стволов варикозных вен с течением времени.

При отсутствии осложнений контрольную эзофагоскопию выполняют через 1 мес после лигирования и определяют необходимость проведения дополнительных сеансов лигирования. Дополнительные сеансы лигирования можно проводить ежемесячно, вплоть до полной эрадикации вен. В дальнейшем эндоскопический контроль выполняют каждые 4—6 мес.

После лигирования назначается 1а стол и антисекреторная терапия в течение 2—3 недель до полного отторжения дотированных вен и эпителизации эрозий. Болевой синдром купируется обычно к 3—7-м суткам.

Показаниями для лигирования варикозно-расширенных вен пищевода являются:

- лечение острого кровотечения;
- профилактика первого кровотечения;
- профилактика рецидива кровотечения в остром и отдаленном периодах.

По данным литературы, у больных с продолжающимся кровотечением гемостаз успешен в 83% случаев, что сопоставимо с результатами склеротерапии. Однако при продолжающемся кровотечении вначале надо установить зонд Блейкмора на 4—6 часов, а затем при остановившемся кровотечении выполнять эндоскопическое лигирование.

У больных без кровотечения в анамнезе вопрос о необходимости вмешательства на венах встает при обнаружении эндоскопических признаков угрозы кровотечения. Этими признаками являются:

- варикозное расширение вен пищевода и желудка 3-й степени. Вены не спадаются при перистальтике и инсуфляции воздуха;
- явления эзофагита;
- синие и красные пятна васкулопатии.

Выбор метода воздействия на варикозные вены при остановленном кровотечении определяется функциональным состоянием печени, возрастом, сопутствующей соматической патологией, которые свидетельствуют о резервных возможностях организма, а также размером и локализацией варикозных стволов.

Размер варикозных узлов напрямую определяет возможность выполнения эндоскопического лигирования. Варикозно расширенные вены 1—2-й степени плохо аспирируются отсосом и ненадежно лигируются. При варикозном расширении вен пищевода 1—2-й степени следует отдать предпочтение эндоскопическому склерозированию. При варикозном расширении вен 3-й степени методом выбора является эндоскопическое лигирование.

Эндоскопическому лигированию доступны вены пищевода и кардии. Вены субкардиального отдела желудка лучше поддаются воздействию при паравазальном склерозировании. Цитированные варикозные узлы субкардии в ранние сроки (1—2 суток) подвергаются самопереваривании и отторгаются вследствие желудочной перистальтики. Дно язвы к этому сроку еще не успевает оформиться, и возникают профузные кровотечения, не корригируемые консервативной терапией. При выявлении варикозных узлов преимущественно в дне желудка следует отдать предпочтение гастротомии с прошиванием варикозных вен, так как лигирование в положении эндоскопа в ретрофлексии часто дает неудовлетворительные результаты.

Осложнения эндоскопического лигирования

Из осложнений общего плана следует отметить аллергическую реакцию на латекс, которая может проявляться как гипертермией, так и анафилактическим шоком.

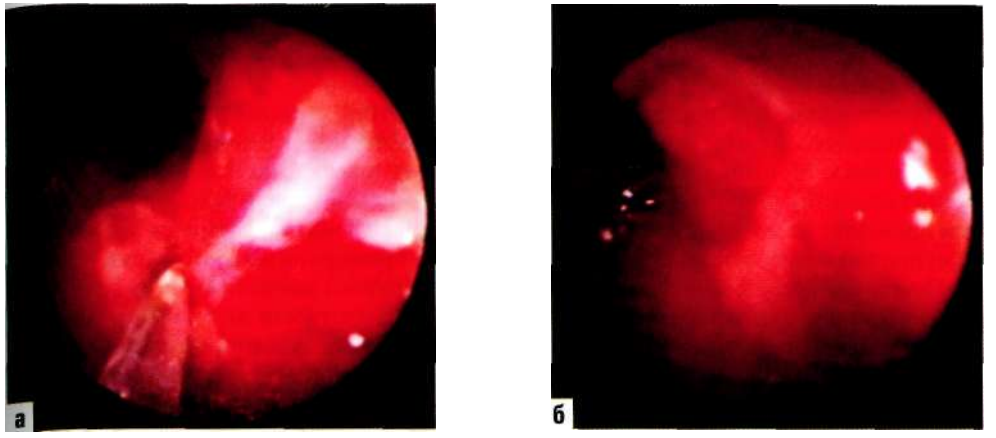


Рис. **6.12.** а, б — остановка кровотечения из острой язвы пищевода с помощью оксида азота

К местным осложнениям относятся:

- Появление триггерных болей и дисфагии в ранние сроки после лигирования, что связано с натяжением тканей и перекрытием просвета пищевода дотированными узлами.
- В сроки 7-14 дней, когда идет отторжение некротизированных узлов, возможно кровотечение из образовавшейся язвы.
- При использовании однозарядного устройства и наружного патрубка возможна перфорация пищевода за счет ущемления стенки органа.
- Образование фундальных варикозных узлов после сеанса лигирования.

Эндоскопический гемостаз у вольный с синдромом Маллори-Вейсса

У больных с кровотечением при синдроме Маллори-Вейсса для остановки кровотечения можно использовать термозонд, электрокоагуляцию, аргоноплазменную коагуляцию и радиоволновой гемостаз.

Эндоскопический гемостаз у больных с эрозивно-язвенным процессом

При кровотечении из множественных эрозий или острых язв пищевода, желудка или Двенадцатиперстной кишки наиболее эффективным является гемостаз с помощью NO-терапии. Инсуфляцию оксида азота выполняют в течение 1—2 мин на максимальном режиме (рис. 6.12 а, б).

При кровотечении из хронических язв пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки можно использовать инъекционный метод, аргоноплазменную коагуляцию и радиоволновой гемостаз.

При кровотечении из простого изъязвления Дьелафуа, телеангиоэктазий и т. д., когда необходимо получить мощный гемостатический эффект и чрезмерно не разрушать слизистую оболочку, рекомендуется использовать аргоноплазменную коагуляцию или радиоволновое воздействие на режиме «фульгурация».

Однако недостаточно остановить кровотечение. Необходимо решить вопрос о профилактике рецидива. Известно, что в условиях повышенной кислотности нарушается процесс тромбообразования. Уфимскими хирургами (Тимербулатов В.М., Хасанов А.Г. и др.) ˚ьш разработан в эксперименте и применен в клинической практике способ электровагодеструкции в хирургическом лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Было доказано, что при воздействии электрохирургическими аппаратами с рабочей частотой выше 1,76 МГц на ветви блуждающего нерва происходит деструкция его миелиновых волокон, при этом деструкция возникает на протяжении 10-12 мм от точки воздействия.

Мы решили применить эндоскопическую радиоволновую деструкцию для профилактики рецидива кровотечения у больных после достижения гемостаза с помощью радиоволнового воздействия.

На следующий день после эндоскопического гемостаза выполняли эндоскопическую радиоволновую вагодеструкцию после предварительного определения кислотности желудочного сока. Методика вагодеструкции следующая: шариковым электродом проводя] линию на слизистой по малой кривизне от привратника до кардии при мощности 2. Затем проводят еще две линии, отступив на 3 см от первой ближе к передней и задней стенкам, при той же мощности. Осложнений в процессе проведения вагодеструкции не было.

Повторное исследование кислотности желудочного сока выполняли через день после вагодеструкции. У всех больных отмечено снижение кислотности желудочного сока. Радиоволновая эндоскопическая ваготомия нейтрализовала желудочную секрецию у 96,2[г]с пациентов. Эффект сохраняется на протяжении двух лет и более у всех пациентов. Рецидивов кровотечения не было. При контрольной ЭГДС через 2, 4 и 6 мес рецидивов язвы не было. В желудке сохранялось гипоацидное состояние — pH = 5,0.

Эндоскопический гемостаз у больных с эпителиальными и неэпителиальными опухолями

У больных раком желудка для остановки кровотечения не следует использовать электрокоагуляцию, так как электрод «приваривается» к опухоли, и при отрыве струпа кровотечение усиливается. При остановке кровотечения из распадающейся карциномы желудка рекомендуется применять радиоволновой гемостаз на режиме «фульгурация» или «коагуляция-резание» 3,5—4,5 в зависимости от характера кровотечения.

При кровотечении из неэпителиальных злокачественных опухолей для эндоскопического гемостаза можно использовать, в зависимости от активности кровотечения, аргоноплазменную коагуляцию, радиоволновое воздействие и инсуфляцию оксида азота.

Лечение больных с кровотечением из доброкачественных эпителиальных опухолей, как правило, эндоскопическое: электроэксцизия или удаление полипа с помощью радиоволнового воздействия.

Выбор способа лечения доброкачественных неэпителиальных опухолей определяется исходя из данных эндоскопической ультрасонографии. Он зависит от глубины залегания опухоли, ее размеров и интенсивности кровотечения. В связи с этим применяют как эндоскопическое, так и хирургическое лечение.

В заключение следует отметить, что больные с желудочно-кишечными кровотечениями должны находиться в хирургическом стационаре или отделении реанимации. После остановки кровотечения показаны постельный режим, голод в течение 1—2 суток, а затем протертая холодная пища. При большой кровопотере — кровозамешающая и гемостатическая терапия. При выявленной язве желудка или двенадцатиперстной кишки назначают курс противоязвенной терапии, при обнаружении рака желудка больного готовят к операции.

Следует подчеркнуть, что ни один из методов эндоскопической остановки кровотечения не гарантирует от рецидива кровотечения даже в ближайшие часы после лечебного эндоскопического вмешательства. Среди многих причин, приводящих к возникновению повторного кровотечения, следует выделить в качестве основных действия таких факторов, как протеолитические ферменты поджелудочной железы и соляная кислота, которые поддерживают деструктивно-некротические процессы в зоне изъязвления и вызывают повышение фибринолитической активности в зоне поражения. В связи с этим целесообразно применять эндоскопическую ваготомию, которая позволяет надежно снизить желудочную секрецию при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Глава VII,
Лечение больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки во время эндоскопического исследования

Фармакотерапия болезней органов пищеварения

В феврале 2005 г. в Москве проходили V съезд научного общества гастроэнтерологов России и XXXII Научная сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии.

Под руководством председателя правления Научного общества гастроэнтерологов России, директора Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, профессора Л. Б.Лазебника были обсуждены и приняты стандарты «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с Helicobacter pylori».

Для лечения больных, страдающих различными кислотозависимыми заболеваниями, необходимы альтернативные варианты лечения, что обусловлено следующим:

- наличием возможной врожденной резистентности у части больных к тем или иным медикаментозным препаратам;
- появлением вторичной перекрестной или других видов резистентности к тем или иным препаратам, в том числе к препаратам, применяемым в антихеликобактерной практике;
- наличием возможной непереносимости конкретными больными тех или иных препаратов;
- отсутствием возможности лечения всех больных теми или иными препаратами в стационарах и по месту жительства больных (в том числе по финансовым соображениям). Учет вышеперечисленного позволяет врачу выбрать наиболее оптимальный вариант для лечения конкретных больных.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Лечение больных ГЭРБ в стадии обострения болезни целесообразно начинать одним из ингибиторов протонного насоса (омепразол, лаксопразол, пантопразол, рабепразол или эзомепразол) в терапевтических дозировках (соответственно 20 мг, 30 мг, 40 мг, 20 мг и 20-40 мг) 1-2 раза в сутки.

При наличии у больных клинических симптомов, кроме основных, чаще всего ассоциируемых с нарушением моторики и/или с гиперчувствительностью желудка к растяжению, атипичных (внепищеводных) симптомов целесообразно дополнительное лечение прокинетика-[м]И (домперидон или метоклопрамид) по 10 мг 3-4 раза в день.

Продолжительность «активного» медикаментозного лечения большей части больных [1] *ЭРБ в период обострения — 4—8 недель, при необходимости лечение должно быть продолжено.

J

Основные критерии окончания сроков «активного» лечения больных ГЭРБ — исчезновение симптомов и эндоскопических признаков диффузного эзофагита (отечности и гиперемии слизистой оболочки пищевода), заживление эрозий и пептических язв пищевода.

Язвенная болезнь, ассоциированная с Helicobacter pylori

Главная проблема в лечении больных язвенной болезнью — быстрое купирование обострения и уменьшение числа рецидивов заболевания. При лечении больных язвенной болезнью перед врачами ставится две задачи: подавление кислотно-пептической агрессии и повышение защитных возможностей слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. С открытием Helicobacter pylori к этим задачам добавилась третья — подавление хеликобактерной флоры. Именно последняя задача превратилась в ведущее направление противоязвенной терапии (Рысс Е.С. и соавт., 1998).

Слизистая оболочка желудка должна быть резистентна к постоянному воздействию соляной кислоты и пепсина. Это достигается хорошо известными цитопротекторными механизмами, реализующимися в норме: интенсивное клеточное обновление, высокий уровень васкуляризации, слизисто-бикарбонатный барьер, секреция защитных молекул (простагландины, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста — альфа). В последние годы установлен паракринный эффект миофибробластов, окружающих генеративную зону слизистой оболочки, осуществляемый синтезируемыми в них молекулами (фактор роста гепатоцитов, трансформирующий фактор роста — бета, фактор роста кератоцитов, молекулы APC, Tcf-4, Cdx-1, Cdx-2 — все они играют витальную роль в биологии стволовой эпителиальной клетки). Эпителиальные клетки, экскретирующие дериват тромбоцитарного роста — альфа и протеин-2, моделируют пул миофибробластов, сохраняя равновесие эпителиально-стромальных взаимоотношений в слизистой оболочке.

Слизистая оболочка гастродуоденальной зоны обладает исключительно высокой способностью восстанавливать целостность эпителиального пласта. Острый эрозивный дефект, укрытый пленкой из фибрина и слизисто-бикарбонатного геля, в условиях сохранности других протективных механизмов эпителизируется в течение 15—30 мин за счет «наползания» фовеолярного эпителия.

Хронизация повреждения включает новые механизмы резистентности слизистой оболочки: из стволовых клеток возникает особая клеточная линия с «язвенным фенотипом», имеющая собственный лектиновый профиль и способность к выработке EGF/урогастрона и трефойловых пептидов. Провизорным «механизмом» является формирование фибриново-слизистой пленки и зоны фибриноидного некроза, которые препятствуют протеолитическому воздействию агрессивной среды просвета желудка на глубокие слои его стенки.

Подобный вариант цито-гистопротекиии воспроизводят и фармакопрепараты, представляющие собой комплексные соли висмута, механизм действия которых в настоящее время значительно уточнен и расширен:

Взаимодействие с молекулами фибрина и даже детритом и создание защитной пленки, имитирующей слизисто-бикарбонатный гель.

- Инактивация продуктов перекисного окисления липидов (следствие «кислородно! о взрыва» в макрофагах), обеспечивающая подавление этих процессов на мембранах сохранившихся эпйтелиоиитов.

Включение в метаболизм H.pylori с повреждением бактериальной клетки.

- Активация политопных «серпантинных» рецепторов эпителиоцитов генеративной зоны, запускающих гуанизинтрифосфатазы (G-белки), которые посредством активации MAP-киназ (p44/p42) изменяют функционирование генома эпителиальной клетки, вызывая ее пролиферацию.

С целью уменьшения вероятности появления побочных эффектов и осложнений, а также уменьшения стоимости лечения больных предложены альтернативные варианты антихеликобактерной терапии первой линии, терапия второй линии (квадротерапии) и терапия третьей линии.

Варианты первой линии антинеликобактерной терапии

Первый вариант. Один из ингибиторов протонного насоса (омепразол, лаксопразол, пантопразол, рабепразол или эзомепразол) в стандартной дозировке и кларитромицин по 500 мг в сочетании с амоксициллином по 1000 мг или с метронидазолом по 400—500 мг (соответственно все препараты 2 раза в день) в течение не менее 7 дней.

Примечание. Оценка эффективности лечения больных и заживления язв неосложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки проводится по результатам контрольной ЭГДС на 8—9-й день от начала лечения больных; при отсутствии заживления язвы — продолжение лечения больных одним из ингибиторов протонного насоса в стандартной дозировке в течение еще 3 недель.

Второй вариант. Назначают препараты с цитопротективным действием, среди которых особое место занимает висмута трикалия дицитрат (международное непатентованное название препарата, который был знаком практическим врачам под названием «де-нол») по 240 мг в сочетании с амоксициллином по 1000 мг и кларитромицином по 250 мг (соответственно все препараты 2 раза в день) в течение 10 дней.

Примечание. 1) При отсутствии заживления язвы (по результатам контрольной ЭГДС на 11—12-й день) — продолжение лечения больных еще в течение 2,5 недели де-нол по 240 мг 2 раза в день. 2) При наличии (до лечения) у больных выраженных болей в эпигастральной и/или пилородуоденальной области целесообразно в эту терапию на первые 10 дней добавить ранитидин или фамотидин соответственно по 300 мг или 40 мг на ночь. 3) При больших язвах желудка или двенадцатиперстной кишки (1,5-2 см и более) вышеуказанная антихеликобактерная терапия проводится в течение 10 дней, с последующей терапией одним из базисных препаратов в течение 3 недель; после этого целесообразно проведение первой контрольной ЭГДС; при отсутствии заживления язвы лечение больных следует продолжить базисным препаратом еще в течение 4 недель.

Третий вариант. Один из ингибиторов протонного насоса в стандартной дозировке в сочетании с амоксициллином по 1000 мг и де-нол по 240 мг соответственно 2 раза в день в течение 10 дней.

Примечание. При отсутствии заживления язвы по результатам контрольной ЭГДС лечение продолжить ингибитором протонного насоса или де-нол еще в течение 3 недель.

Четвертый вариант. При лечении больных с большими язвами (более 2 см), а также с так называемыми «длительно незаживающими» язвами и/или с пенетрирующими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (независмо от размеров), при отказе больных от хирургического лечения целесообразно сразу же использовать квадротерапию (см. ниже) в течение 10 дней с последующим лечением больных еще в течение 3 недель де-нол по **240** мг 2 раза в день и ранитидином или фамотидином (соответственно по 300 мг или 40 мг на ночь) или одним из ингибиторов протонного насоса в стандартных дозировках вечером, ˚ДИн раз в день; при отсутствии заживления язвы по данным ЭГДС лечение продолжить ˚Ше в течение 4 недель.

Лншеликобактерная терапия второй линии (квадротерапии)

Проводится при отсутствии эрадикации Нр после лечения больных одним из представленных выше вариантов тройной терапии первой линии, а также в качестве терапии первой линии при лечении больных с «длительно незаживающими» язвами и/или с пенетриРУющими язвами:

один из ингибиторов протонного насоса в стандартной дозировке 2 раза в день, де-нол Но 120 мг 4 раза в день, метронидазол по 400-500 мг 3 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней.

Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

Для медикаментозного лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, целесообразно использовать в течение 4 недель ингибиторы протонного насоса в терапевтических дозировках 2 раза в день, мизопростол по 200 мг 4 раза в день или де-нол по 240 мг 2 раза в день.

При проведении эрадикационной терапии применяют схемы, аналогичные лечению язвенной болезни (см. выше).

Проведение эрадикационной терапии при наличии обсемененности Hp показано лишь больным, у которых в анамнезе была язвенная болезнь. Эрадикационная терапия не показана больным, у которых в анамнезе нет указания на язвенную болезнь, но которые принимали нестероидные противовоспалительные препараты до появления язвы.

Оксид азота и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Доказано, что как сама молекула NO, так и NOS играют существенную роль в функционировании желудочно-кишечного тракта и этиопатогенезе его заболеваний.

Выделены и клонированы три независимых гена, кодирующих конституциональные изоформы NOS — нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и стимулируемая или индуцируемая (iNOS). Каждая из них генерирует N0 с помощью обших и в то же время о i - личающихся механизмов.

Изменения продукции NO при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта можно условно разделить на три группы:

- дефицит NO, обусловленный конституционными формами NOS;
- дисрегуляция синтеза;
- избыток образования NO, обусловленный iNOS.

Конституционные формы NOS регулируются Ca^{2+} и связыванием кальмодулина, продуцируют NO в пикомолярных концентрациях и поддерживают физиологические и протективные функции. Генерация NO, связанная с iNOS, вырабатывается многими клетками организма, в том числе макрофагами и эпителием, в ответ на воздействие микроорганизмов, цитокинов и ряда других активирующих факторов. Экспрессия iNOS не связана с Ca^{2+}-зависимыми механизмами, продолжается длительно (часы, дни) (Nathan C, 1994). Они вырабатывают значительные (микромолярные) количества NO, обладающего в данном случае провоспалительным и повреждающим действием, причем эффект зависит от продуцируемого количества NO (Kubes P., 2000).

В соответствии с выполняемыми функциями отмечается распределение различных форм NOS в клетках разного типа.

Так, nNOS, осуществляющая ингибирующую неадренергическую нехолинергическую релаксацию гладких мышц, обнаруживается во всех отделах пищеварительной трубки, особенно в телах отростков миэнтеральных нервов (Saur D., 2000). Ответственная за вазодилатацию eNOS продуцируется эндотелиальными клетками артериальных и венозных сосудов, сосудов микроциркуляторного русла, а также гладкомышечными клетками пищеварительного тракта (Fischer H., 1999). iNOS, участвующая в процессах воспаления и канцерогенеза, присутствует также повсеместно, но больше всего ее в клетках воспаления, эпителии толстой кишки и миэнтеральных нейронах (Vannucchi M.-G., 2002).

Функциональной задачей NO, производимого iNOS, является релаксация гладких мышц. Этот эффект реализуется во взаимодействии с другими трансмиттерами, такими как вазоинтестинальный пептид **(ВИП),** АТФ и СО. **ВИП** обладает сходной ингибир\-ющей функцией на гладкие мышцы даже тогда, когда NO отсутствует (Dick J.M., 2002). Это свидетельствует о параллельных и «обходных» сигнальных путях релаксации. Причем эти взаимосвязи еще точно не установлены.

Предупреждение развития эзофагита при ГЭРБ во многом обеспечивается слюнными железами путем механического очищения и химической нейтрализации, защищающими слизистую оболочку пищевода от кислотного рефлюкса. Это происходит за счет эзофагослюнного рефлекса, опосредуемого **VII** и IX нервами и запускаемого NO.

В просвете пищевода имеются два источника NO: не- и энзиматический.

Нитриты, содержащиеся в пищевом комке, попадая в желудок, реагируют там с соляной кислотой с образованием NO, обладающего антипатогенным бактерицидным действием (Dighuizen R.S., 1996).

При рефлюксе из желудка в пищевод кислота, перемешиваясь с пищевыми массами, способствует образованию в пищеводе NO. Кроме того, сама слизистая оболочка пищевода содержит кислоточувствительную NOS индуцируемого подтипа (Casselbrant A., 2002).

С заглатываемой в просвет пищевода слюной заносятся защитные факторы — бикарбонаты, EGF, TGF и альфа PGE2. Эти вещества, откладываясь на эпителии, формируют pH-градиентный слой слизи — буфер, служащий барьером и способствующий поддержанию нейтрального pH (Sarosick J., 2000).

Следовательно, увеличение потребления нитритов, в том числе в виде препаратов-доноторов NO, может предотвратить развитие эзофагита при ГЭРБ. Фармакологическая блокада NO возбуждает перистальтические сокращения пищевода, повышает базальное давление нижнего пищеводного сфинктера, препятствуя его релаксации (Konturek J.W., **'1995).** Таким образом, дефицит NO может вызвать эзофагеальную дисфункцию, подтверждением чего является отсутствие энзиматической активности и иммунореактивность **nNOS** в нейронах нижнего пищеводного сфинктера при ахалазии пищевода (Mearin F, **1993).** У экспериментальных животных, лишенных гена nNOS, утрачена возможность релаксации сфинктера, вызванная глотанием (Sivarao D.V., 2001), ноу животных с отсутствием гена nNOS сфинктер функционирует нормально (Kim S.D., 1999).

Лечение ахалазии донаторами NO дает положительный эффект, хотя и не столь выраженный из-за невозможности обеспечить избирательное и адекватное высвобождение NO Воргане-мишени (Gelfond M., 1982). С целью потенцировать NO-цГМФ сигнальный путь **при** дисфункции пищевода попытались использовать ингибитор фосфодиэстеразы 5-готипа — силденафил (виагру), который снижает индуцируемые глотанием сокращения В дистальной части пищевода (Eherer A., 2002). Однако такая терапия была эффективна **лишь** у небольшого количества больных.

С целью лечения ахалазии нами предложен способ инсуффляции оксида азота от аппарата «Плазон» в нормальном режиме в течение 2 мин, 4—5 сеансов на курс лечения.

NO принадлежит важная роль в аккомодации проксимальных отделов желудка после Приема пищи (Tack J., 2002), что и послужило основанием для лечения нитратами функциональной диспепсии с дефектом фундальной аккомодации пищи (Kuiken S.D., 2002).

Дефицит NO eNOS, являясь фактором повреждения при ишемии, приводит к нарушению барьерной функции пищеварительного тракта.

Как известно, NO подавляет адгезию и активацию специфических гемопоэтических Клеток и тем самым препятствует сосудистому стазу (Kubes P., 1991). Ингибирующее влияние NO на лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие опосредуется через бета-интегрины, с одной стороны, и фосфофосфатазу А2, PAF, **LB4** — с другой. Подавление активности, адгезии и агрегации тромбоцитов реализуется посредством механизмов, зависимых т цСМФ-Р13-киназы и нитрования пероксинитритзависимого протеина (Low S., 2002). Ингибирующее влияние NO на функцию лейкоцитов и тромбоцитов имеет большое значение для повреждения вследствие реперфузии, развитию которой способствуют и агрегация, и взаимодействие лейкоцитов с сосудистым эндотелием (Panes Г, 1998). Экспериментально подтверждено, что количество эндогенного оксида азота в этом случае снижено И возмещение возможно с помощью экзогенных источников — донаторов NO. Дефицит NO повышает проницаемость слизистых оболочек, угнетая барьерную функцию. Протек- Тивная роль NO обеспечивается повышением кровотока, стабилизацией функции тучных Клеток и эпителия (Alican I., 1996).

Возможное защищающее действие донаторов NO при повреждении слизистой оболочки было предположено при язвенной болезни, токсических повреждениях нестероиднымп противовоспалительными препаратами или алкоголем. Исследования, проведенные S.Fiorucci (1999), A.Lanas (2000), продемонстрировали, что применение донаторов NO при длительном назначении нестероидных противовоспалительных препаратов защищает от изъязвлений, уменьшает степень повреждения слизистых оболочек и ускоряет репарацию.

Гиперпродукция NO iNOS имеет место при тех заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при которых преобладают повреждение или апоптоз эпителия, воспаление и иммунный ответ.

Доказано, что при послеоперационном илеусе резко повышается интестинальная продукция NO как ответ на хирургическую манипуляцию на кишечнике (Moojen T.M., 1999). Экспериментально подтверждено, что ингибиторы NOS предотвращают понижение сократительной активности кишечника после хирургического вмешательства (KalffJ.C, 2000).

Проканцерогенное действие NO обусловлено его воздействием на апоптоз, способностью повреждать ДНК и некоторые протеины.

Образующийся в результате метаболизма NO пероксинитрит стимулирует апоптоз посредством митохондриальной дисфункции и активации каспазы (Clemens M., 1999). Как и другие свободные радикалы, NO способен приводить к мутациям ДНК или реакциям нитрования и нитрозилирования белков, участвующих в ее восстановлении (Jaiswal M., 2001; Torok N.J., 2002). Повышенная активность iNOS обнаружена при аденомах и раке толстой кишки, гепатоцеллюлярной карциноме и холангиокарциноме (Ambs S., 1999; Jaiswal M., 2001).

Возрастает интерес к ингибиторам NOS как средству химиопрофилактики рака толстой кишки. При азоксиметан-индуцированной модели рака толстой кишки у крыс C.V.Rao и соавт. (2002) обнаружили уменьшение количества аберрантных крипт, которые претерпевали обратное развитие при применении ингибиторов iNOS — SC-51 и аминогуанидипа точно так же, как при использовании ингибиторов COX — сулиндака или целекоксиба.

В генезе гепатотоксичности и репарации печени принимают участие все изоформы NOS. В модели мышиного Т-клеточного повреждения конковалином А установлено, ч го iNOS ответственна за иммуноопосредованное повреждение печени, а также при гепатотоксичности, вызванной ацитаминофеном (Bourdi M., 2002; Jaeschke H., 2002). В то же время iNOS необходима для печеночной регенерации и выздоровления (Rai M.M., 1998).

Альтернативным путем метаболизма NO является превращение L-гидроксиаргинина в L-орнитин при активном участии фермента аргиназы. Последний, в свою очередь, служит субстратом орнитидиндекарбоксилазы, образующей полиамины (путресцин, спермидин, спермин). Их роль в иммунной защите достаточно велика. Полиамины ингибируют хемотаксис нейтрофилов, пролиферацию лимфоцитов, активируют ответ мононуклеаров. Можно предположить, что ингибиторы, подавляющие NOS и аргиназу одновременно, могут не привести к улучшению, и наоборот, селективные ингибиторы в сочетании с аргинином могут являться средством выбора при лечении неспецифического язвенного колита (Cross R.K., 2003).

В настоящее время уже существуют возможности усиления и подавления NO-сигнального пути. Повысить активность NO можно добавлением аргинина, применением активаторов NOS, донаторов NO, антиоксидантов или ингибиторов фосфодиэстеразы. Для подавления NO-сигнального пути могут быть применены ингибиторы как NOS, так и гуанилатциклазы.

Способы лечения через гастроскоп

Как показывают длительные клинические наблюдения, есть побочные эффекты при приеме Н2-блокаторов (циметидина, ранитидина, фамотидина, низатидина и роксатидина). Эти препараты способствуют повышению активности в плазме трансаминаз печени, внутрипеченочному холестазу, гепатиту, понижению аппетита, диспептическим явлениям. Воздействие их на центральную нервную систему проявляется головной болью, головокружением, депрессией, спутанностью сознания (у пожилых пациентов).

Со стороны органов кроветворения отмечаются лейкопения, тромбоцитопения, агралулоиитоз.

Н2-блокаторы проникают через плацентарный барьер и в материнское молоко, в связи с чем их нельзя назначать при беременности и кормлении грудью.

После отмены Н2-гистаминрецепторных блокаторов, особенно резкой, возможен «синдром рикошета» с кратковременным обострением заболевания, а при продолжительном применении — синдром «уклонения рецепторов», сопровождающийся снижением антисекреторного действия. В последние годы появились работы, содержащие сведения о развитии дистрофических изменений в обкладочных клетках при длительном приеме Н2-блокаторов.

Есть мнение, что омепразол нельзя принимать слишком долго. В экспериментах на крысах было установлено, что сверхвысокие дозы омепразола индуцируют у животных возникновение карциноидных опухолей. Хотя у людей таковых не описано, осторожность не кажется излишней (Рысс Е.С. и соавт., 1998).

Для эрадикации Нр со слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки применяют различные антибактериальные препараты (антибиотики, сульфаниламиды), причем часто в больших дозах. Действие этих препаратов на организм человека, в частности на слизистую оболочку пищеварительного тракта, неоднозначно. При подавлении патогенных микроорганизмов сказывается отрицательное влияние антибиотиков на нормальную функцию кишечника. Возможны осложнения в виде индивидуальной непереносимости антибактериальных препаратов. Наконец, у Нр может возникать резистентность к определенным антибиотикам в процессе эрадикационной терапии. Такая резистентность становится проблемой, когда она приобретает клиническое значение и когда распространенность резистентных штаммов в популяции высока.

Период с 1968 по 1975 г. характеризуется бурным развитием лечебной эндоскопии. Так, в 1968 г. японским обществом эндоскопистов была рассмотрена возможность прямых инъекций фармпрепаратов в желудочную стенку под контролем зрения во время гастроскопии. Первое сообщение в нашей стране о местном лечении хронических гастродуоденальных язв сделал Ю.В.Васильев в 1975 г.

В дальнейшем были разработаны различные способы местного лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки во время эндоскопического исследования, к которым относятся регионарная лимфатическая антибиотико- и иммунотерапия, эндоскопическая ваготомия, озонотерапия, лазеротерапия, терапия оксидом азота.

Регионарная лимфатическая антибиотико- и иммунотерапия

Главным защитным механизмом слизистой оболочки является местная иммунная система, морфологический субстрат которой составляет лимфоидная ткань. В лимфоидной ткани желудка различают три группы образований, неразрывно связанных между собой: межэпителиальные лимфоциты (МЭЛ), лимфоциты и плазматические клетки, инфильтрирующие собственную пластинку слизистой оболочки, а также лимфатические узелки (фолликулы). Лимфатические узелки локализуются в базальной части слизистой оболочки. Они играют важную роль в местном иммунитете. В нормальной слизистой оболочке лимфатические узелки встречаются очень редко, их считают одним из признаков хронического гастрита.

В собственной пластинке слизистой оболочки желудка содержится почти 90% лимфоцитов — В-клеток и около 10% Т-клеток, а также всегда имеются плазматические клетки. В настоящее время очень большое внимание при изучении процессов физиологической и репаративной регенерации уделяют ассоциированной со слизистой и подслизистой оболочкой желудка лимфоидной ткани и особенно МЭЛ. Большинство МЭЛ являются Т-клетками, в отличие от лимфоцитов собственной пластинки слизистой и подслизистой оболочки, где преимущество составляют клетки В-популяции лимфоцитов. МЭЛ представляют собой активированные или трансформированные лимфоциты, более 1/2 которых являются бластными клетками и подвергаются митотическому делению (Аруин Л.И. и соавт.,

1990). Допускается участие МЭИ в регуляции регенераторных процессов в эпителии, причем многие авторы считают, что они стимулируют регенерацию (Аруин Л.И. и соавт., 1982).

Большее количество плазматических клеток (70-90%) синтезируют IgA, 12-16% — IgM, 2% - IgG.

Функция IgA чрезвычайно важна для обеспечения гомеостаза. IgA нейтрализует действие вирусов, ингибирует прилипание бактерий к эпителиальным клеткам, предотвращает абсорбцию пищевых и микробных антигенов. В то же время эти антитела при взаимодействии с антигеном не присоединяют комплемент.

IgM отвечает за мембраны клеток, обладает высокой агглютинирующей и бактерицидной активностью, является активатором системы комплемента.

IgG нейтрализует вирусы, бактерии, токсины. Транспорт его осуществляется путем пассивной диффузии, без участия секреторного комплемента.

Лишь единичные плазматические клетки синтезируют IgE и IgD. IgE участвует в реализации реакции гиперчувствительности немедленного типа, функция IgD остается неясной.

В ряде случаев, при истощении местных защитных способностей, центральные органы иммуногенеза производят IgG. Как считают многие авторы, последний может образовывать связь с антигенами и комплементом с дальнейшим развитием аутоиммунного воспаления и периваскулярного склероза сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. При этом в слизистой оболочке формируется узелковая лимфоидная гиперплазия, которая способствует компенсации иммунного дефекта в организме. В других же условиях поликлональная гипергаммаглобулинемия может также привести к развитию узелковой лимфоидной гиперплазии слизистой оболочки, что отражает реакцию иммунной системы организма на хронический антигенный стимул. Причем некоторые авторы отмечают, что лимфоидная инфильтрация в двенадцатиперстной кишке выражена в большей степени, чем в желудке, так как в желудке иммунная система слизистой оболочки в основном представлена диффузными элементами.

Ряд авторов (Бирг Н.А., 1991; Кириллов М.М. и соавт., 1998; Маев И.В. и соавт., 1998) высказывают предположение о том, что изменение местных иммунных механизмов приводит к появлению хронических, часто рецидивирующих язв желудка.

Система цитокинов регулирует все эффекторные функции иммунитета. При этом интерлейкин-1 является ведущим медиатором, который модулирует развитие воспаления и репарации (Микрюкова В.Я. и соавт., 1996). Последние экспериментальные данные свидетельствуют о том, что интерлейкин-1 оказывает противоязвенное действие, подавляя выработку соляной кислоты и пепсина.

Кроме иммунной регуляции, в репаративных процессах важную роль играют трофика тканей, эпителиально-мезенхимальные корреляции, системы мононуклеарных фагоцитов и клеток фибробластического ряда.

T.Miyake (1980) различает четыре стадии заживления язвы, выделение которых основано на сопоставлении эндоскопической и гистологической картин. 1-я — стадия начального заживления, для которой характерно наползание эпителия из краев язвы к центру; 2-я — стадия пролиферативного заживления выявляет регенерирующий эпителий, покрывающий одним слоем папилломатозные выступы; 3-я — стадия «палисадного» рубца; 4-я — стадия «булыжного» рубца.

Заживление язв считается полным только при формировании «булыжного» рубца, однако это заживление можно считать окончательным лишь в плане клиническом. Гистологически регенерацию слизистой оболочки полной назвать нельзя, так как не происходит восстановления структуры слизистой оболочки, адекватной тому отделу желудка, в котором имелось поражение.

По данным большинства авторов, при медикаментозном лечении сроки заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки колеблются в широких пределах — от 30 дней до 15 недель и более. Однако у 30-40% больных общепринятое лечение оказывается неэффективным, что обусловило выделение больных язвенной болезнью, устойчивых к консервативному лечению, в отдельную группу (Радбиль О.С, 1990).

Учитывая обилие корней лимфатической системы в стенке желудка (Жданов Д.А., 1952; M.Foldi, 1989), на основании проведенных нами экспериментальных исследований (Чернеховская Н.Е. и соавт, 1998, 2000) был разработан и внедрен в клиническую практику метод регионарной лимфатической терапии во время эндоскопического исследования с целью повышения активности местных процессов регенерации, особенно при лечении хронических, длительно незаживающих и часто рецидивирующих язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выбор метода введения связан с возможностью создания устойчивой терапевтической концентрации в течение 24 часов при разовой дозе введенного препарата.

В настоящее время существует единая точка зрения среди ведущих ученых разных стран мира: при лечении любого инфекционного процесса, к которому относится и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, необходимо сочетать антибиотикотерапию с иммуномодулирующей терапией. Применение иммуномодудяторов в комплексной терапии совместно с антимикробными препаратами существенно повышает эффективность проводимого лечения. В этом случае по возбудителю наносится двойной удар: антимикробный агент убивает или подавляет функциональную активность патогенного агента, а иммуномодулятор повышает функциональную активность иммунной системы, от которой в конечном итоге зависит элиминация возбудителя из макроорганизма.

Мы вводим лимфотропно антибиотик амоксициллин, относящийся к отряду аминопенициллинов и довольно часто применяющийся для лечения язвенной болезни желудка, ассоциированной с Hp. Амоксициллин вводим в разовой дозировке.

Для воздействия на процессы иммунологической защиты, а значит, и репаративной регенерации слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью мы используем полиоксидоний — иммуностимулятор и детоксикант.

Полиоксидоний — это отечественный препарат, являющийся полимерным физиологически активным соединением, обладающим выраженной иммунотропностью. Препарат синтезирован в Институте иммунологии МЗ РФ.

В опытах in vitro мишенями для полиоксидония являются клетки фагоцитарной системы — моноциты и нейтрофилы. С помощью метода проточной цитометрии доказано, что этот иммуномодулятор при 37°С взаимодействует практически со всеми клетками иммунной системы: лимфоцитами, нейтрофилами и моноцитами, но внутрь клетки проникает только в нейтрофилы и моноциты и практически не поступает в лимфоциты. Взаимодействие полиоксидония с нейтрофилами и моноцитами ведет к изменению их функциональной активности, проявляющемуся в усилении синтеза цитокинов и фагоцитоза.

Помимо иммуномодулирующего полиоксидоний обладает выраженным детоксицирующим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом. Совокупность этих свойств делает полиоксидоний незаменимым препаратом в комплексном лечении и профилактике острых и хронических инфекционных заболеваний бактериальной, грибковой и вирусной этиологии.

Курс лечения полиоксидонием включает 5 инъекций через день в дозе 0,006 г, предварительно иммуномодулятор разводят в 2 мл физиологического раствора. Во время ЭГДС антибиотик и полиоксидоний вводим лимфотропно, отступив на 0,5 см от края язвы (Рис. 7.1 а, б, в, г). Лечебные гастроскопии выполняют через день, всего от 4 до 6 на курс лечения на фоне традиционной противоязвенной терапии, исключив антибиотикотерапию.

До, в процессе и после заживления язв производили забор биоптатов слизистой оболочки желудка из краев язвы с целью поиска морфологических критериев целесообразности проведенной терапии. Биопсию брали у пациентов одной возрастной группы (35-50 лет), преимущественно мужского пола, с локализацией язв в кардиальном и пилорическом отделах желудка, размеры язв не превышали 2 см в диаметре.

Одним из важнейших факторов, свидетельствующих об интенсивности процессов регенерации, как физиологической, так и репаративной, является пролиферативная активность клеточных популяций. Успешное заживление язв желудка возможно только при активной пролиферации эпителия в так называемых «генеративных» или «стартовых» зонах (Логинов А.С. и соавт., 1993). «Генеративной» зоной слизистой оболочки желудка являют-

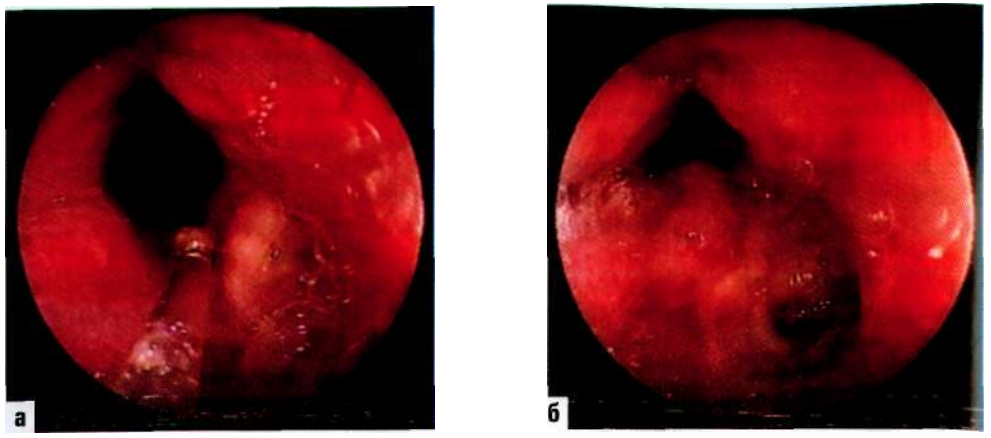


Рис. 7.1. Язва кардиоэзофагеального перехода: а — первый сеанс регионарной лимфатической терапии; б — язва кардиоэзофагального перехода во время второго сеанса лечения. Дно язвы стало менее глубоким, частично очистилось от фибрина

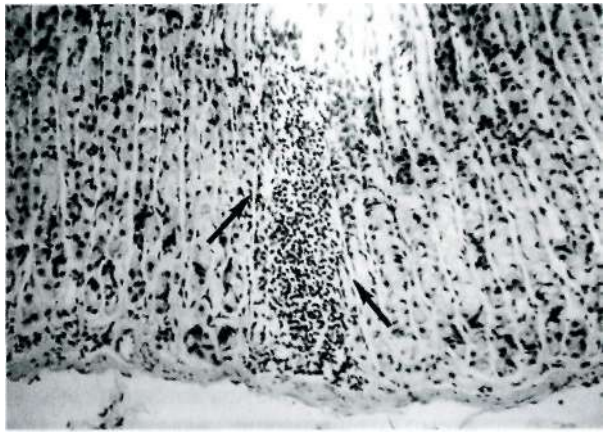


Рис. 7.2. Биоптат из язвы кардиального отдела желудка до лечения. Дно язвы обильно инфильтрировано нейтрофильными лейкоцитами. Редкие цепи МЭЛ. Окраска гематоксилином и эозином, х 112

ся дно и шейки желез, из которых происходит миграция клеток одновременно с их дифференциацией.

Обновление клеток в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки идет за счет клеток, расположенных выше основания крипт. Эти «стартовые клетки», в отличие от клеток ворсинок, обладают выраженной митотической активностью и, делясь, мигрируют внутри крипт, выталкиваясь вверх по их стенкам к устьям и далее, подвергаясь дифференцировке. вдоль ворсинок. По мере перемещения клеток к верхушке ворсинки слизистой оболочки изменяется их функция, снижается выработка поверхностного гликопротеида, ослабевает адгезия к базальной мембране и друг к другу. В конечном итоге клетки отделяются в просвет кишки. У человека обновление клеток происходит каждые 5–6 дней. В собственной пластинке слизистой оболочки между эпителиальными клетками в обилии обнаруживается лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой кишки. Лимфоциты, инфильтрирующие слизистую оболочку, в основном принадлежат к В-популяции клеток. От их пролиферативной активности во многом зависят постоянство внутренней среды, иммунная защита и регенерация тканей.

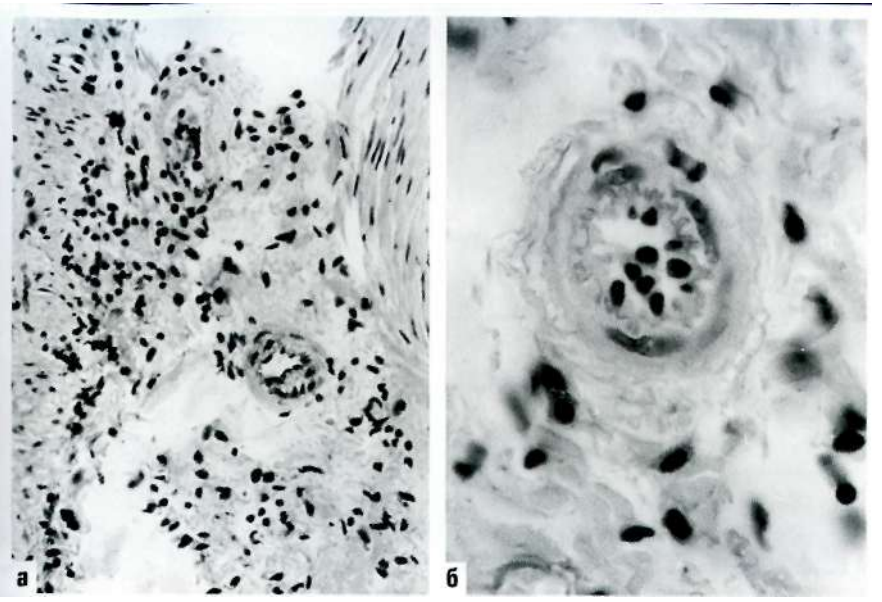


Рис. 7.3. Ьиотат из язвы кардиального отдела желудка до лечения. Отек собственной пластинки слизистой оболочки (а) и стенки сосуда (б) зоны язвы кардиального отдела желудка. Окраска гематоксилином и эозином, а — х 112, б — х 320

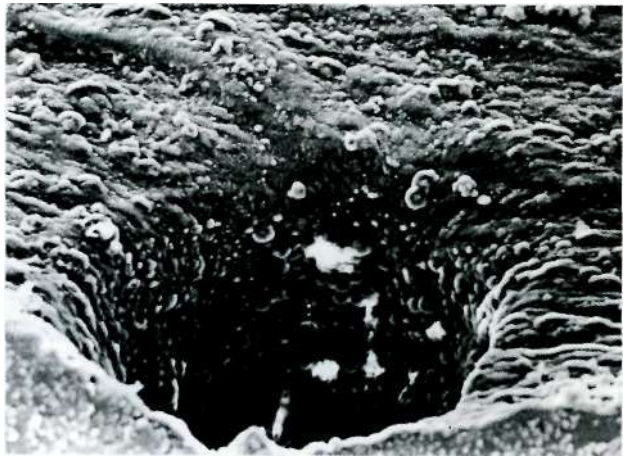


Рис.7.4. Кратер язвы кардиального отдела желудка на фоне измененного рельефа слизистой оболочки кардиального отдела желудка до лечения. СЭМНП, х 18

Изучение гистологических препаратов, полученных с помощью традиционных иммуногистохимических методов, позволило оценить пролиферативную активность эпителия и МЭЛ слизистой оболочки желудка **и** двенадцатиперстной кишки в зоне краев язвы до И после курса интрагастральной регионарной лимфатической терапии.

До лечения отмечены обильная инфильтрация дна язвы нейтрофильными лейкоцитами и редкие цепи МЭЛ (рис. 7.2), выраженный отек собственной пластинки слизистой оболочки и стенок сосудов (рис. 7.3 и 7.4).

После интрагастральной регионарной лимфатической терапии отмечена миграция "Ролиферирующих «стартовых» клеток краев язвы (рис. 7.5).

При язве луковицы двенадцатиперстной кишки (рис. 7.6) до лечения МЭЛ определяются в виде единичных образований в основании крипт (рис. 7.7 а), тогда как после полной

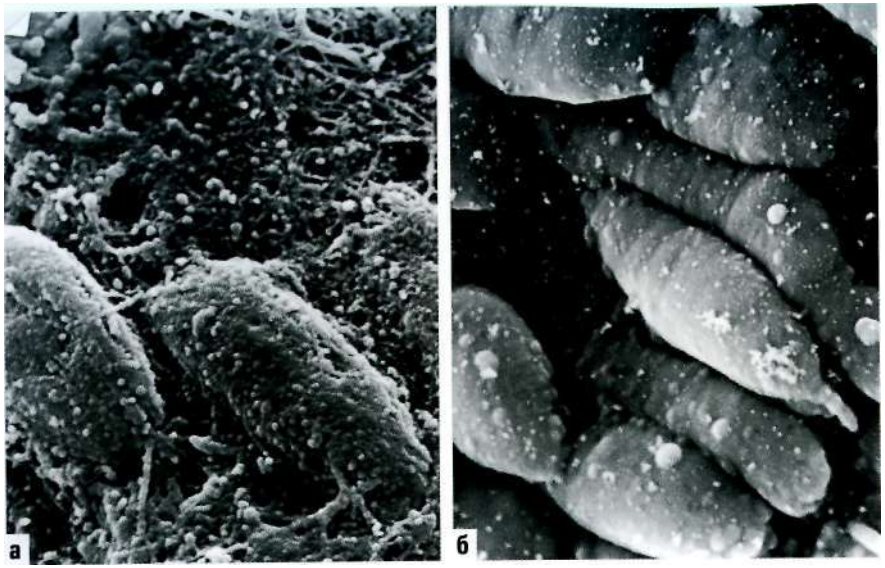


Рис. 7.5. Биоптат из язвы кардиального отдела желудка после лечения. Миграция пролиферирующих «стартовых» клеток краев язвы до (а) и после (б) интрагастральной иммуномодулирующей лимфатической терапии. СЭМНП, х 970

Рис. 7.6. Язва луковицы двенадцатиперстной кишки

эпителизации язвы (рис. 7.8) МЭИ образуют четкие цепи, направляющиеся к вершинам ворсинок (рис. **7.7** б).

На фоне интрадуоденального регионарного лимфатического введения лекарственных препаратов язвы зарубцевались у всех больных, причем процесс эпителизации происходил в два раза быстрее, чем у больных группы сравнения. Таким образом, антибиотик и полиоксидоний, оказывая противовоспалительное и иммуностимулирующее действия, способствуют и усилению регенераторных процессов в условиях патологии.

При язве пилорического отдела желудка (рис. 7.9) после ее эпителизации (рис. 7.Ю) МЭЛ образуют множественные цепи в зоне язвы (рис. 7.11).

Зная площадь одного эпителиоцита и площадь проанализированного участка ткани, отмеренного окуляр-микрометром, мы подсчитали общую площадь регенерирующего пласта эпителия, наползающего на поверхность дефекта. Учитывая объем биоптата, мы установили, что эта площадь составляет от 1 до 1,5 мм^2 в разных краях язвы (диаграмма 1).

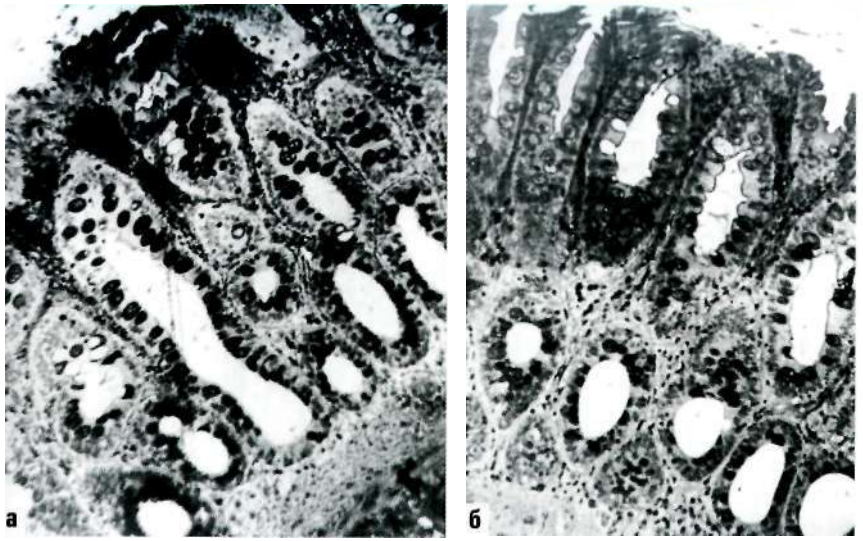


Рис. 7.7. Биоптат из края язвы луковицы двенадцатиперстной кишки до (а) и после (б) курса лимфатического введения полиоксидония. а — МЭЛ в виде единичных образований в основании крипт, б — МЭЛ образуют четкие цепи, направляющиеся к вершинам ворсинок. Полутонкий срез, окраска толуидиновым синим, х 142

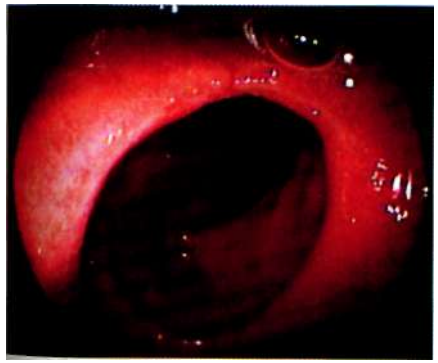


Рис. 7.8. Рубец на месте язвы луковицы двенадцатиперстной кишки

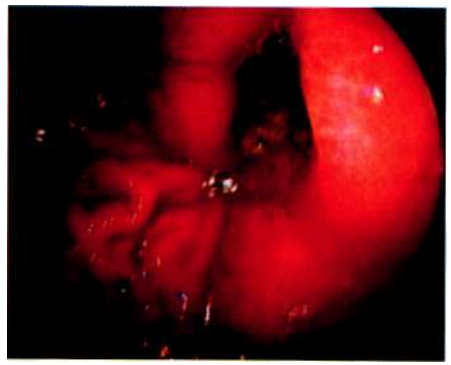
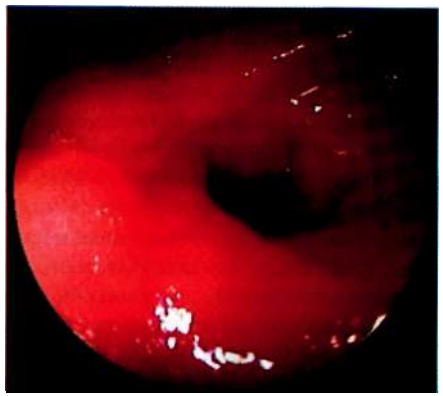


Рис. 7.9. Язва пилорического отдела желудка до лечения



°ис. 7.10. Рубец на месте язвы пилорического отдела желудка после регионарной лимфатической терапии

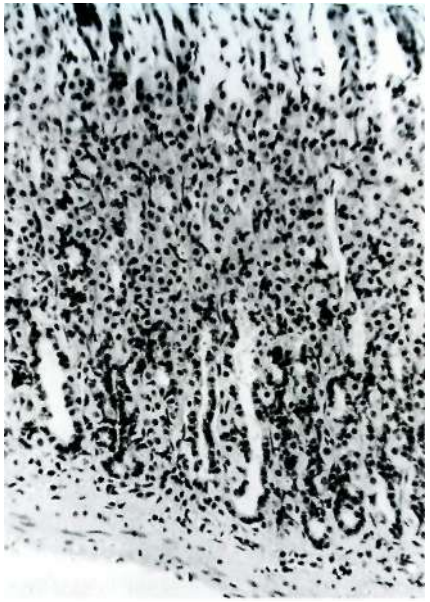


Рис. 7.11. Выраженные цепи МЭЛ зоны язвы в пилорическом отделе желудка больного язвенной болезнью после курса интрагастральной лимфатической иммуномодулируюшей терапии. Окраска гематоксилином и эозином,х 112

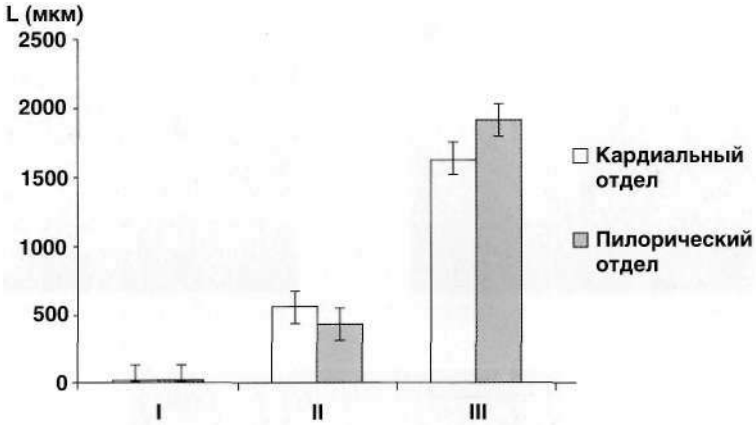


Диаграмма 1. Длина реэпитслизированной зоны слизистой оболочки желудка в зоне язвы у больны^ до и после интрагастральной регионарной лимфатической терапии: I — до лечения (край язвы без признаков пролиферации клеток принят за нулевую отметку); **II** — через 7 суток от начала лечения: **III** — через 14 суток от начала лечения

Как видно из диаграммы 1, через 7 суток от начала лечения пролиферативная активность клеток кардиального отдела желудка выше, чем пилорического, а через 14 суток положение меняется, и длина реэпителизированной зоны слизистой обширнее в пилорическом отделе желудка. Однако полного восстановления секреторного эпителия кардиального и пилорического отделов желудка не отмечено. Через 14 дней от начала лечения количество пролиферирующих клеток не нарастало, а несколько снизилось, до уровня 39,81 ±2,45 (ИМЯ эпителиоцитов), а количество митотически активных МЭЛ осталось прежним. Этот факт можно интерпретировать как стабилизацию популяции пролиферируюших клеток, упрочение

позиции контактного торможения клеток в силу закрытия пластом клеток язвенной поверхности. Контролем этого морфологического процесса служили данные, полученные во время гастродуоденоскопии. У всех больных отмечена полная эпителизация язв с образованием красного эпителиального рубца.

Кроме того, исследовали три основных класса иммуноглобулинов: IgG, IgA и IgM. Для изучения динамики изменений показателей гуморального иммунитета на фоне иммуностимуляции полиоксидонием применили иммуноферментный анализ (ИФА). В основе этого метода лежит использование антител, конъюгированных с ферментом.

В сравнении с группой доноров у пациентов до иммуностимуляции статистически достоверно ($p<0,05$) было обнаружено резкое повышение IgG до 17,41 г/л, снижение IgA до 1,2 г/л и IgM — до 0,37 г/л. После проведения курса лечения полиоксидонием у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки было отмечено снижение уровня IgG до 13,07 г/л, что близко к параметрам, полученным у доноров (12,1 г/л), повышение количества IgM до 1,1 г/л (норма — 1,5 г/л) и значительное увеличение IgA —до уровня 2,91 г/л (норма — 2,6 г/л). Таким образом, полиоксидоний как иммуностимулятор, с одной стороны, и детоксикант — с другой, стабилизировал равновесие классов иммуноглобулинов.

В заключение следует отметить, что комплексная интрагастральная регионарная лимфатическая антибиотико- и иммуномодулирующая терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки является эффективной, поскольку прямо воздействует на процессы репаративной регенерации эпителия слизистой оболочки. Весьма важно действие иммунных пептидов на МЭЛ, так как одной из версий генеза язвенной болезни можно считать аутоиммунные процессы, возникающие в ответ на длительный характер агрессии при данном виде патологии. Полиоксидоний, оказывая стимулирующее действие, способствует и усилению регенераторных процессов в условиях патологии.

Эндоскопическая ваготомия

В настоящее время известно, что в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки патогенетически обосновано снижение кислотности. Многочисленными исследованиями подтверждена необходимость применения Н2-блокаторов даже при продолжающемся кровотечении. Угнетение кислотопродукции создает благоприятные условия для формирования тромба и препятствует фибринолизу (Patchett S.E. и соавт., 1995).

Качественно новым способом лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленной в том числе гиперпродукцией соляной кислоты с нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка, является эндоскопическая ваготомия, разработанная и внедренная в клиническую практику Ю.М. Панцыревым и соавт. (1991).

Интрагастральное лимфотропное введение через эндоскоп химических веществ, избирательно разрушающих нервные сплетения, иннервирующие кислотопродуцирующую зону желудка, без выполнения полостной операции обосновали в эксперименте H.Schapiro и соавт. (1977), T.Tailor и S.Holt (1980), P.Dawer и соавт. (1982). Авторы доказали, что интрамуральное введение 50% раствора этилового спирта приводит к разрушению нервных сплетений желудка без грубых гистологических изменений в окружающих тканях.

В отношении действия спирта, введенного лимфотропно, имеется работа С.Л.Тимофеева, которая была опубликована в журнале «Русский врач» в 1908 г. Автор доказал, что незначительное введение алкоголя per os или в виде инъекции в стенку желудка через функционирующую фистулу увеличивает количество вытекающей лимфы из грудного протока в 5— 15 раз. До настоящего времени подобные эксперименты не повторялись. Результаты Данной работы указывают на выраженное действие спирта на лимфостимуляцию как в отдельном регионе (желудке), так и в общей системе лимфоциркуляции, что, в свою очередь, оказывает влияние на процессы иммунной защиты клеток, тканей и органов.

Лимфотропное введение этанола вызывает невролиз мейснеровского сплетения, осуществляющего парасимпатическую иннервацию зоны париетальных клеток, ответственных за продукцию соляной кислоты (рис. 7.12). Иннервация мышечного слоя при этом не

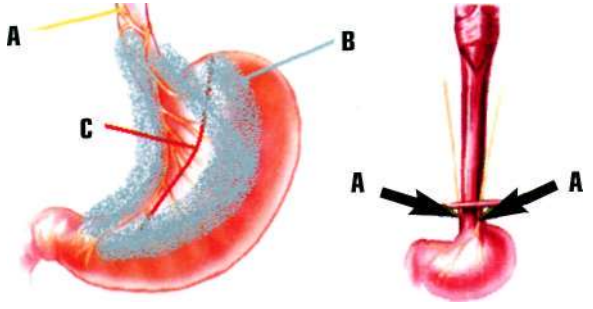


Рис. 7.12. Способы нейтрализации кислотопродукции (А — стволовая ваготомия; В — селективная проксимальная; С — эндоскопическая блокада)

страдает и моторно-эвакуаторная функция желудка не нарушается. В связи с этим мы рекомендуем включать эндоскопическую медикаментозную блокаду кислотопродуцирующей зоны желудка в комплексное лечение заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, сопровождающихся повышенной кислотопродукцией.

Показанием к эндоскопической ваготомии является язвенная болезнь с высокой кислотностью желудочного сока, профилактика стрессовых эрозий и язв у больных, получивших механическую или термическую травму, а также перенесших тяжелую операцию, осложнившуюся сепсисом.

Противопоказаниями к эндоскопической ваготомии являются крайне тяжелое состояние больного, когда невозможно выполнить даже диагностическую ЭГДС.

У пострадавших вследствие механической травмы, термических поражений или гнойно-септических осложнений на фоне стресса происходит централизация кровообращения с нарушением микроциркуляции в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. На этом фоне наступает активизация факторов агрессии по сравнению с факторами защиты слизистой оболочки, благодаря чему происходит повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с образованием острых изъязвлений. Как показали наши исследования (Чернеховская Н.Е. и соавт., 2003), у 35,2% пострадавших, получивших различные травмы, в желудке и двенадцатиперстной кишке образуются острые язвы и эрозии, причем на их образование влияют тяжесть и характер травмы, а также возраст больного.

Методика медикаментозной эндоскопической ваготомии. Во время ЭГДС через биопсийный канал эндоскопа проводят игольчатый инъектор, к дистальному концу которого присоединяют шприц с 50—100 мл 25—33% раствора этанола на 0,2% растворе новокаина. Иглу выводят из катетера на 0,5 см и ею прокалывают слизистую оболочку в области малой кривизны желудка, по передней и задней стенкам, от интермедиарной зоны до кардии. Раствор вводят в подслизистую оболочку (лимфотропно) из нескольких (4—5) точек (рис. 7.13). Все пациенты отмечают отсутствие каких-либо неприятных ощущений во время выполнения эндоскопической ваготомии.

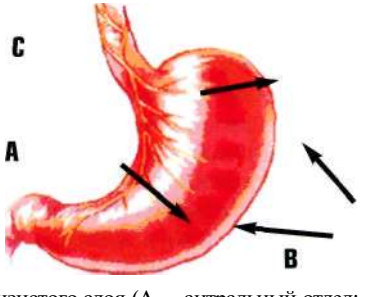


Рис. 7.13. Зоны инфильтрации подслизистого слоя (А — антральный отдел; В — тело; С — кардиальный отдел)

Рис. 7.14. Допплерограмма скорости кровотока в период от 1-х до 3-х суток от момента травмы

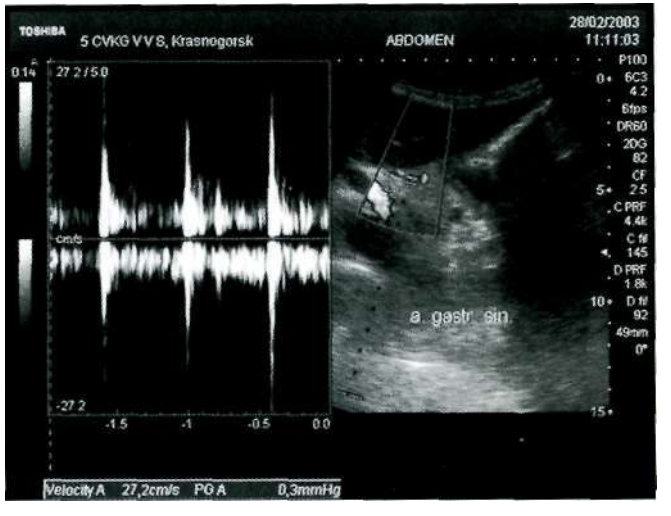


Рис. 7.15. Допплерограмма скорости кровотока в период от 3-х до 6-х суток от момента травмы

Изучение результатов эндоскопической ваготомии проводили на двух группах пострадавших, рандомизированных по полу, возрасту и характеру травмы. В 1-й группе проводили традиционную противоязвенную терапию, пострадавшим 2-й группы выполняли эндоскопическую ваготомию в первые сутки от момента поступления.

При УЗ-исследовании проводили допплеровское сканирование сосудов и изучали скорость кровотока в левой желудочной, печеночной и верхней брыжеечной артериях методом цветной визуализации кровотока. Скорость кровотока у 20 человек из группы сравнения, состоящей из практически здоровых добровольцев, составила: в левой желудочной [a]Ртерии 35,3+1,2 см/с; в печеночной — 37,5+1,1 см/с; в верхней брыжеечной — 36,3+1,2 см/с. Приняв за норму эти показатели, мы сравнили их с показателями скорости кровотока в исследуемых нами группах пострадавших на 1-3-и сутки (рис. 7.14) и 3-6-е сутки (рис. 7.15) от момента получения травмы.

Исследования кровотока показали его ускорение в 1—3-й сутки после получения травмы у всех пациентов. Применение Н2-блокаторов для нейтрализации кислотопродукции [в] 1-й группе пострадавших не оказало влияния на изменение скорости кровотока. Восста-

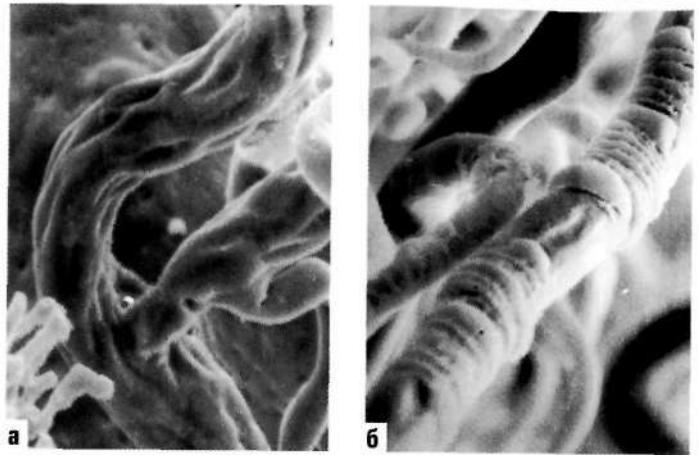


Рис. 7.16. Микроциркуляторное русло слизистой оболочки желудка у больных в состоянии шока (при поступлении) СЭМКП, х 140

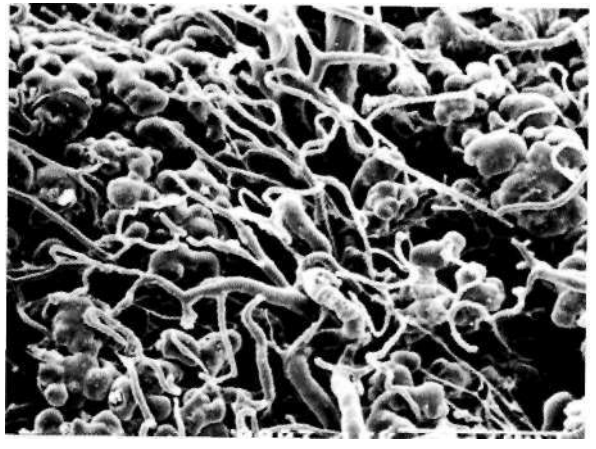


Рис. 7.17. Кровеносные микрососуды слизистой оболочки желудка у больных в состоянии шока (при поступлении) СЭМКП, х 110

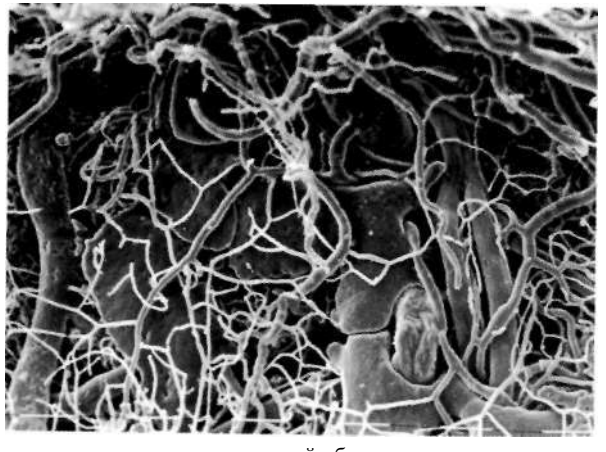


Рис. 7.18. Лимфатические микрососуды слизистой оболочки желудка после спирт-новокаиновой блокады кислотообразующей зоны желудка СЭМКП, х 80

новление скорости кровотока зависело от общих мероприятий по выведению пострадавших из состояния шока. Показатель скорости кровотока возвращался к норме на 10-е сутки от момента получения травмы.

Во 2-й группе пострадавших, где для нейтрализации кислотопродукции применяли медикаментозную спирт-новокаиновую блокаду, нормализация кровотока наступала в первые сутки.

По-видимому, усиление кровотока в первые часы и сутки от момента получения травмы связано с уменьшением числа функционирующих капилляров в микроциркуляторном русле, как ответ организма на повреждение. Данное обстоятельство подтверждалось при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки малой кривизны желудка, полученных при ЭГДС. При сравнении этих гистологических препаратов установлено, что количество функционирующих капилляров в слизистой оболочке желудка во 2-й группе значительно больше, чем в аналогичных препаратах 1-й группы пострадавших.

При сравнительном анализе данных скорости кровотока в артериях, кровоснабжающих печень, желудок и кишечник, отмечены практически одинаковые показатели у больных обеих групп. Данный факт объясняется одинаковой анатомо-физиологической значимостью артерий третьего порядка. Следует отметить, что при УЗ-исследовании методом допплеровской визуализации кровотока удалось определить местоположение и измерить скорость кровотока в печеночной, левой желудочной и верхней брыжеечной артериях. В ряде случаев, когда визуализировать левую желудочную артерию не представлялось возможным, на основании изменения скорости кровотока в верхней брыжеечной и печеночной артериях косвенно оценивали скорость кровотока в желудочных артериях. Установлены признаки ишемии слизистой оболочки желудка, подтвержденные при гистологическом исследовании биопсийного материала.

При изучении серии биопсийных препаратов слизистой оболочки желудка, полученных во время диагностической ЭГДС у больных с клиническими проявлениями шока, в момент поступления определялся выраженный спазм прекапиллярных артериол в месте отхождения от артериолы (рис. 7.16 а). Рельеф их стенки представлен четкими вдавлениями ядер эндотелиоцитов и гладких мышечных клеток (рис. 7.16 б).

Кроме того, нами обнаружены хорошо выраженные открытые артериовенулярные шунты, а также незначительно дилатированные посткапиллярные венулы (рис. 7.17).

При развитии шока, как правило, происходит нарушение капиллярной проницаемости либо за счет выраженного диапедеза эритроцитов, либо вследствие нарушения целостности кровеносных капилляров. По данным Я.Л.Караганова и соавт. (1981), такие изменения определялись в виде сосудистых «течей», причем в нашей работе обнаружено, что концентрация «течей» заметно больше в артериальном звене микроциркуляторного русла.

Таким образом, в момент шокогенных ситуаций в зоне слизистой оболочки желудка возникает выраженный спазм артериолярного звена системы микроциркуляции, который компенсируется открытием артериоло-венулярных шунтов, в связи с чем сброс крови в обход капилляров происходит в венулярный отдел микроциркуляторного русла. С функциональной точки зрения данный морфологический факт подтверждается исследованиями скорости кровотока в артериях, ответственных за кровоснабжение желудка. При возникновении препятствия кровотоку со стороны микрососудистого русла, сопровождающегося нарастанием признаков гипоксии, происходит компенсаторное усиление кровотока, что мы наблюдали у пострадавших в момент поступления с помощью цветной допплерографии.

Кроме идентификации кровеносных микрососудов возможно выявление и лимфатических сосудов, их трехмерной организации и микрорельефа. На изученных нами препаратах хорошо видно, что лимфатические микрососуды состоят из цепочек баллоноподобных Межклапанных сегментов. Основными рельефными образованиями лимфатических микрососудов являются отпечатки клапанов и ядерные экспрессии.

При исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка, взятых у больных после выполнения химической ваготомии, мы наблюдали значительную и продолжительную по времени (с 1 до 10 суток) дилатацию лимфатических микрососудов (рис. 7.18).

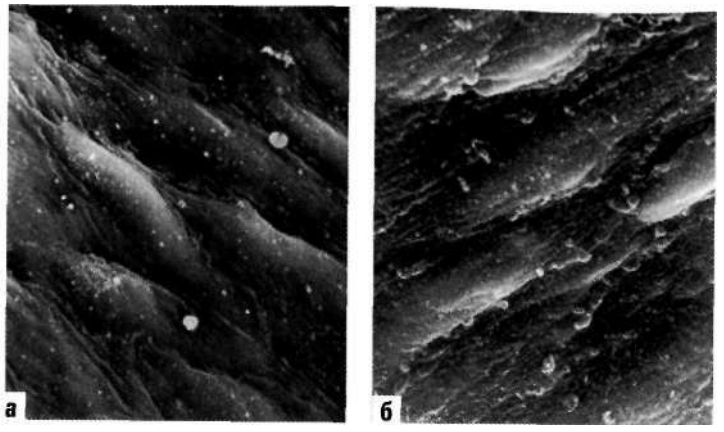


Рис. **7.19.** Рельеф слизистой оболочки желудка в области дна (а) и пилорического отдела желудка (б) больных в состоянии шока СЭМНП, х 42

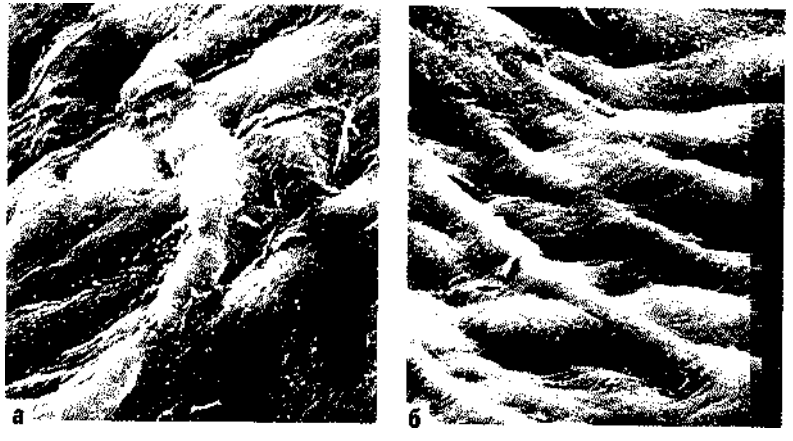


Рис. 7.20. Рельеф слизистой оболочки желудка в области дна (а) и пилорического отдела (б) на третьи сутки после блокады. СЭМНП, х 42

Отсутствовали спазмированные артериолы, не было нарушений проницаемости кровеносных капилляров. При аналогичных исследованиях в 1-й группе пострадавших мы не наблюдали подобного эффекта, а изменения, наблюдаемые в микрососудистом русле в период шока, приходили к норме постепенно (с 6-х до 14-х суток). Столь длительный период ишемии слизистой оболочки желудка достоверно повышал риск образования острых изъязвлений по сравнению с пострадавшими 2-й группы. Дилатация лимфатических образований слизистой оболочки желудка имеет выраженный компенсаторный характер, поскольку усиливает дренаж тканей, которые хотя бы и кратковременно, но находились в состоянии гипоксии. Наработанные метаболиты по лимфатическим микрососудам выводятся из слизистой оболочки желудка. Этот эффект был достигнут у пострадавших 2-й группы и отсутствовал у пациентов 1-й группы.

Мы поставили задачу изучить иммунокомпетентные клетки слизистой оболочки желудка в обеих группах пострадавших до и после лечения. Исследование лимфоидных элементов в различных отделах стенки желудка, по данным А.П.Чечулиной (1998), в препаратах биопсий слизистой оболочки, полученных у больных с различной патологией, показало, что плотность лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки плавно нарастает от кардиального отдела к пилорическому т. е. пилорический отдел наиболее насыщен иммунокомпетентными клетками. Для выявления лимфоидных элементов мы использовали как традиционные гистологические исследования, так и современный метод идентификации лимфоцитов — иммуногистохимию.

Изучение рельефа слизистой оболочки желудка у больных в состоянии шока показало, что слизистая выглядит бугристой, по всей вероятности, за счет сокращения гладких мышечных клеток собственной пластинки слизистой оболочки, что отображает условие шокогенной реакции (рис. 7.19 а, б).

На фоне применения Н2-блокаторов для профилактики и лечения острых изъязвлений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у пострадавших 1-й группы процесс восстановления рельефа происходил медленно, состояние слизистой становилось нормальным лишь на 14—20-е сутки.

При исследовании биоптатов, полученных после эндоскопической спирт-новокаиновой блокады малой кривизны желудка, у пострадавших 2-й группы на 3—5-е сутки видны изменения рельефа слизистой оболочки желудка (рис. 7.20) в виде сглаженности складок, причем более выраженных в биоптатах, взятых из пилорического отдела желудка.

В момент стрессовой ситуации в организме возрастает количество кортикостероидов, [что неблагоприятно сказывается на балансе иммунокомпетентных клеток (Дейл М.М. и Формен Дж.К., 1998). Резко возрастает субпопуляция Т-супрессоров, которые подавляют как общие, так и местные иммунные реакции.

Изучение гистологических препаратов, окрашенных моноклональными антителами типа PCNA и /CD 68/ /CD 4/ /CD 8/, у больных в состоянии стресса позволило оценить в количественном отношении пролиферативную активность основных популяций Т-клеток (хелперов и супрессоров), а также макрофагов (табл. 1).

Таблица I

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка в зависимости от характера лечения

Антитела	Пролиферативная активность лимфоцитов		
	При поступлении	После эндоскопической ваготомии	На фоне Н2-блокаторов
PCNA	3,41 + 0,76	4,67 ± 0,57	3,81 +0,61
CD 68	7,11 + 1,12	9,17+1,14	6,91 + 1,21
CD 4	1,17 + 0,11	3,01 + 0,43	2,21 +0,17
CD 8	4,97 ± 0,83	2,31 +0,27	4,01 +0,91

Как видно из табл. 1, у больных в состоянии шока имела место значительная супрессия иммунокомпетентных клеток, выражающаяся в угнетении местных иммунных реакций, следовательно, и в нарушении гомеостаза. Эти данные не противоречат исследованиям Т.Г. Журавлева и соавт. (1995), которые в условиях стресса определили выраженную иммуно-Депрессию, приводящую в конечном итоге в ходе хронического эксперимента к возникновению большого количества некрозов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Следует отметить, что в процессе применения Н2-блокаторов в 1-й группе пострадавших выявлена стойкая иммунодепрессия, которая сохранялась до 14—16-х суток от момента поступления, т. е. препараты данной группы существенно на нее не влияли.

После лимфотропного введения спирт-новокаиновой смеси мы наблюдали увеличение пролиферации лимфоцитов — 4,67+ 0,57, нарастание числа макрофагов, увеличение Тх в три раза при снижении Тс в два раза по сравнению с данными, полученными до лечения. При вычислении иммунорегуляторного индекса установлен высокий результат — 1,3. Таким образом, на фоне лимфотропной спирт-новокаиновой блокады отмечена потенция иммунокомпетентных клеток к стабилизации иммунных реакций.

При исследовании гистологических препаратов заметно обеднение слизистой оболочки желудка клетками лимфоидной ткани (рис. 7.21), которое наиболее выражено в пилорическом отделе желудка.

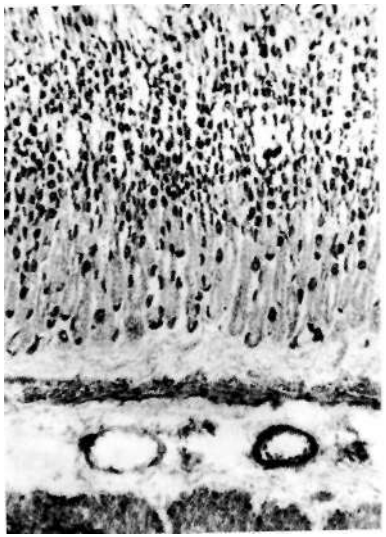


Рис. 7.21. Слизистая оболочка желудка в области дна у больного в состоянии шока при поступлении. Окраска гематоксилином и эозином, х 112

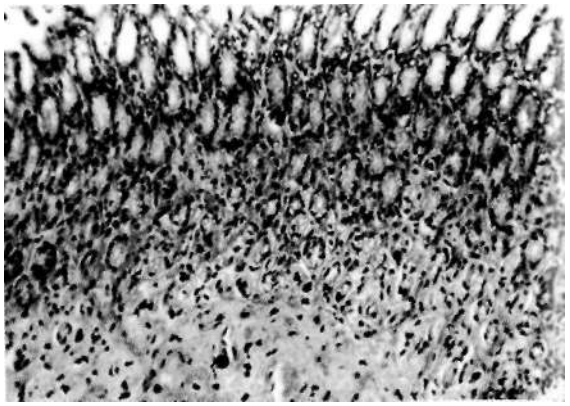


Рис. 7.22. Слизистая оболочка пилорического отдела желудка на третьи сутки после спирт-новокаиновой блокады. Окраска гематоксилином и эозином, х 112

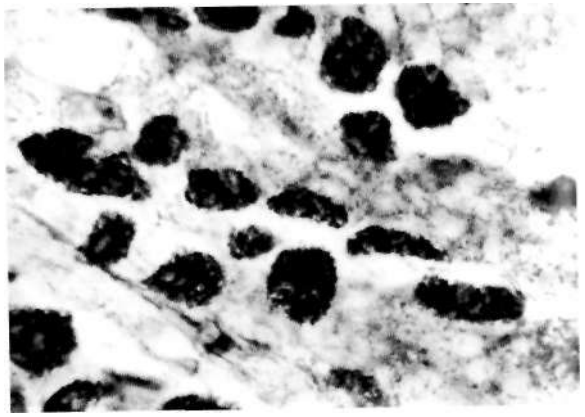


Рис. 7.23. Клетки лимфоидной ткани, маркированные МКА, х 320

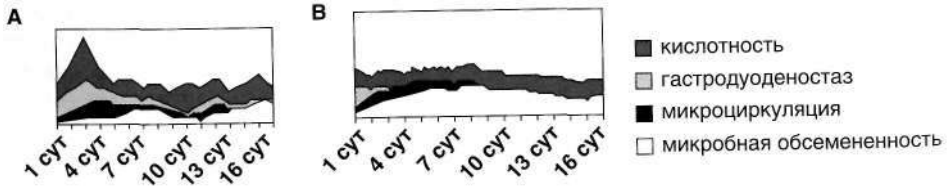


Рис. 7.24. Динамика изменений кислотности, гастродуоденостаза, обсемененное™ Нр и микроциркуляции: А - под действием Н2-блокаторов; В - после спирт-новокаиновой блокады кислотообразующей зоны желудка

После проведенного лечения обращало внимание увеличение цепей лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки желудка (рис. 7.22, 7.23).

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что на фоне лимфогенного воздействия спирта заметно снижается реакция иммунодепрессии, что в конечном итоге способствует более надежной защите слизистой оболочки желудка от окружающей среды у пострадавших 2-й группы по сравнению **с** пострадавшими 1-й группы.

При исследовании моторно-эвакуаторной функции желудка с помощью лучевых и эндоскопических методов диагностики выявлены явления гастродуоденостаза у большинства пострадавших в различные периоды от момента получения травмы.

Проведенные исследования показали, что нарушения моторно-эвакуаторной функции устраняются в процессе выведения больного из шока на 13—16-е сутки от момента получения травмы у пострадавших 1-й группы, на 1—3-й сутки — у пострадавших 2-й группы.

При проведении ультразвуковой оценки моторно-эвакуаторной функции желудка Tip mix составил в первые трое суток для 1-й группы пострадавших 64,6+12,7 мин, для 2-й группы — 38,4±8,9 мин (норма — 30,9+8,9 мин). Достоверно различалась амплитуда антральных сокращений: в 1-й группе она составила 37,4+7,5%, во 2-й группе — 46,9+5,1% (норма — 49,9±10%); частота сокращений в 1-й группе была 1,4+0,4/мин, во 2-й группе — 1,8±0,2/мин (норма — 2,9+0,7/мин); скорость распространения перистальтической волны в 1-й группе составила 1,6+0,3 мм/с, во 2-й группе — 2,0+0,2 мм/с (норма — 2,6+0,9 мм/с).

В сроки от 1 до 3 суток гиперхлоргидрия выявлена у всех пациентов обеих групп.

Мониторирование кислотности желудочного содержимого показало, что пики желудочной секреции приходятся на периоды 3-6-е и 10—12-е сутки от момента получения травмы. В эти периоды отмечаются пики, особенно ночной желудочной секреции, даже у пострадавших с выявленной нормо- и гипохлоргидрией на момент поступления.

У 1/3 пациентов 1-й группы нейтрализации кислотности желудочного содержимого удалось добиться индивидуальным подбором дозы препарата. Во 2-й группе после блокады кислотопродуцирующей зоны отмечена стойкая нейтрализация кислотопродукции, при этом суточное колебание pH не наблюдалось на протяжении одного месяца и более.

Нами установлено, что риск образования острых изъязвлений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки напрямую связан с изменениями pH желудочного содержимого, нарушением микроциркуляции в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, выраженностью гастродуоденостаза, микробной обсемененностью Helicobacter pylori (рис. 7.24).

В заключение следует отметить, что пострадавшие вследствие механической травмы, термических или гнойно-септических поражений переносят стресс, который приводит к централизации кровообращения с нарушением микроциркуляции в стенке желудка **и** двенадцатиперстной кишки, что, в свою очередь, способствует образованию стрессовых эрозий и язву 42,3% пациентов через 1-3 суток от момента получения травмы, несмотря на проводимую противоязвенную терапию.

Эндоскопическая ваготомия предотвращает язвообразование в условиях стресса, так как нейтрализует кислотопродукцию у 94,2% больных и восстанавливает микроциркуляцию слизистой оболочки на 3—4-е сутки, устраняет нарушения моторно-эвакуаторной функции на 3—6-е сутки от момента получения травмы и снижает обсемененность Нр на 7—8-е сутки, тогда как традиционная терапия нейтрализует кислотопродукцию у 60% пациентов, нормализует микроциркуляцию лишь на 20—25-е сутки, устраняет нарушения моторно-эвакуаторной функции на 13—16-е сутки **и** снижает обсемененность Нр на 16-е сутки и позднее.

Эндоскопическая спирт-новокаиновая блокада способствует не только быстрой эпителизации эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, но и профилактике рецидива заболевания, в том числе профилактике таких тяжелых осложнений, как кровотечение и перфорация. Гемостатический эффект ваготомии обусловлен снижением выработки свободной соляной кислоты и пепсина — основных факторов агрессии желудочного сока, снижением внутрижелудочного протеолиза и портального давления, раскрытием подслизистых артериовенозных шунтов и сбросом крови из слизистой оболочки в подслизистый слой, что приводит к гемостазу при кровотечении из эрозий. Кроме того, пересечение блуждающего нерва вызывает спазм артерий желудка вследствие преобладания симпатической иннервации, резко снижает медиаторную активность (норадреналин, ацетилхолин) интрамуральной нервной системы желудка, препятствуя тем самым прогрессированию изъязвления слизистой оболочки желудка (Мусинов И.М., 1996).

Озонотерапия

В 1785 г. голландский химик Ван Марум открыл ранее не известный газ, выделявшийся из воздуха при электрических разрядах.

В 1832 г. швейцарский ученый C.Schonbein опубликовал в Германии книгу «Производство озона химическим путем». Он же дал этому газу название «озон», что в переводе с греческого означает «пахнущий». Вначале автор считал, что озон — это составная часть азота. Благодаря индукционным трубкам, разработанным Вернером фон Сименсом, в 1857 і удалось построить первую техническую установку для получения озона. Дальнейшие исследования свойств озона связаны с именами Андрюса Мариньяка и Делярива, Фрелиса и Беккереля, которые доказали возможность преобразования кислорода в озон. В 1863 г. Сорет вывел формулу озона — Оз.

Спустя 100 лет И.Хензлер создал первый медицинский озонный генератор, который позволял осуществлять точную дозировку озонокислородной смеси и тем самым дал возможность широко применять озонотерапию. Без работ И.Хензлера проблема применения озона до настоящего времени, возможно, не была бы решена.

Основные физико-химические свойства озона подробно рассмотрены в монографии С.Д.Разумовского и Г.Е.Зайкова (1974).

Действие озона на органические соединения в водной среде может протекать 3 путями:

- непосредственное окисление с потерей атома кислорода;
- присоединение атома кислорода к окисляемому веществу;
- каталитическое воздействие, увеличивающее окислительную роль кислорода.

Вероятно, в основе бактерицидного и стимулирующего действия озона лежат указанные выше процессы.

Основными особенностями озона являются его нестойкость и сильная окислительная активность, обусловленная высоким сродством к электрону. Реактивность озона по отношению к органическим веществам объясняется полярным строением его молекулы. Озон реагирует с ненасыщенными углеводородами, аминами, сульфгидрильными группами и ароматическими соединениями, что важно для понимания биохимической сущности взаимодействия озона с биологическим объектом.

Обладая высокой реактогенной способностью, озон активно вступает в реакции с различными биологическими объектами, в том числе со структурой клетки. Плазматические мембраны являются основной мишенью озона в связи с плотной упаковкой липидов и белков в биомембранах. Повреждения в цитоплазме и внутриклеточных органеллах наблюдаются при значительно больших дозах озона, чем в плазматической мембране, и после нарушения барьеров проницаемости. По мере нарастания дозы озона в плазматической мембране (эритроциты, дрожжевые и бактериальные клетки) модифицируются силы межмолекулярного взаимодействия (изменения устойчивости к детергентам и направление криофрактографического скола), растет гидрофильность и бифазно (разнонаправленно) изменяется микровязкость анулярного и бислойного липида (зондовая флуоресценция), а также зарядовое состояние поверхности (данные электрофореза). Изменения физического и структурного состояния мембран связаны с окислительной деструкцией липидов и белков (Конев С В. и соавт., 1991). Происходит повышение резистентности эритроцитов и возрастание их деформабельности, что способствует оптимизации микроциркуляции (Бояринов Г.А. и соавт., 1991; Кокшаров И.А. и соавт., 1991; Щепотинская В.И. и соавт., 1992). Вследствие подвижности двойного слоя мембраны дефекты в ней вновь закрываются. Это происходит до тех пор, пока дефекты значительно не увеличатся в размерах. Отсюда следует, что концентрация озона должна быть подобрана такая, чтобы оболочка клетки не изменялась, но сама была бы еще способна к восстановлению благодаря боковому смещению.

Первоначально в крови с озоном реагируют ненасыщенные жирные кислоты и их сложные эфиры. Учитывая существенное содержание этих соединений в организме, можно с большей долей достоверности предполагать, что значительная часть введенного озона расходуется на реакции с С=С-связями с образованием биологически активных функциональных групп — озонидов. То, что озониды в большой степени определяют терапевтический эффект при парентеральном введении озона, подтверждается тем фактом, что синтезированные вне организма озониды сложных эфиров ненасыщенных жирных кислот, например при озонировании растительных масел, также являются биологически активными соединениями: обладают противовоспалительными, антиаллергическими и иммуномодулирующими свойствами, улучшают микроциркуляцию и репаративные процессы в местах нанесения озонидов (Зайцев В.Я. и соавт., 1998). Поскольку электрофильное присоединение к двойной связи С=С ненасыщенных жирных кислот представляет собой преимущественную реакцию озона, то эритроциты рассматриваются как основные «мишени» в этой реакции при кислородно-озоновой терапии. Это обусловлено тем, что оболочка эритроцитов содержит высокое процентное содержание фосфолипидов с ненасыщенными цепями жирных кислот, они-то и образуют центр реакции (Rilling S. et al., 1985).

G.V.Sunnen (1989) отмечает, что объектами воздействия озона в организме кроме ненасыщенных жирных кислот являются вещества, которые содержат амино- и сульфгидрильные группы, в частности аминокислоты, как свободные, так и с пептидными связями. В высоких концентрациях озон способен окислять белки, атакуя гистидиновые и тирозиновые остатки, деструктивно действовать на ДНК. Некоторые авторы считают, что необратимое повреждение озоном белков и ДНК в определенных случаях более важно, чем повреждение липидов в ситуации окислительного стресса.

Перекиси, образовавшиеся в результате взаимодействия озона с ненасыщенными жирными кислотами, активируют механизм перекисной дезинтоксикации — глютатионовую систему. В работах O.Rokitansky (1982) отмечено влияние озона на увеличение активности глутатионовой системы, формирующей внутриклеточную антиоксидантную защиту организма. Эффективность функционирования окислительно-восстановительной глютатионовой системы возможна при достаточном количестве НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат), который необходим для восстановления окисленного глютатиона. Потребность в НАДФ в этих условиях, очевидно, обеспечивается стимулированием озоном работы пентозофосфатного шунта (Rilling S. et al., 1985). Это предположение подтверждается результатами, полученными на экспериментальных моделях перитонита и деструктивного панкреатита О.Е.Колесовой и соавт. (1995). Они выяснили, что внутривенное введение озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 2-4 мг/л повышает активность ключевого фермента пентозного цикла — глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, что, по мнению авторов, обеспечивает адекватную мобилизацию антиоксидантной защиты.

Методом проточной цитометрии исследовали популяционный состав лимфоцитов с помощью моноклональных антител к антигенам: Т-лимфоциты, Т-хелперы — индукторы супрессии, Т-супрессоры — цитотоксические клетки, В-лимфоциты, активированные лимфоциты, естественные киллеры. Не обнаружено влияния озона на проанализированный набор рецепторов лимфоцитов. Таким образом, стимулирующий эффект озона на пролиферацию лимфоцитов в присутствии аутосыворотки исчезал. Озон не влиял на характеристики нейтрофилов (спонтанная миграция, хемотаксис) (Dimeo M.J. и соавт., 1981).

Описано эффективное действие озона в качестве антигипоксанта. Основными моментами действия озона являются восстановление кислородтранспортной функции крови; влияние на метаболизм через озонолиз органических субстратов (реакции с аминокислотами, жирными кислотами, углеводами); умеренная инициация свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов с одновременным превалированием процессов антиоксидантной системы; оптимизация обменных процессов на уровне функционального элемента органа; активация ферментных систем и восстановление энергетического потенциала клеток (Андреева Н.Н. и соавт., 1991; Баландина М.В. и соавт., 1991; Перетягин С П., 1992; Шепотинская В.И., 1992). Антигипоксические свойства озона позволили использовать его для защиты миокарда от ишемии при операциях на сердце, проводимых с искусственным кровообращением (Бояринов Г.А. и соавт., 1991; Королев Б.А. и соавт, 1991).

Не менее важны дезинтоксикационные свойства озона. Описано применение озонированных растворов при хронической почечной недостаточности. Под их влиянием возрас-

тает интенсивность перекисного окисления липидов сыворотки и эритроцитов (Шахов Е.Е. и соавт., 1991).

Следует учитывать, что антивирусное действие может быть обусловлено активацией иммунной системы. Под влиянием терапевтических доз озона возрастала пролиферация лимфоцитов (Папонов В.Д. и соавт., 1991).

Лимфатическая система имеет большое значение в поддержании гомеостаза организма, а ее повреждение вызывает развитие вторичных иммунодефицитов. Изучены изменения лимфоидных органов в постреанимационном периоде геморрагического шока и их коррекция применением антигипоксантов и озона.

Внутривенно вводили озонированный изотонический раствор хлорида натрия в объеме выпущенной крови. В лимфоидных органах через час увеличивалось количество функционирующих капилляров, было меньше сладжей и микротромбов, в стенках микрососудов не обнаруживались плазморрагии, не определялась дезорганизация соединительной ткани в строме селезенки и лимфоузлов. Наблюдался менее резкий коллапс паренхимы за счет сохранности лимфоидных фолликулов. Таким образом, применение наряду с антигипоксантами озонированного физиологического раствора при смертельной кровопотере предотвращает развитие необратимых изменений в органах иммунитета.

В основе терапевтического эффекта озонотерапии лежат окислительный «стресс» и адекватная мобилизация антиоксидантной системы, которые и определяют метаболическую и нервно-эндокринную перестройку в организме, направленную на восстановление гомеостатического равновесия окислительно-восстановительных процессов (Васильев И.Т. и соавт., 1992; Конторщикова К.Н., 1995).

Озон активно участвует в регуляции метаболизма кислорода, эффективно использует энергетические субстраты и стимулирует восстановление адаптационно-компенсаторных субклеточных структур, улучшает микроциркуляцию и периферическое кровообращение, улучшает обеспечение тканей кислородом и в конечном итоге снижает уровень гипоксии (Перетягин С П., 1991; Конторщикова К.Н., 1995).

В крови образуются свободные радикалы и более стойкие озоновые перекиси, которые непосредственно влияют на метаболизм клеток, индуцируя процессы перекисного окисления липидов и тем самым стимулируя антиоксидантную систему организма (Конторщикова К Н., 1995).

Повышение продуктов перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот в крови, обладающих инсулинеподобным действием, стимулирует транспорт глюкозы в клетку, прямое окисление её в пентозофосфатном цикле, что улучшает обеспечение тканей кислородом и снижает уровень гипоксии (Вокк Р.А. и соавт., 1982; Haugard H., 1968).

Продукты пероксидации через активацию фосфолипазы А2 активизируют циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты в крови, снижая активность липооксигеназ. При этом угнетается синтез определенной группы простагландинов, клавулонов, лейкотриенов и др. и активизируется индукция простациклина и тромбоксанов, которые, влияя на мембранную проницаемость, реологические свойства крови, уровень циклических нуклеотидов, микроциркуляцию, могут изменять состояние органного кровотока и повышать обеспечение организма кислородом, тем самым снижая уровень гипоксии (Weisman G., 1974; O'Flaherty J., 1982; Griswold D.E. и соавт., 1991; Fieren M.W.. 1992).

Воздействие озона на цитоплазматические мембраны изменяет их структурно-функциональное состояние, вызывает компенсаторную перестройку нейрогуморальных регуляторных систем, что интегрально проявляется стимуляцией энергетического обмена, процессов детоксикации, коррекции гормонального статуса, модуляцией системы иммуногенеза. Именно повышением активности нейтрофилов, Т-лимфоиитов и увеличением в крови иммуноглобулинов всех классов объясняют иммуномодулируюший эффект озона (Wolf M.M., 1977; Rilling S., 1990).

Способность озона оказывать модифицирующее влияние на цитоплазматические мембраны и рецепторную чувствительность адрено- и холинорецепторов определяет и стимулирующее влияние на сократительную способность нейромышечного аппарата кишечной стенки (Семенкова Г.Н. и соавт., 1984).

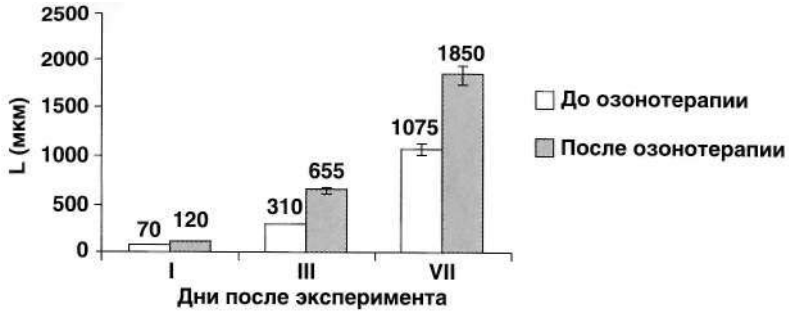


Диаграмма 2. Длина реэпителизированной зоны слизистой оболочки кардиального отдела желудка до и после озонотерапии

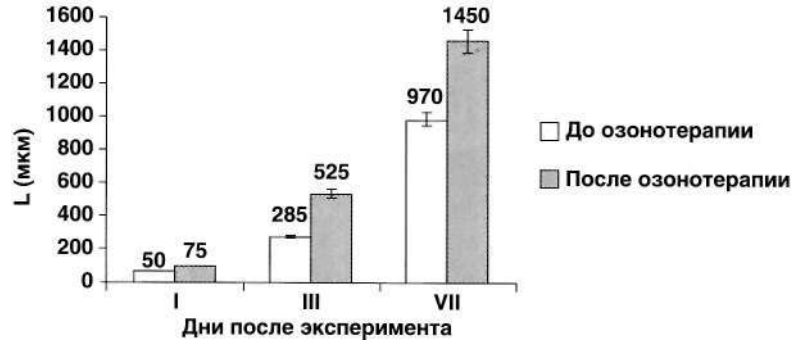


Диаграмма 3. Длина реэпителизированной зоны слизистой оболочки пилорического отдела желудка до и после озонотерапии

Анализируя свойства озона, В.А.Максимов и соавт. (1993, 1997) пришли к выводу, что озон должен воздействовать на различные звенья патогенеза язвенной болезни. Они использовали озонированный изотонический раствор натрия хлорида при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, давая его пить пациентам ежедневно или вводя внутривенно три раза в день, сочетая это лечение с традиционными методами противоязвенной терапии. При этом они установили, что эрадикация Нр составила 40—60%, тогда как при монотерапии озоном Нр исчез только у одного пациента. Таким образом, авторы пришли к выводу, что антихеликобактерное действие наиболее выражено при введении озонированного изотонического раствора хлорида натрия внутривенно в комплексе с препаратами коллоидного субцитрата висмута и омепразолом.

Для обоснования интрагастрального регионарного лимфатического введения озонированного раствора мы выполнили экспериментальную часть работы на собаках, на модели язвы в кардиальном и пилорическом отделах желудка, до и после однократного введения 0,1 мл озонированной дистилированной воды в подслизистый слой указанных отделов желудка. Биопсию брали через 1 и 3 суток после введения. В задачу исследования входило определение индекса меченых ядер (ИМЯ) эпителия и длины реэпителизированной зоны слизистой оболочки желудка.

На фоне озонотерапии ИМЯ эпителия кардиального отдела желудка составлял 5,14%, пилорического отдела — 4,31%. После озонотерапии ИМЯ возрастал через 3 суток почти в два раза как в кардиальном, так и в пилорическом отделах. Длина реэпителизированной зоны кардиального и пилорического отделов также возрастала, особенно начиная с 3-х к 7-м суткам. Учитывая рельеф слизистой и менее разветвленный тип желез, реэпителизация быстрее возникала в кардиальном, чем в пилорическом отделе, что видно на диаграммах 2 и 3.

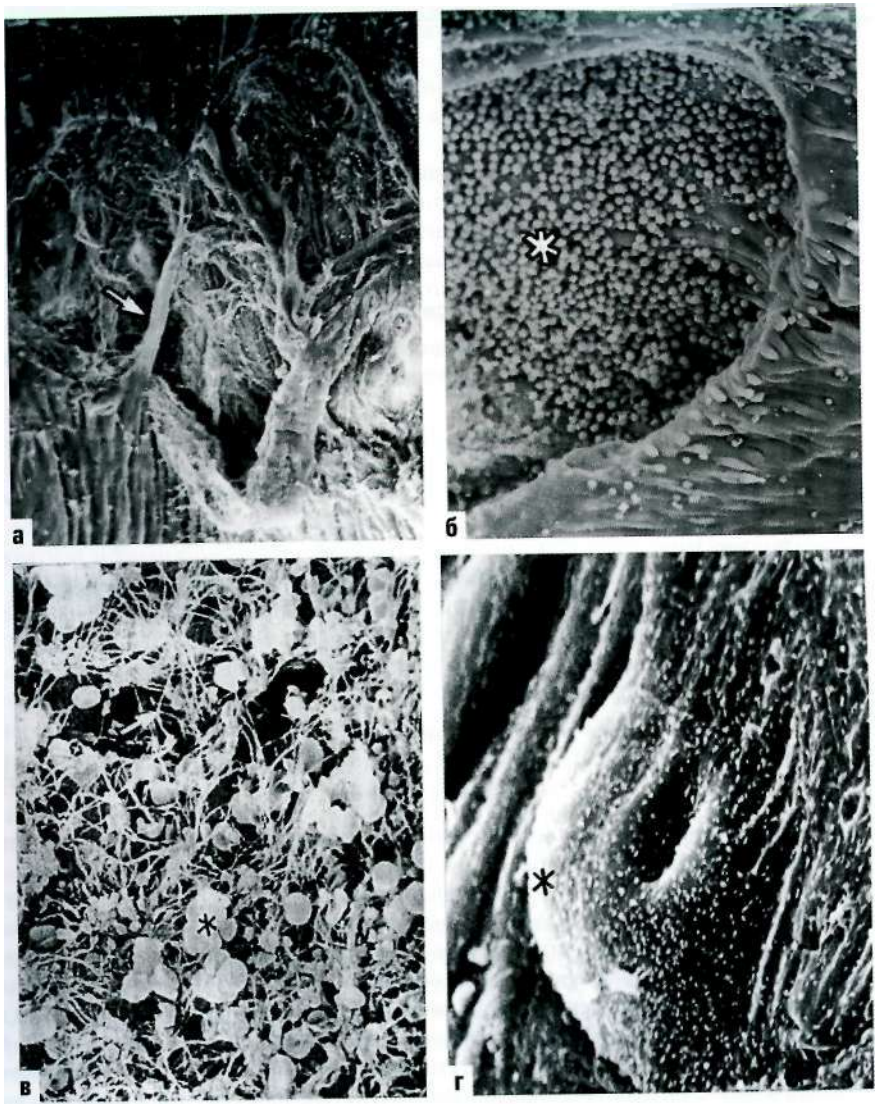


Рис. 7.25. Сканограмма: а — поверхность участка язвы пилорического отдела желудка, х360; б — начало процесса пролиферации эпителия слизистой оболочки краев язвы в ходе озонотерапии (* — поверхность язвы); в — участки грануляционной ткани дна язвы (большое увеличение — рис. а), х 400; г — поверхность язвы * после озонотерапии, х 300

Морфологическое исследование эпителиального пласта показало закрытие экспериментального дефекта за счет плоских эпителиальных клеток, которые не подвергаются дифференцировке в указанных зонах (рис. 7.25 а, б, в, г). По-видимому, в силу биологических закономерностей контактного торможения клеточных популяций этот вид эпителия более приспособлен к движению, напластованию и в конечном итоге закрытию дефекта слизистой оболочки.

Таким образом, эпителизация дефекта идет без дифференцировки клеточного материала, и восстановление слизистой происходит в стартовых зонах эпителия за счет популяции малодифференцированных клеточных структур.

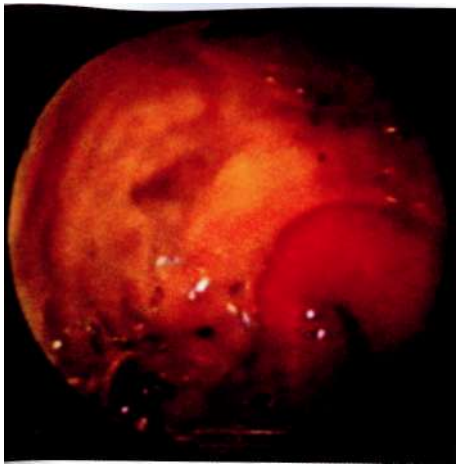


Рис. 7.26. Язва кардиального отдела желудка до лечения озоном

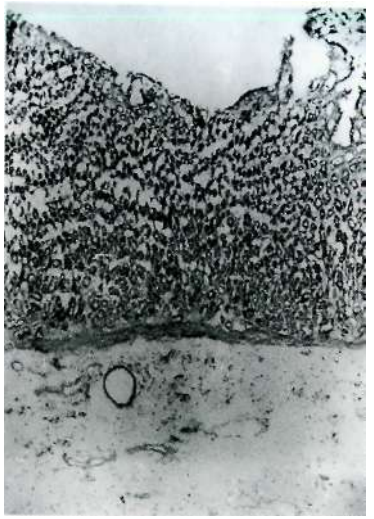


Рис. 7.27. Биоптат из зоны язвы кардиального отдела желудка до лечения. Высокая активность ЛДГ в эпителиальных клетках желудочных желез, на что указывает интенсивность окраски препарата. Нарушение целостности эпителия слизистой оболочки. Окраска по методу Гесса, х 90

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

Анализ проведенных исследований свидетельствует, что в тканях краев язвы имеется выраженное угнетение окислительно-восстановительных ферментов, которые отражают не только энергетические процессы, но и характеризуют метаболическую активность тканей. Возрастание роли ферментов, ответственных за анаэробные процессы (ЛДГ), возникающие в результате циркуляторной гипоксии при тотальном повреждении системы гемомикроциркуляции, по-видимому, является компенсаторно-приспособительной реакцией тканей для поддержания тканевого гомеостаза.

В клинике мы изучали состояние окислительно-восстановительных ферментов эпителиоцитов слизистой оболочки в области язвы кардиального и пилорического отделов желудка. До проведения регионарной лимфатической озонотерапии общая активность СДГ в большинстве препаратов была снижена по сравнению с ЛДГ, которая обладает большой активностью в исследуемых эпителиоцитах (рис. 7.26—7.29).

После эпителизации язв (к 14-му дню язвы кардиального и пилорического отделов У всех больных эпителизировались) на фоне введения озонированного физиологического раствора активность основных окислительных ферментов в эпителии слизистой вокруг язвы значительно повысилась через 7 и особенно через 14 дней от начала лечения (рис. 7.30 а, б; 7.31 а, б; 7.32; 7.33 а, б).

При сравнении гистоэнзиматических сдвигов следует отметить резкое повышение СДГ По сравнению с ЛДГ, что свидетельствует о переходе на физиологический, аэробный или клеточный тип дыхания — более эффективный и необходимый для процессов регенерации. Активность ферментов, естественно, возрастала в главных и париетальных клетках Желез слизистой оболочки желудка и, что особенно важно, в малодифференцированных клетках шейки и дна желез, т. е. «стартовых» зонах, где наиболее активно происходит пролиферация эпителия.

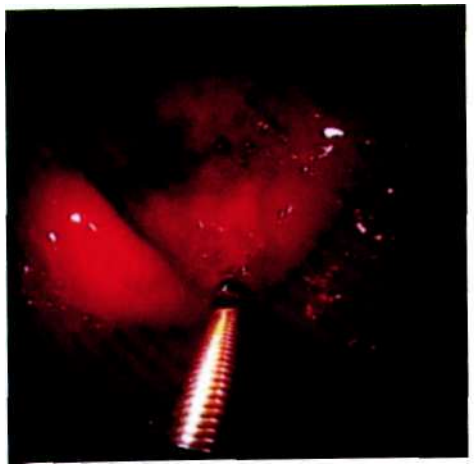


Рис. 7.28. Язва пилорического отдела желудка до лечения.

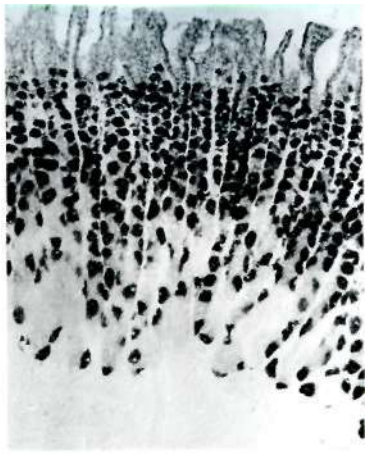
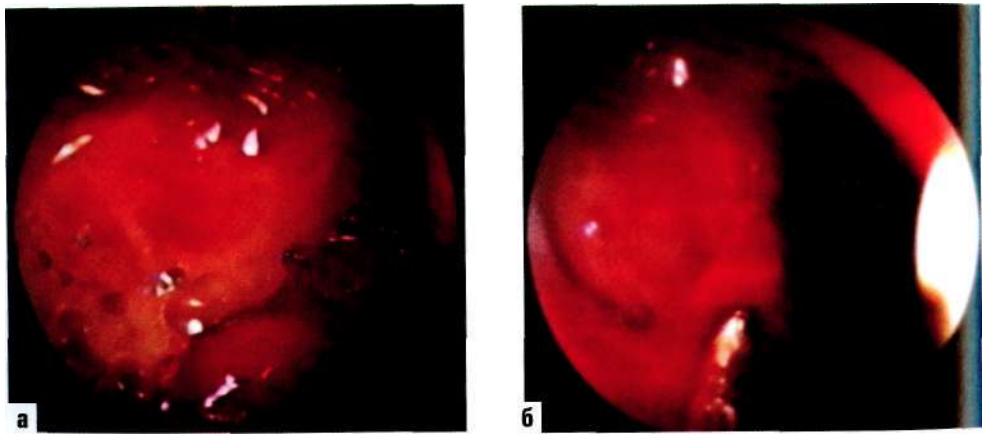


Рис. 7.29. Биоптат из слизистой оболочки вблизи язвы пилорического отдела желудка до лечения. Высокая активность ЛДГ в эпителиальных клетках желудочных желез, на что указывает интенсивность окраски препарата. Реакция по методу Гесса, х 128



7.30. Язва кардиального отдела желудка через 1 (а) и 3 дня (б) после лечения озоном

Как было указано выше, при изучении биоптатов слизистой оболочки желудка, взятых из краев язвы до лечения, имеет место уменьшение плотности кавеол эндотелия капилляров в 2-3 раза. Так, плотность кавеол в разных препаратах колебалась от 1,5 до 3% (норма — 5-7%). Это свидетельствует об уменьшении величины объемного потока макромолекул, поступающих из крови в интерстициальное пространство и обеспечивающих процессы тканевого дыхания, а значит, и нормальное функционирование клеток слизистой оболочки и в первую очередь — процессы репаративной регенерации.

Использование метода криофрактографии позволило обнаружить нормализацию плотности плазмолеммальных пузырьков капилляров слизистой оболочки желудка, особенно через 14 дней от начала лечения (рис. 7.34 а, б, в, г). Плотность кавеол составила 5,6+0,6%.

Таким образом, регионарная лимфатическая озонотерапия способствует нормализации тканевого дыхания эпителиоцитов краев язвы, обменных процессов системы микроциркуляции и механизмов репаративной регенерации, т. е. заживлению язвы, поэтому метод озонотерапии может использоваться в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

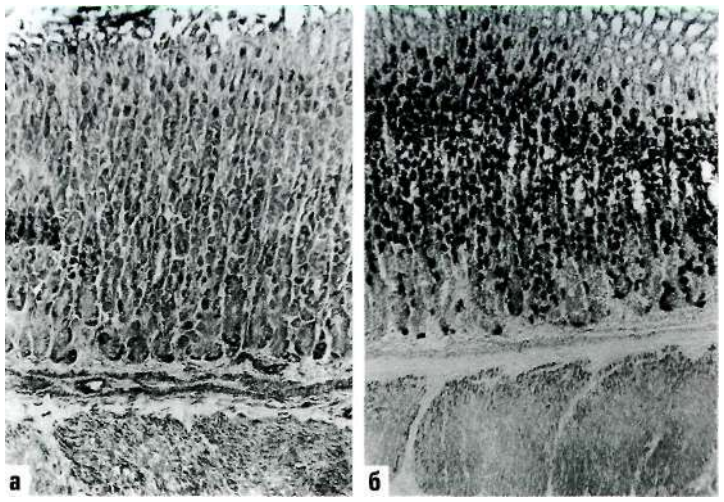


Рис. 7.31. Слизистая оболочка вблизи язвы кардиального отдела желудка до лечения (а) и через 14 дней после интрагастральной озонотерапии (б). До лечения (а) снижена активность СДГ, после лечения (б) заметно увеличение активности СДГ в эпителиальных клетках желудочных желез, на что указывает интенсивность окраски препарата. Реакция по методу Нахласа, х 112

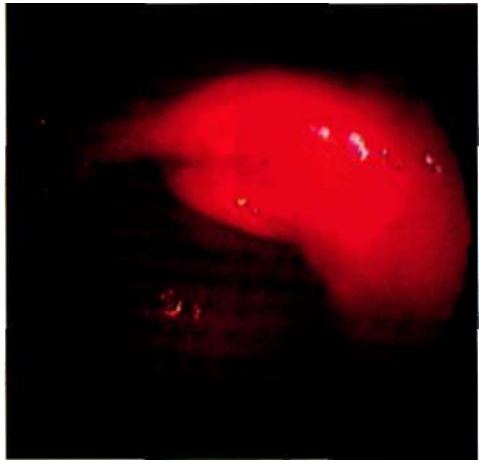


Рис. 7.32. Язва пилорического отдела желудка после 3-го сеанса озонотерапии

Продолжив поиск озонированных препаратов, мы решили использовать масло «Озонид», выпускаемое фирмой «Медозон», для лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

При местном использовании масла «Озонид» удается одновременно защищать область язвы от повреждающего действия кислотно-пептического фактора желудочного сока, подавлять хеликобактерную флору, стимулировать репаративную способность гастродуоденальных тканей.

Мы применяли масло «Озонид» для лечения больных с язвенными поражениями антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, у которых заболевание сопровождалось выраженным болевым синдромом. Язвенный анамнез превышал пять лет, обострения заболевания пациенты отмечали ежегодно 2-3 раза в год, а при цитологическом исследовании биопсийного материала выявлены Нр в значительном количестве (+++). Группа сравнения была рандомизирована по возрасту, полу, продолжительности заболевания, частоте обострения, локализации и размерам язвенного дефекта. Пациенты этой группы получали традиционную терапию.

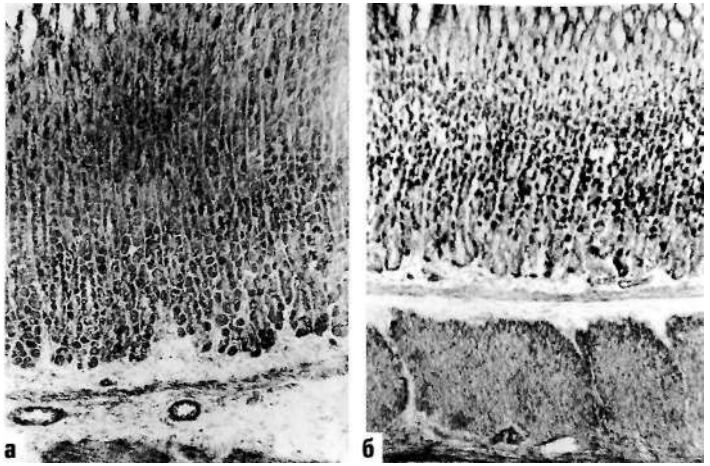


Рис. 7.33. Биоптат из слизистой оболочки вблизи язвы пилорического отдела желудка. Снижение активности ЛДГ в эпителиальных клетках желудочных желез через 7 (а) **и** 14 (б) дней от начала озонотерапии, на что указывает уменьшение интенсивности окраски препарата. Реакция по методу Гесса, х 112

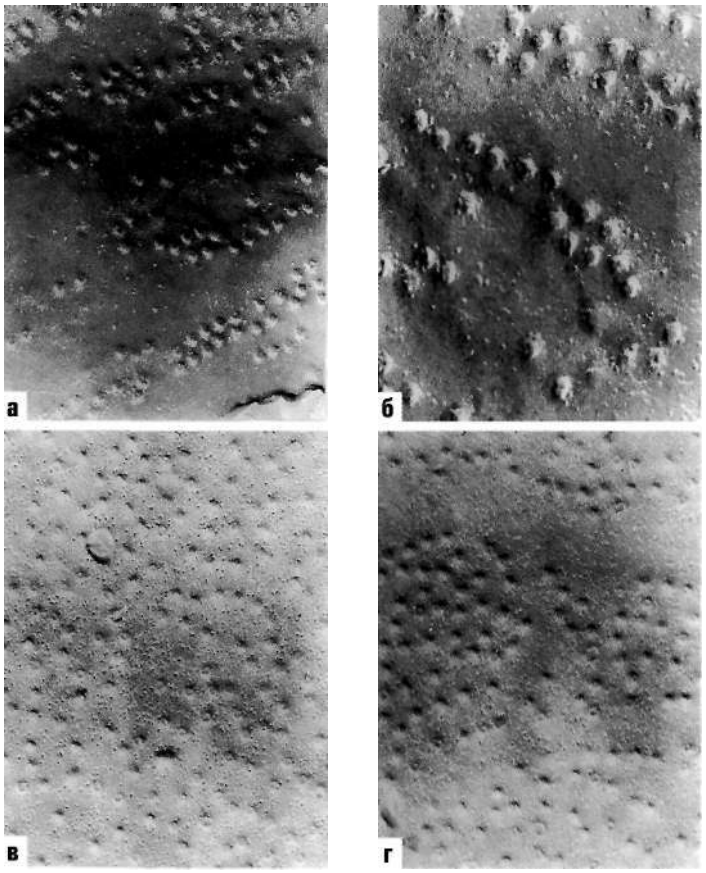


Рис. 7.34. Плазмолеммальные пузырьки эндотелиальных клеток кровеносных микрососудов слизистой оболочки кардиального (а, в) и пилорического (б, г) отделов желудка больного язвенной болезнью, а, б — до лечения озоном, в, г — после курса озонотерапии. а, в, г — х 50 000, б — х 55 000

Озонированное масло предварительно подогревали под струей горячей воды до получения жидкой консистенции. Через биопсийный канал эндоскопа проводили полихлорвиниловый катетер, который выводили на 2-3 см из канала и подводили к язве. К наружному концу катетера подсоединяли шприц с 3-4 мл масла «Озонид», которое наносили на язву. По окончании сеанса лечения прибор извлекали вместе с катетером, чтобы остатки масла не попали в биопсийный канал, промывали катетер горячей водой, продували воздухом, промывали 70% спиртом. Затем катетер извлекали из биопсийного канала, после чего производили обработку эндоскопа. Лечебные процедуры повторяли через день в количестве от 3 до 6 на курс лечения.

В процессе местного лечения маслом «Озонид» наблюдались ранний и стойкий обезболивающий эффект в 100% случаев (после 1-2 сеансов лечебных ЭГДС), улучшение аппетита, исчезновение диспептических явлений. Первые признаки эпителизации язвы появлялись уже после первой лечебной процедуры: язва становилась более плоской за счет уменьшения воспаления и развития сочных грануляций. После 3-6 сеансов язвы полностью эпителизировались у всех пациентов. В среднем процесс эпителизации длился 11+0,3 суток, при этом большинство больных получало лечение амбулаторно. Возникший на месте язвы рубец нежный, эластичный, незначительно деформирующий стенку органа. До лечения Нр был выявлен в значительном количестве (+++) у 91,3% больных, а после лечения он определялся лишь у 2,2% пациентов в незначительном количестве (+).

В группе сравнения язвы эпителизировались в сроки 20±0,2 суток.

На основании клинико-эндоскопических данных, полученных в результате динамического наблюдения за больными, результаты лечения были разделены на хорошие, удовлетворительные и плохие.

К хорошим результатам относили те случаи, когда к моменту обследования имелась стойкая ремиссия заболевания: больной не предъявлял жалоб и считал себя практически здоровым. При контрольной ЭГДС не было признаков язвенного дефекта или обострения воспаления слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

К удовлетворительным результатам отнесены те случаи, когда у больного имело место обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, но с нерезко выраженной симптоматикой. При эндоскопическом исследовании отсутствовал язвенный дефект слизистой, однако были видны признаки обострения бульбита.

Неудовлетворительными считали те результаты, когда при эндоскопическом исследовании диагностировали язвенный дефект.

Через один год хорошие результаты имели место у 90,2% больных, удовлетворительные — у 8,5%, неудовлетворительные — у 1,5% пациентов.

Через три года рецидив заболевания имел место у 1,7% больных, через пять лет —у 9,7% пациентов, тогда как хорошие результаты оставались стабильными на протяжении этого срока и колебались в пределах 90,2—90,3%.

Таким образом, анализ отдаленных результатов показал, что применение местного эндоскопического лечения маслом «Озонид» не только эффективно устраняет клинические симптомы заболевания и ускоряет процесс рубцевания язвенного дефекта, но и является средством профилактики рецидивов. При интрагастральном введении масла «Озонид» нет необходимости назначать антибактериальную терапию, что значительно уменьшает стоимость лечения и позволяет избежать нежелательных побочных эффектов.

NO-терапия

NO-терапию применили у больных язвенной болезнью, с локализацией язв во всех отделах желудка, но наиболее часто — в антральном отделе. Во время ЭГДС установлено, что все язвы имели среднюю глубину, пологие края, ровное, покрытое фибрином дно. Размеры язв были от 0,6 до 3,5 см в диаметре. Воспалительная реакция слизистой вокруг язв была незначительной.

Показанием к эндоскопическому лечению язв служили их большие размеры, частые обострения заболевания и кровотечения в анамнезе, а также длительная эпителизация язвенного дефекта. Для лечения язв мы применяли оксид азота, вырабатываемый аппаратом «Плазон». Дистальный конец эндоскопа устанавливали на расстоянии 1–2 см от язвы. В биопсийный канал эндоскопа вводили иглу диаметром 2 мм на глубину 0,5 см. Оксид азота подавали по каналу эндоскопа в минимальном режиме в течение 2 минут. Содержание N0 в газовом потоке при этом составило 2500 ppm. Лечение проводили через день на фоне традиционной противоязвенной терапии, но без антибиотиков. Всем пациентам до и после лечения брали биопсию из краев язвы для последующих цитологического и морфологического исследований биопсийного материала. Из участков, где брали материал для гистологического исследования, отмечалась легкая кровоточивость. Через 10 сек после воздействия оксида азота кровь из ярко-алой приобретала вишневый оттенок, образовывался сгусток, и кровотечение прекращалось.

Как показали результаты исследования, до лечения Hp были в значительном количестве (+++) у 76,3% пациентов, в умеренном количестве — у 23,7% больных.

После 1–2 сеансов лечения пациенты отмечали полное прекращение болей. При лечении язв желудка после первых двух сеансов размеры язв оставались прежними, но имел место выраженный рост грануляций в дне, которые распространялись к краям язвы. Для полной эпителизации язв кардиального отдела желудка потребовалось в среднем 3,3 сеанса, тела желудка — 4 сеанса, антрального отдела желудка — 4,3 сеанса. Среднее количество лечебных процедур у больных с язвами желудка составило 3,8 сеанса — 8+0,5 дня.

Язвы луковицы двенадцатиперстной кишки имели размеры от 0,5 до 2,5 см в диаметре. дно их было глубокое, покрыто грязно-серым фибринозным налетом. При обработке язвы оксидом азота слизистая оболочка вокруг язвы набухала, приобретала бледно-розовую, практически белесоватую окраску, по структуре напоминая пчелиные соты (рис. 7.35). Диагностировано выраженное воспаление слизистой оболочки вокруг язв (рис. 7.36 а). Начиная со 2-го сеанса появлялись грануляции, а отек и гиперемия окружающей слизистой оболочки значительно уменьшались (рис. 7.36 б). При лечении язв луковицы двенадцатиперстной кишки грануляции распространялись с краев язвы, наплывая на дно.

Для полной эпителизации язв луковицы двенадцатиперстной кишки выполняли в среднем 5,3 сеанса, при этом язвы передней стенки луковицы заживали за 4,3 сеанса, а задней стенки — за 6,3 сеанса (12+0,6 дня). У всех пациентов язвы эпителизировались с образованием нежных, едва заметных рубцов, которые незначительно деформировали стенку органа (рис. 7.36 в). После лечения Hp оставался в незначительном количестве у 3,2% пациентов, у остальных больных наступила эрадикация Hp.

В группе сравнения из 30 человек, не получавших оксида азота, рандомизированной по полу, возрасту, локализации и размерам язв, для полной эпителизации язв желудка потребовалось 18+0,6 дня, а язв луковицы двенадцатиперстной кишки — 21+0,5 дня.

С целью определения пролиферативной активности эпителия и МЭЛ биоптаты окрашивали моноклональными антителами. Анализ биоптатов показал, что до лечения митотическая активность эпителия в краевых отделах язвы составила 6,17+0,4%, а в МЭЛ — 9,11+0,79%. После комплексного лечения с включением оксида азота этот показатель увеличился и составил соответственно 48,2+0,32% и 21,34+0,21%. Это означает резкий подъем пролиферативной активности эпителиоцитов зоны язвы, что играет существенную роль в процессе репаративной регенерации (рис. 7.37).

Таким образом, NO-терапия благоприятно воздействует на процессы репаративной регенерации, что способствует ускорению процесса эпителизации язв желудка и двенадцатиперстной кишки. На основании нашего опыта применения оксида азота во время ЭГДС для лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки можно сделать вывод, что включение оксида азота в комплексную противоязвенную терапию способствует сокращению сроков лечения больных в среднем на 11 ±0,4 дня. Данное лечение можно проводить в амбулаторных условиях. У больных, получавших оксид азота, не отмечено рецидива заболевания в сроки от 2 до 5 лет.

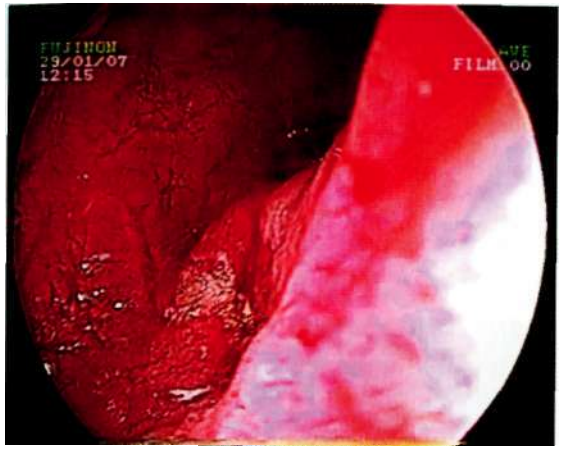


Рис. 7.35. Обработка язвы основания луковицы двенадцатиперстной кишки оксидом азота

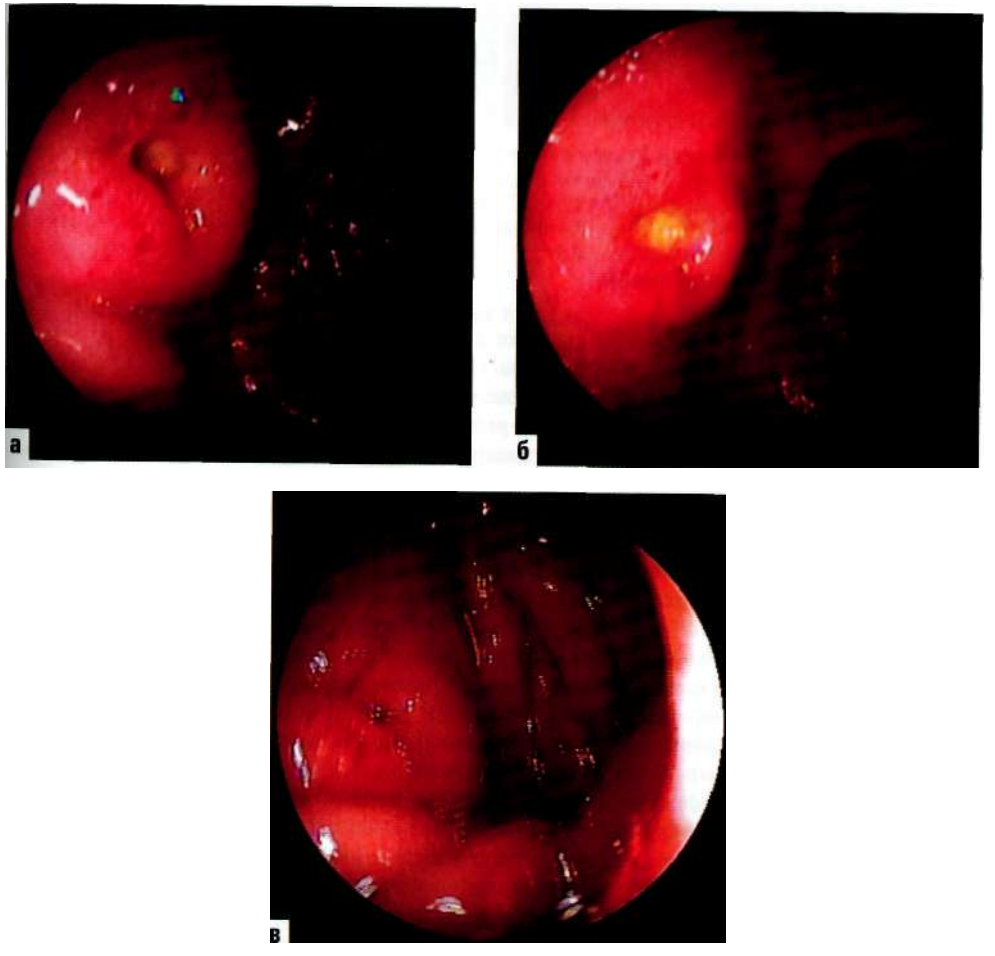


Рис. 7.36. Хроническая язва передней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки до обработки оксидом азота (а), через один день после обработки оксидом азота (б), эпителиальный рубец на месте язвы после трех сеансов NO-терапии (в)

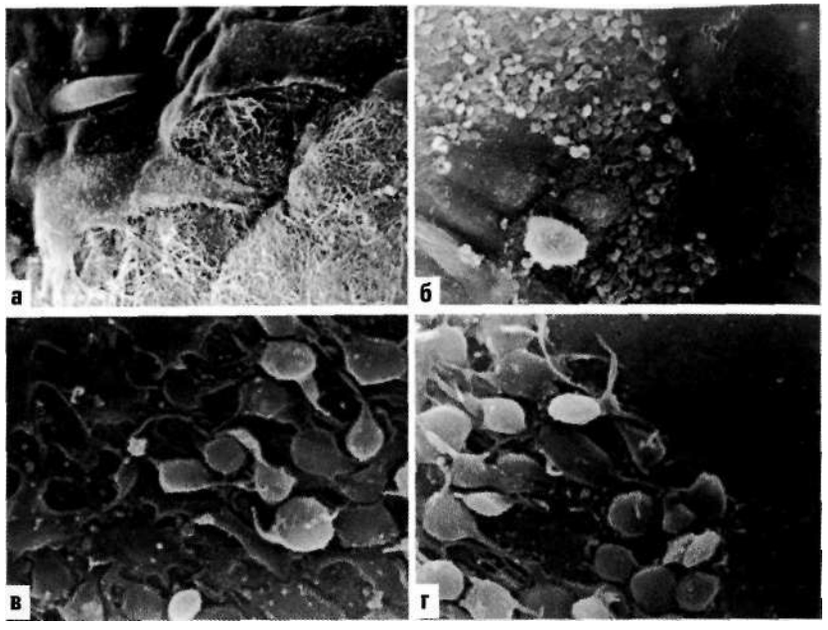


Рис. 7.37. Биоптаты слизистой оболочки, взятые из края язвы пилорического отдела желудка до и после NO-терапии: а — дефект слизистой оболочки в области края язвы; б — наползание тромбоцитов после сеанса NO-терапии; в, г — образование пласта эпителиальных клеток. СЭМНП, а, б —х 160; в, г - х420

Терапия лазерным излучением

В настоящее время в лечебной практике достаточно широко применяется излучение низкоинтенсивного гелий-неонового лазера. Самая первая лазерная установка была сконструирована в 1960 г. в США T.Maiman. После чего в СССР, США и некоторых других странах были проведены первые испытания по выяснению взаимодействия лазерного излучения с биологическими объектами. Исследования подтвердили, что лазерный луч благодаря монохроматичности и когеррентности обладает высокой плотностью мощности, позволяющей избирательно воздействовать термическим компонентом на живые ткани без существенного повреждения рядом расположенных тканей.

Биостимулирующее влияние красного монохроматического света объясняется усилением биосинтеза АТФ в митохондриях и ДНК в ядрах клеток, активизацией иммунной активности лимфоцитов.

Биологическое действие гелий-неонового лазера заключается в улучшении микроциркуляции за счет вазодилатации малых сосудов, повышении пролиферативной активности клеток, в том числе лимфоцитов, т. е. повышении иммунных сил организма, изменении агрегационных и адгезивных свойств клеток крови. Кроме того, излучение гелий-неонового лазера обладает выраженным бактерицидным и бактериостатическим эффектом. Считается, что данные эффекты связаны с активацией внутриклеточных синтетических процессов, а именно с наработкой индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и, соответственно, увеличенной продукцией оксида азота, а также с активацией цитокинов и пролиферацией клеток (Клебанов Г.И. исоавт., 2001). Низкоинтенсивное лазерное излучение способно активировать в лейкоцитах синтез белков (iNOS), что может лежать в основе молекулярно-клеточных механизмов лечебного действия лазеротерапии.

Лазерное излучение обеспечивает физиологический режим регенерации тканей, ограничивающий процессы рубцевания (Байбеков И.М. исоавт., 1991; MesterE., 1985), что позволяет применять его при лечении эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Противопоказаниями к лечению лазерным излучением служат нарушения сердечного ритма, атеросклеротический кардиосклероз, церебральный склероз с нарушением мозгового кровообращения, недостаточность кровообращения 2В стадии, тяжелая эмфизема легких, тяжелая степень сахарного диабета.

Лазеротерапию на фоне традиционного противоязвенного лечения рекомендуем проводить больным с эрозивным эзофагитом и с впервые выявленными язвами кардиального отдела желудка, у которых Нр или был выявлен в незначительном количестве (+), или отсутствовал.

В качестве источника когерентного излучения можно использовать любой гелий-неоновый лазер, работающий на длине волны 0,63 мкм, плотность мощности — 200 мВт/с с экспозицией облучения 300 с, через день.

Облучение выполняют во время эзофагогастроскопии, проводя моноволоконный кварцевый световод через биопсийный канал эндоскопа, выводя из биопсийного канала на 1–2 см и устанавливая на расстоянии 1 — 1,5 см от язвы. Продолжительность курса — 7–8 сеансов. Для лечения эрозивного эзофагита используют ту же модель лазерного аппарата. При этом применяют экспозицию 300 с, сеансы облучения через день, 3–4 сеанса на курс лечения.

На фоне лазеротерапии после 1–2 сеансов отмечается усиление гиперемии и отека слизистой оболочки вокруг язвы. Начиная с третьего сеанса боли в эпигастральной области купировались, язва начинала уменьшаться в размерах, отек и гиперемия слизистой оболочки вокруг нее также уменьшались, а дно язвы становилось более плоским. Полная эпителизация язвы наступала через 16±0,3 суток.

Рецидивы заболевания отмечены через год у 36,3% пациентов.

Таким образом, действие низкоэнергетического лазерного излучения способствует разрешению отека тканей и ускорению процессов репаративной регенерации. Однако терапия лазерным излучением не уменьшает количества рецидивов язвенной болезни желудка.

Радиоволновое воздействие в лечении язв пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

После остановки кровотечения проводят обработку язв с помощью радиоволнового воздействия через день на фоне традиционной противоязвенной терапии. Для лечения язв используют специальные электроды — шариковый и цилиндрический. Оптимальная мощность для работы с шариковым и цилиндрическим электродами — 2,5—3,5 на режиме «коагуляция». Язву обрабатывают в шахматном порядке от центра к периферии (рис. 7.38 а). Лечение проводят через день, всего 4–5 сеансов на фоне противоязвенной терапии.

Начиная со второго сеанса отмечено появление грануляций в дне язвы (рис. 7.38 б). У всех больных наступила полная эпителизация язв. Для полной эпителизации язв желудка потребовалось в среднем 8±0,4 дня (рис. 7.38 в, г), для эпителизации язв луковицы двенадцатиперстной кишки — 10+0,3 дня. В группе сравнения полная эпителизация язв желудка произошла в среднем за 18+0,2 дня, а язв луковицы двенадцатиперстной кишки — за 21+0,7 дня.

До и после лечения производили биопсию из краев язвы и рубца. С целью определения пролиферативной активности эпителия и МЭЛ слизистой оболочки биоптаты окрашивали моноклональными антителами. Сравнительный анализ показал, что на фоне радиоволновой обработки язвы митотическая активность эпителия в краевых зонах язвы увеличилась в 6 раз, а в МЭЛ — в 2,5 раза. Это свидетельствует о значительном повышении пролиферативной активности эпителия и МЭЛ, что, в свою очередь, способствует ускорению процесса заживления язвы. Язвы эпителизируются с образованием нежного рубца в 2-3 раза быстрее, чем на фоне традиционной терапии.

С целью изучения влияния радиоволны на показатели местного иммунитета у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки во время гастроскопии производили забор слизи желудка до и после эпителизации язв.

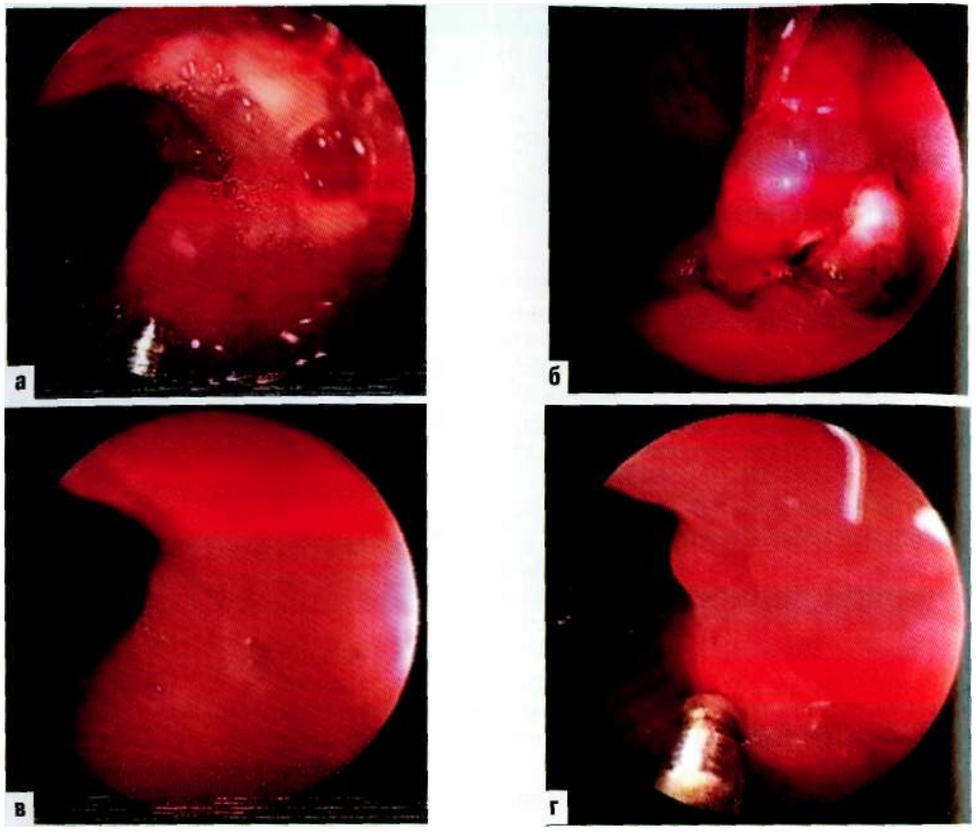


Рис. 7.38. а, б, в, г — этапы заживления язвы тела желудка на фоне радиоволнового воздействия

Иммуноглобулины G, M и A определяли иммуноферментным способом. До лечения показатели были следующие: IgG — 17,6 г/л, IgM — 0,3 г/л, IgA — 1,2 г/л (у здоровых доноров — соответственно 12,1 г/л, 1,5 г/л, 2,6 г/л).

После полной эпителизации язв желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью радиоволнового воздействия отмечено снижение IgG до 13,9 г/л, повышение IgM до 1,1 г/л и IgA —до 3,8 г/л.

Таким образом, под влиянием радиоволны происходит активация местного иммунитета в основном за счет повышения IgM, отвечающего за мембраны клеток, и IgA, предохраняющего слизистую оболочку гастродуоденальной зоны от воздействия агрессивных факторов. Снижение содержания указанных иммуноглобулинов приводит к образованию язвы.

В заключение следует отметить, что все описанные выше способы местного лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки обладают бактерицидным и/или бактериостатическим действием, улучшают микроциркуляцию, активизируют местный иммунитет в основном за счет повышения IgA и IgM, способствуют повышению митотической активности эпителия в краевых зонах язвы и МЭЛ. Все это приводит к повышению пролиферативной активности клеток, что, в свою очередь, ведет к ускорению процесса эпителизации язвы.

Глава VIII, Лечение грибковых поражений пищевода

Грибы, являясь нормальными комменсалами желудочно-кишечного тракта, становятся патогенными при определенных условиях. Это касается в основном дрожжеподобных грибов Candida spp.

Грибы Candida (условно патогенные микроорганизмы) заселяют желудочно-кишечный тракт — этот феномен называется колонизацией, а процесс протекает бессимптомно.

Желудочно-кишечный тракт покрыт слизистой оболочкой, состоящей из двух компонентов: поверхностного, слизистого слоя, по которому микроорганизмы легко передвигаются по всему желудочно-кишечному тракту, и более глубокого, плотного, гликопротеинового слоя с остатками сиаловой кислоты, который формирует физиологический барьер. Адгезия и последующая инвазия грибов через этот плотный слой возможны только благодаря продукции грибами протеолитических «ферментов инвазии»: коагулазы, каталазы, козеиназы, фосфолипазы, а также фибриллярных протеиновых комплексов и эндотоксинов.

При физиологическом благополучии между макро- и микроорганизмами существует определенное равновесие, в котором играют роль, с одной стороны, факторы устойчивости организма к микроскопическим грибам, а с другой — факторы патогенности грибов.

Устойчивость организма зависит от принадлежности к группам риска и состояния иммунной системы.

Факторами риска являются:

- Поражение слизистой оболочки полости рта (красный плоский лишай, зубные протезы, травмы, использование гормональных ингаляторов).
- Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, гипоацидность желудка, ахалазия, эрозивно-язвенные поражения пищевода, дивертикулез, полипоз, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, обсемененность желудка H.pylori, энтероколит, болезнь Крона и др.).
- Травмирование слизистой оболочки (ожоги, пищеводно-желудочный зонд).
  Беременность.
  Пожилой возраст (старение иммунной системы, сопутствующие заболевания, уменьшение амплитуды продольных сокращений пищевода, силы сокращений сфинктеров, нарушение процессов всасывания и т. д.).
  Онкологические и гематологические заболевания (нейтропения).
- Эндокринопатии (особенно сахарный диабет).
- СПИД, ВИЧ-инфицированность.
- Трансплантационные операции.
- Состояния, требующие пребывания в отделениях интенсивной терапии.
- Тяжелые аллергические заболевания.
  Прием антибиотиков, цитостатиков, гормонов и других химиопрепаратов.
  Нарушения питания, в том числе голодание с целью снижения веса.
- Алкоголизм, курение, наркомания.

Важным компонентом защиты от инвазии желудочно-кишечного тракта является иммунная система, ассоциированная с кишечником. Клеточная часть этой системы включа-

ет интраэпителиальные лимфоциты, которые препятствуют дисперсии возбудителя через lamina propria и агрегации в пейеровых бляшках. В-лимфоциты кишечника участвуют в продукции секреторных IgA и IgM, которые уменьшают способность грибов к адгезии. Т-клетки здорового организма продуцируют защитный интерферон, усиливают фагоцитоз, активируют Т-цитотоксические лимфоциты. СД4 и СД8 укрепляют местный иммунитет в желудочно-кишечном тракте. Причем оказалось, что цитотоксичность СД8 играет более существенную роль в предотвращении заболевания, чем это предполагалось раньше.

В защите также важны макрофагальный и нейтрофильный фагоцитоз, препятствующие диссеминации грибковой, особенно кандидозной инфекции.

У ВИЧ-пациентов и больных с нейтропенией, у которых фагоцитоз резко подавлен, местная инвазия и диссеминация инфекции наступают очень быстро. Известно, что нейтрофилы хотя и не могут полностью защитить слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от «атаки» грибов, но благодаря собственной «киллерной» субстанции через специфический механизм запускают активацию комплемента, который усиливает фагоцитоз. Следует отметить, что фагоцитоз особенно важен при кандидозной инфекции, но неэффективен в тканях против капсулированных криптококков и большинства мицелиальных грибов.

Нормальные биохимические, гистохимические и физиологические процессы в желудочно-кишечном тракте, своевременная регенерация эпителиоцитов, кислотно-ферментативный барьер, полноценная перистальтическая активность также являются защитными факторами, которые препятствуют проникновению грибковой и бактериальной флоры. Нельзя не упомянуть также о H.pylori, который довольно часто обитает в желудке, вызывает гастрит, язвенную болезнь. В свою очередь лечение хеликобактериоза антибиотиками приводит к активации грибов Candida и кандидозу желудка. Ассоциации грибов с H.pylori и другими бактериями желудочно-кишечного тракта встречаются нередко, что требует продуманного адекватного подхода к тактике лечения.

Чаще пищевод поражается дрожжеподобными грибами (кандидоз), реже — лучистыми грибами (актиномикоз). Возможно сочетание нескольких грибковых заболеваний.

Кандидоз пищевода. Кандидоз пищевода в стационарах общего профиля встречается у 1,3—2,8% больных, в отделениях трансплантации органов — до 4%, при канцероматозе — от 2,8 до 6,7%. Заражение грибами рода Candida происходит экзогенным или эндогенным путем. Экзогенное инфицирование может произойти при прямом контакте с носителем инфекции или через продукты питания. Эндогенное заражение связано с активированием грибов-сапрофитов, обитающих у 20% здоровых лиц на слизистых оболочках всего пищеварительного тракта. Возникновению кандидоза пищевода способствуют изъязвления его слизистой оболочки. Иногда грибы или их споры, попадая в организм, становятся аллергенами, что приводит к развитию вторичного аллергического кандидоза. Это указывает на высокую иммунологическую активность грибковой флоры пищевода.

При патологоанатомическом исследовании висцеральный кандидоз может быть локальным (моновисцеральным) или генерализованным, с множественными метастазами во внутренние органы, кости и мышцы.

Клиническая картина кандидоза пищевода характеризуется дисфагией, болями за грудиной при прохождении пищи, рвотой с выделением пленок, слизью в кале, снижением аппетита, изменением цвета слизистой оболочки полости рта. Появление симметричных высыпаний на коже, зуда, приступов головной боли и общей слабости, нарушений сердечного ритма и изменений формулы крови на фоне грибкового поражения пищевода свидетельствуют о вторичной аллергической реакции.

Основным способом диагностики кандидамикоза пищевода является эзофагоскопия с биопсией и микологическим исследованием смыва и биопсийного материала.

B.E.Kodsi и соавт. (1975) предложили шкалу, позволяющую оценивать тяжесть поражения пищевода в зависимости от выраженности налета и степени сужения пищевода. Шкала предусматривает четыре степени тяжести. Однако степень шкалы не соответствует выраженности клинической симптоматики.

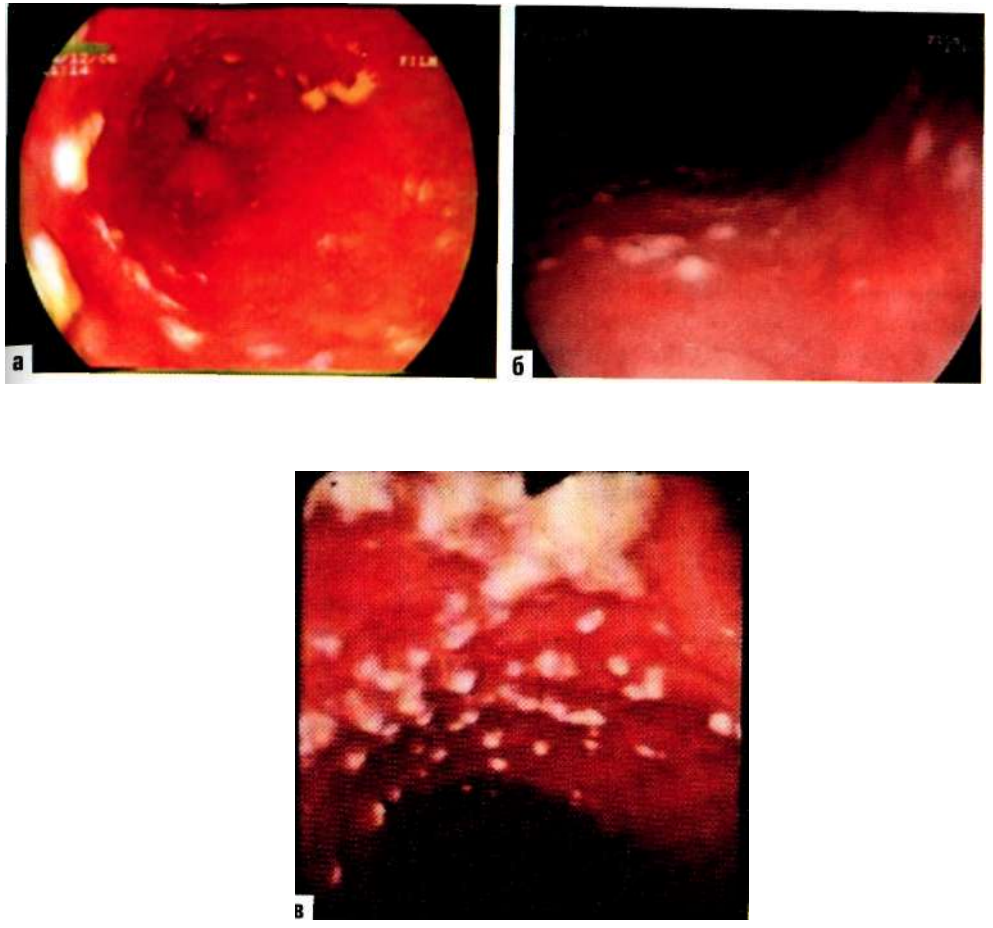


Рис. 8.1. Грибковый эзофагит: а - первой степени тяжести; б - второй степени тяжести; в - третьей степени тяжести

Эндоскоптеская семиотика. На ранних стадиях слизистая оболочка пищевода на всем протяжении ярко гиперемирована, отечна, покрыта бляшками белесоватого цвета, размером до 1 мм (1-я степень) (рис. 8.1 а) и больше (2-я степень) (рис. 8.1 б). Грибковый налет иногда принимают за скопления слизи. На более поздних стадиях видны изъязвления слизистой оболочки, белые полоски и бляшки, чередующиеся с участками гиперемии (3-я степень) (рис. 8.1 в). При 4-й степени бляшки становятся волнистыми и морщинистыми, меняя при этом окраску на светло-коричневую и темно-коричневую, слизистая оболочка разрыхлена. Иногда виден сплошной, плотный налет желтоватого или белого цвета с внедрением гриба в подслизистую оболочку или псевдомембранозные наложения с проникновением гриба в мышечную оболочку и сосуды. Кроме того, определяется сужение просвета пищевода. Эзофагоскопию завершают смыв с поверхности пищевода для микробиологического исследования и биопсия слизистой. При этом информативность исследования налетов выше, чем биоптатов (95% по сравнению с 39%) (Бурова С.А., 2005).

В большинстве случаев встречается 2-я степень по Кодзи. При хроническом течении заболевания иногда определяются разрастания соединительной ткани вокруг грибкового некротического очага, создавая в пищеводе специфическую микогранулему, трудно отличимую по внешнему виду от туберкулезной.

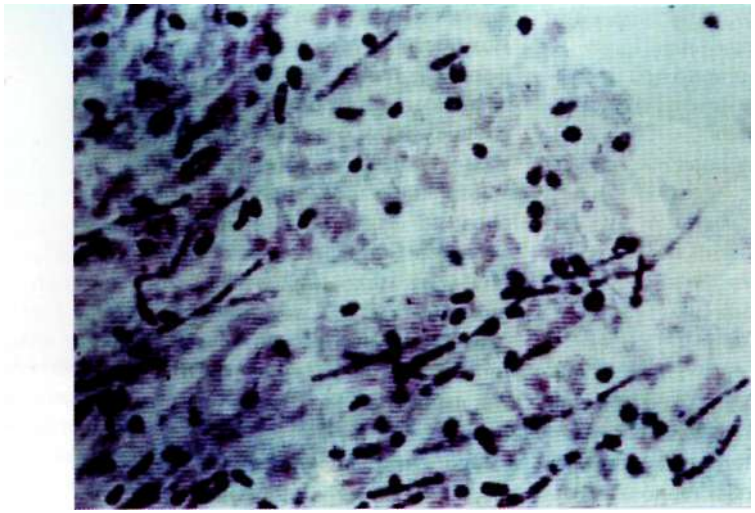


Рис. 8.2. Мицелии гриба в цитологическом препарате

В мазках со слизистой оболочки пищевода обнаруживают мицелии гриба (рис. 8.2), а при гистологическом исследовании биопсийного материала видна инвазия грибкового мицелия в слизистую оболочку пищевода. Морфологические изменения в стенке пищевода при кандидозе характеризуются воспалительной инфильтрацией, флегмонозным воспалением, некрозом слизистой оболочки и подлежащих слоев стенки пищевода с образованием язв.

Помогают в установлении диагноза реакция агглютинации и связывания комплемента. метод специфической иммунофлюоресценции.

Лечение кандидоза пищевода, как и других грибковых инфекций, должно быть комплексным (Сергеев Ю.В. и соавт., 2003). Терапия должна проводиться на фоне диеты, больные нуждаются в диспансерном наблюдении.

Лечение гастроэзофагеальной и язвенной болезни проводят антисекреторными препаратами — ингибиторами протонной помпы париетальных клеток, а также блокаторами гистаминовых Ш-рецепторов. С целью предотвращения заброса содержимого желудка в пищевод повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера и двигательную активность желудочно-кишечного тракта, назначая современные препараты — антагонисты серотониновых 5-НТ4-рецепторов. Антихеликобактерную терапию антибиотиками проводить не следует.

Необходимо проведение противогрибковой терапии. Список противогрибковых средств с каждым годом пополняется. Среди современных антимикотиков выделяют несколько групп:

полиены: амфотерицин В (амфоглюкамин), липидный комплекс Амфо В (амфолит). липосомальный Амфо В (амбизом), коллоидная дисперсия Амфо В (амфоцил);

- триазолы: флуконазол (дифлюкан), вориконазол (вифенд), итраконазол (орунгал);
- аллиламины: тербинафин (ламизил);
- эхинокандины: каспофунгин (кансидас), микафунгин.

На основании многолетних наблюдений, проводившихся на базе Центра глубоких микозов и посвященных лечению грибковых заболеваний пищеварительного тракта, разработаны комплексные схемы лечения кандидоза пищеварительного тракта с учетом локализации, глубины поражения, состояния иммунозащитных сил, наличия отягощающих заболеваний. Этиотропное значение в этой схеме отводится флуконазолу, который назначают взрослым по 2-2,5 мг/кг, в среднем 100-150 мг в сутки в течение 2-3 недель. В первый день доза удваивается. При системных микозах, в том числе при кандидозе, чаще применяют раствор флуконазола для внутривенного введения и суспензию, чем капсулы.

При успешном лечении кандидоза даже суженный участок пищевода постепенно расширяется и исчезает дисфагия.

Актиномикоз пищевода — это хроническое инфекционное заболевание, которое встречается преимущественно у лиц в возрасте от 20 до 40 лет, причем мужчины болеют в два раза чаще, чем женщины. Основным источником заражения является как экзогенная, так и эндогенная грибковая инфекция со слизистой оболочки полости рта, кариозных зубов. Сравнительно редко при нарушении целостности слизистой оболочки (ожог, травма, опухоль) возникает первичный актиномикоз пищевода. После внедрения актиномицет в стенку пищевода в подслизистой оболочке происходят некроз и распад клеток, гнойное расплавление ткани, а вокруг развивается пролиферативная реакция с образованием плотных инфильтратов. Возникает специфическая актиномикотическая гранулема (актиномикома). В фазе выздоровления наблюдаются центральный и периферический фагоцитоз, кальцификация патологического очага с развитием локальных стриктур и деформацией пищевода. Иногда подобный очаг ведет к образованию гнойных свищей, плевриту, абсцессу легкого, медиастиниту и другим осложнениям. Очень редко при прорыве гранулемы в крупный кровеносный сосуд развиваются гематогенная диссеминация с гематогенным актиносепсисом и генерализованный актиномикоз с метастазами в различные органы и ткани.

Клинические проявления актиномикоза малоспецифичны и похожи на симптомы кандидоза. Заболевание проявляется дисфагией, общей слабостью, болями за грудиной, повышением температуры тела. Однако актиномицеты поражают не только сам орган, но и клетчатку, обусловливают глубокие гнойные свищи и пенетрации, редко изъязвляются и кровоточат и в меньшей степени, чем рак и туберкулез, поражают регионарные лимфатические узлы.

Эндоскопическая семиотика. Актиномикоз обычно поражает верхнюю и среднюю части пищевода. Цвет слизистой оболочки пищевода — от ярко-красного до багрово-синюшного, на ее фоне видны множественные язвы и плотные инфильтраты с абсцессами на вершине. Язвы имеют неправильную форму, изъеденные края, в дне их видны грануляции. Дно язв покрыто густым гнойным секретом с запахом. Инфильтраты имеют неправильную форму, различные размеры, они каменистой плотности при инструментальной пальпации. В результате прорыва абсцесса в дыхательные пути образуются свищи. Свищевой ход может проникать в средостение и плевру, из него выделяется сливкообразный гной с запахом, с желтоватыми включениями — друзами гриба. Для установления окончательного диагноза необходимы прицельная биопсия и бактериологическое исследование содержимого пищевода.

В лечении актиномикоза используются иммунотерапия актинолизатом, противовоспалительная терапия и антибиотики, общеукрепляющая терапия. Разработаны стандартизированные схемы лечения.

Актинолизат представляет собой стерильный фильтрат культуральной жидкости некоторых видов самопроизвольно лизирующихся актиномицетов, содержащий продукты аутолиза и метаболизма этих микроорганизмов. В эксперименте обнаружено, что введение актинолизата стимулирует фагоцитоз в актиномикотической гранулеме, вызывает положительную динамику всех иммунных реакций. Актинолизат назначают по 3 мл внутримышечно два раза в неделю. При актиномикозе на курс требуется 20—25 инъекций, последующие курсы проводят с интервалом один месяц.

Однако лечение висцерального актиномикоза, особенно тяжелых форм, остается затруднительным из-за позднего поступления больных в специализированные отделения, длительной интоксикации и развития необратимых изменений в органах и тканях. На фоне специфического лечения иногда может развиться стриктура пищевода.

В заключение следует подчеркнуть, что число больных с грибковыми поражениями пищевода увеличивается с каждым годом, а клиническая картина их нехарактерна. Основ-

ную роль в диагностике грибковых заболеваний пищевода играют эзофагоскопия с последующими микроскопическим исследованием налетов, морфологическим исследованием биоптатов, реакция агглютинации и связывания комплемента, метод специфической иммунофлюоресценции.

Глава IX,
Удаление доброкачественных опухолей

Первое научное описание полипов полых органов впервые дал французский хирург RMenetrier в 1888 г. В настоящее время полипы разделяют на одиночный (1), единичные (2—3), множественные (до 20) и полипоз (более 20) (Сотников В.Н. и соавт., 2004). При постановке диагноза «полипоз» следует учитывать не только количество полипов, но и их распространение не менее чем на два анатомических отдела желудка.

Среди повторно возникающих полипов различают:

- резидуальный (остаточный) полип — это опухоль, возникшая в сроки до одного года на месте удаления;
- рецидивный полип — это опухоль, возникшая в сроки до пяти лет на месте удаления;
- вновь образованный полип — это опухоль, выросшая вне зоны эндоскопического удаления.

По классификации S.Yamada (1966), основанной на визуальных эндоскопических признаках, полипы делятся на четыре типа (рис. 9.1):

- плоский,
- выступающий,

полип на короткой ножке,

- полип различных размеров на ножке различной длины.

Внедрение в клиническую практику фиброволоконных эндоскопов явилось большим шагом вперед как в диагностике доброкачественных опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта, так и в их лечении. Эндоскопическое исследование значительно повысило частоту выявления различных полиповидных образований позволило дифференцировать опухоли, исходящие из слизистой оболочки, от подслизистых образований, и на основании гистологического исследования биопсийного материала с определенной степенью точности судить о структуре опухоли (Панцырев Ю.М. и соавт., 1984). Однако более углубленные исследования показали, что морфологическая диагностика, основанная на данных эндоскопической биопсии, нередко оказывается неверной даже при полипах и тем более при подслизистых опухолях. Эта проблема была решена во многом благодаря разработке методики эндоскопической полипэктомии, которая нашла широкое применение в клинической практике не только как диагностическое вмешательство, но и как безопасный и эффективный способ лечения больных с полипами желудочно-кишечного тракта и небольшими подслизистыми опухолями.

В 1970 г. японские врачи K.Tsuneoka и T.Uchida первыми выполнили удаление полипов из желудка через эндоскоп. Способ заключался в механическом отсечении опухоли на ножке с помощью металлической петли.

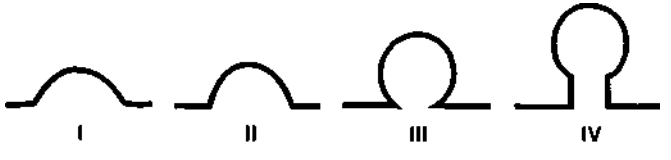


Рис. 9.1. Классификация полипов по Yamada

В 1971 г. одновременно M.Classen, L.Demling и R.Ottenjann разработали методику удаления полипов через фиброэндоскоп диатермической петлей с использованием тока высокой частоты (электроэксцизия опухоли), что в значительной степени уменьшило вероятность послеоперационного кровотечения.

В СССР первую эндоскопическую полипэктомию выполнил В.С.Савельев и соавт. в 1973 г. В дальнейшем эндоскопические вмешательства стали применяться не только при полипах, но и для удаления ранних раков желудка типов I и IIa и подслизистых опухолей (Буянов В.М., 1974; Розанов И.Б., Рохлин Э.А., 1974; Березов Ю.Е. и соавт., 1975; Корнилов Ю.М. и соавт., 1975; Соколов Л.К., 1978).

Показания и противопоказания к полипэктомии

Эндоскопическая полипэктомия является диагностической, лечебной и профилактической операцией, что делает показания к ней достаточно широкими. Подлежат эндоскопическому удалению все одиночные полипы, за исключением формирующихся полипов. Единичные и множественные полипы удаляются во время эндоскопического исследования с диагностической целью и при наличии осложнений. При полипозе желудка эндоскопическое вмешательство показано только при наличии осложнений, вызванных заболеванием (выраженная гипохромная анемия, наличие кровотечения из полипа или его угроза, быстрый рост полипов или изменение его поверхности, обтурация полипами просвета пищеварительного тракта, подозрение на малигнизацию, сомнение в диагнозе). Все резидуальные полипы подлежат удалению при отсутствии противопоказаний.

Противопоказания к эндоскопическому удалению полипов носят относительный характер, так как эндоскопическое вмешательство чаще выполняется при неясном диагнозе, наличии повторного роста и осложнениях, когда оперативное лечение представляет для больного высокую степень риска. Эндоскопическая полипэктомия противопоказана больным, находящимся в тяжелом состоянии или имеющим нарушения в свертывающей системе крови.

При полипах, не требующих удаления, проводится динамическое наблюдение с эндоскопическим контрольным осмотром один раз в шесть месяцев.

Методика полипэктомии

Перед эндоскопической полипэктомией у всех больных выполняются анализ крови на время кровотечения, ЭКГ. В большинстве случаев полипэктомию выполняют в амбулаторных условиях. Эндоскопическая полипэктомия выполняется в условиях стационара у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и имеющих полипы больших размеров. Эндоскопическая операционная должна быть оснащена необходимым оборудованием и инструментарием для выполнения полипэктомии и проведения при необходимости местного гемостаза.

Способ полипэктомии выбирается в зависимости от количества, локализации, размеров и формы полипа. В большинстве случаев полипы удаляются диатермической петлей (электроэксцизия). Редко выполняется удаление полипов при «горячей» биопсии, диатермокоагуляцией, механическим срезанием, лазерной фотокоагуляцией. Еще реже опухоль удаляется медикаментозным способом (спирт, уксусная кислота) и замораживанием. Кроме основных способов имеются различные дополнения к ним, делающие полипэктомию более безопасной и облегчающие удаление полипа (создание новокаиновой подушки в основании полипа, двухмоментное и инструментальное удаление полипа).

Электроэксцизия полипа выполняется с помощью диатермической петли серповидно!i или полигональной формы (рис. 9.2) и тока высокой частоты. Множественные полипы удаляются начиная с дистального отдела желудка по направлению к проксимальному. Если диаметр основания полипа не превышает 10 мм, петля фиксируется у основания полипа на уровне слизистой оболочки. При диаметре основания полипа свыше 10 мм петля отводится от уровня слизистой оболочки на 3–5 мм. Во избежание перфорации стенки желудка полип отводится петлей до образования складки у его основания.

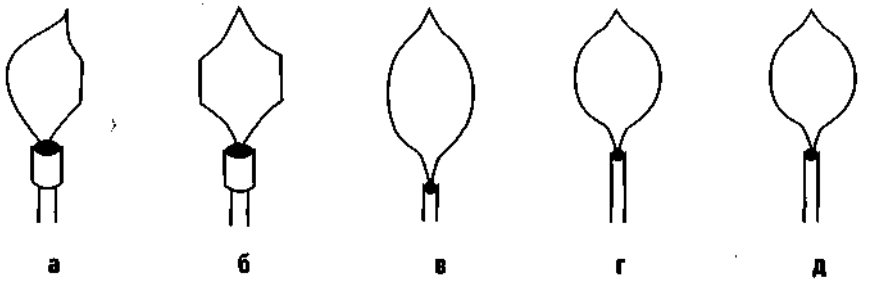


Рис. 9.2. Диатермические петли для электроэксцизии полипов: а — серповидная; б — шестиугольная; в — овальная; г — мини-овальная; д — овальная с шипами

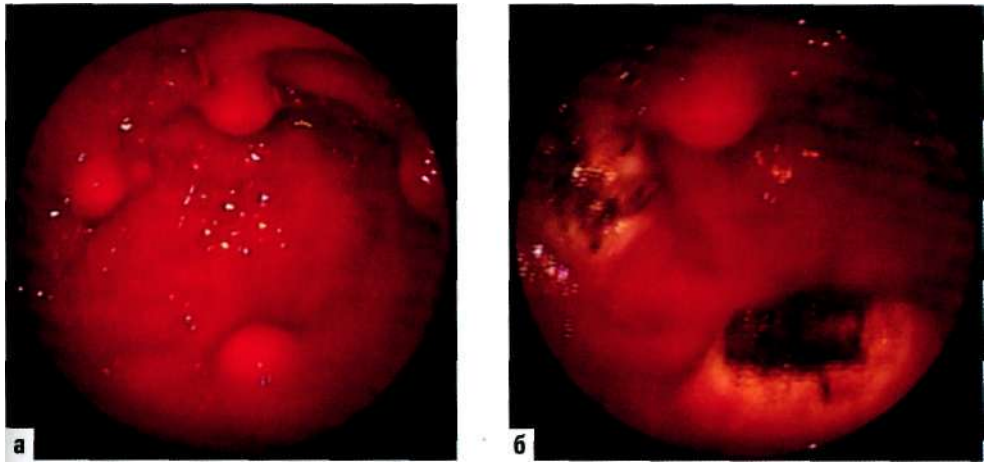


Рис. 9.3. Полипы желудка (а). На месте удаленных с помощью электроэксцизии полипов остаются струпы черного цвета (б)

В тех случаях, когда не удается набросить петлю на основание полипа, в основание по игле вводится 0,25% раствор новокаина. Благодаря инфильтрату полип приподнимается над уровнем слизистой оболочки, что облегчает набрасывание петли на его основание.

Отсечение полипа обычно выполняется в режиме коагуляции. На месте удаленного полипа образуется струп, который отторгается через 6–8 дней (рис. 9.3 а, б). Режим резания применяется при распространении ожогового некроза на стенку желудка и при наличии полипов, устойчивых к действию электрического тока.

При полипах на широком основании можно выполнять двухэтапную полипэктомию (Сотников В.Н. и соавт., 2004). На первом этапе на полип набрасывается петля, затягивается у основания и при подаче коротких разрядов высокочастотного тока в зоне соприкосновения с петлей происходит обезвоживание тканей и их уплотнение. Ткани приобретают повышенную устойчивость к механическому и электрическому воздействию. При безуспешных попытках отсечь полип на разных режимах подачи электрического тока петлю снимают с основания полипа и эндоскоп извлекают. Повторное лечение проводят через

2—3 дня. За это время ожоговый струп растворяется желудочным содержимым, что облегчает отсечение полипа во время повторной электроэксцизии.

При удалении больших аденом В.А.Романов и соавт. (2005) рекомендуют применять следующую методику. На основание ножки опухоли накладывают клипсы от 1 до 3 штук в зависимости от толщины ножки или ножку лигируют. Лигатуры целесообразно накладывать на короткие широкие ножки или на основание «сидячих» аденом. Диатермическая петля накладывается выше клипс или лигатуры. Отсечение опухоли можно проводить целиком или фрагментами. Эксцизию производят в режиме резания или в смешанном режиме, что снижает риск перфорации стенки органа. Отторжение клипс обычно происходит в срок от 5 до 30 дней. Осложнений не отмечено.

Повторный осмотр выполняют через 10 дней. Через 12—14 дней постожоговая поверхность заполняется грануляционной тканью.

При резидуальных полипах применяют комбинированный способ лечения (Сотников В.Н. и соавт., 2004). Резидуальный полип, как правило, имеет широкое основание, бугристую поверхность, плотную консистенцию. Разрастающаяся в области основания полипа рубцовая ткань затрудняет фиксацию петли на уровне слизистой оболочки. Поэтому первоначально производят электроэксцизию опухоли по фрагментам. Образовавшаяся обширная постожоговая поверхность имеет белесоватый цвет. Оставшиеся неудаленные мелкие участки полипозной ткани коагулируют шариковым электродом. Край образовавшегося дефекта по всей окружности также коагулируется до образования струпа белого цвета. После электроэксцизии и дополнительной коагуляции участок приобретает вид площадки белесоватого цвета с краем, не возвышающимся над уровнем основной поверхности. При наличии бугорков, возвышающихся над уровнем ожогового струпа, проводится инъекция 96% спирта в основание бугорков и в край дефекта в количестве 3—4 мл до образования видимого инфильтрата. Концентрированный раствор спирта практически не действует на рубцовую ткань, а коагулирует только грануляционную и полипозную ткани. Его введение не вызывает глубокого некроза и перфорации стенки желудка.

Оценить полноту удаления резидуального полипа после первого сеанса комплексного эндоскопического лечения не удается из-за маскировки остатков полипа обширным ожоговым струпом. Через 6—8 дней ожоговый струп растворяется желудочным содержимым. и определяется дно красного цвета. Для профилактики возможного повторного роста полипов выполняется электрокоагуляция всех участков, выступающих над уровнем постожоговой поверхности. Через 12—14 дней постожоговая поверхность заполняется грануляционной тканью. Очаги повторного роста коагулируются, избыточно разрастающиеся грануляции удаляются методами электрокоагуляции и электроэксцизии. Лечение считается завершенным, если повторный рост полипа не отмечается в течение трех последующих осмотров, проводимых через каждые 10 дней. При повторном росте опухоли на участке удаления проводится повторное лечение.

Все удаленные единичные, одиночные и резидуальные полипы извлекают для гистологического исследования. При множественных полипах и полипозе для гистологического исследования извлекают опухоли, имеющие большие размеры, бугристую поверхность, а также полипы, основание которых плохо просекается петлей во время электроэксцизии.

После полипэктомии все больные находятся на динамическом наблюдении. Контрольные эндоскопические исследования проводят один раз в шесть месяцев в первые пять лет, и один раз в год — в дальнейшем.

Методика радиоволнового удаления доброкачественных опухолей

Для удаления доброкачественных опухолей пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью радиоволнового воздействия используют петлю из мононити (рис. 9.4). Антенную пластину накладывают на эпигастральную область. Петлю набрасывают на полип, затягивают у основания (рис. 9.5 а, б) и на смешанном режиме «коагуляция-резание»

Рис. 9.4. Петля из мононити для эндоскопического удаления доброкачественных опухолей с помощью радиоволнового воздействия

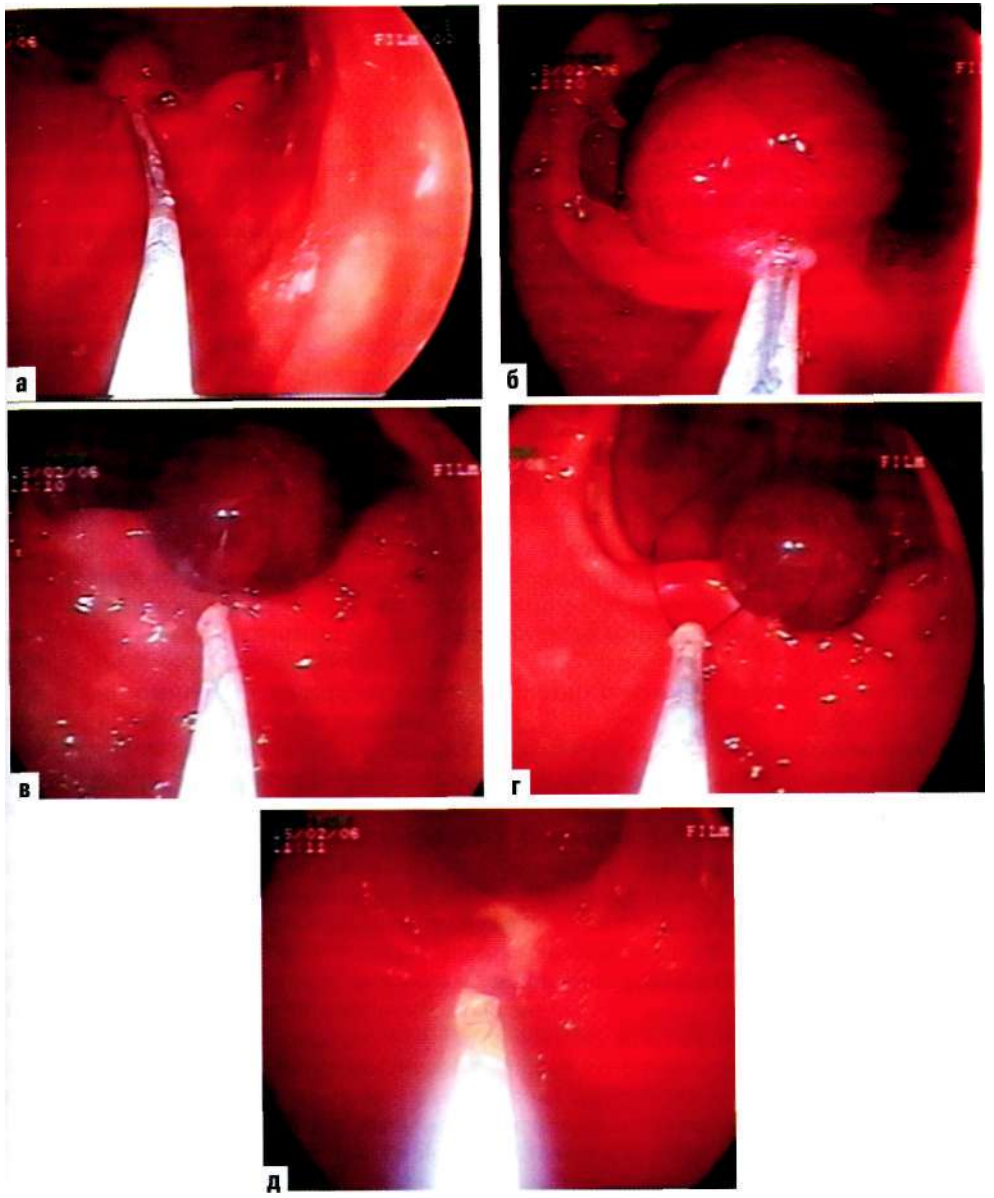


Рис. 9.5. Полипэктомия с помощью прибора «Сургитрон™»; а — на полип наброшена петля и затянута у основания; б — процесс отсечения полипа с помощью радиоволнового воздействия; в — полип отсечен; г — петля освобождена; д — на месте удаленного полипа видно поверхностное изъязвление белого цвета

при мощности прибора 4,5—5,5 полип отсекают (рис. 9.5 в, г), извлекают и направляют на гистологическое исследование. На месте удаленного полипа остается плоская язва без коагуляционного струпа, покрытая белесоватой пленкой (рис. 9.5 д).

Глава X.
Эндоскопическое лечение раннего рака желудка

В 1974 г. Deyle впервые удалил полиповидный рак через эндоскоп. При гистологическом исследовании препарата выявлен ранний рак желудка, удаленный в пределах здоровых тканей. Таким образом, была обоснована возможность удаления полиповидной формы раннего рака желудка (тип I) через эндоскоп.

Эндоскопические методы электрохирургии раннего рака желудка постоянно совершенствовались. Наиболее широко они стали применяться в Японии. Метод заключался во введении в подслизистый слой, непосредственно под опухоль, 10% солевого раствора с добавлением адреналина с последующей эндоскопической резекцией всего участка (Imaoka W. и соавт., 1987). Впоследствии этот метод получил название эндомукозальной резекции и широко используется в Японии по настоящее время.

Распространение получила техника удаления раннего рака (тип I) двойной петлей, предусматривающая применение двухканального эндоскопа. Опухоль захватывают одной петлей как при обычной полипэктомии, при этом форма опухоли напоминает полип на ножке, а на «псевдоножку» набрасывают вторую петлю и выполняют электроэксцизию опухоли.

T.Takemoto (1986) описал технику обширной, так называемой Strip-биопии, при которой захватывается большой участок (до 4 $см^2$) слизистой оболочки с подслизистым слоем.

Хорошие отдаленные результаты в лечении раннего рака желудка были получены при комбинации электрохирургических и лазерных методик с инъекциями этанола (Imaoka W. и соавт., 1987).

Как дополнение к электрохирургическим методам, локальное введение 5-фторурацила позволяет уменьшить процент рецидивов.

В последние годы появились сообщения о лечении раннего рака с использованием аргоноплазменного коагулятора, при работе с которым отсутствует дым и происходит избирательное воздействие на определенные ткани.

О первом опыте применения аргонового и YAG-неодимового лазеров при лечении раннего рака желудка сообщили W.Rosch и P.Fruhmorgen в 1980 г. По данным большинства авторов, лазерная деструкция при раннем раке желудка используется при высокой степени операционного риска. Показаниями являются старческий возраст, осложненный инфаркт миокарда, легочно-сердечная недостаточность, высокая локализация раннего рака, его обнаружение в культе желудка, почечная недостаточность, декомпенсированный цирроз печени, отказ больного от хирургического лечения.

На VII Международном конгрессе по лазерной хирургии и лазерам в медицине в 1987 г. был представлен метод лазерной гипертермии. Лазер-термическая система включала YAG-неодимовый лазер с устройством для снижения энергии лазера до 2 Вт на выходе световода. Через первый канал двухканального эндоскопа вводится световод с коническим сапфировым наконечником и подводится непосредственно к опухоли, а через другой канал — термосенсор, располагающийся в очаге поражения в 8 мм от лазерного световода. Термосенсор соединяется с компьютером, поддерживающим температуру на уровне 43—44°С. Принцип лечения основан на том, что нормальные клетки переносят подобную температуру, а злокачественные клетки погибают. Этот метод является эффективным при раннем раке типа Пс и типа III, где электрохирургическая и лазерная деструкции не показаны.

Наряду с высокоэнергетической лазерной деструкцией получила развитие и лазерная фотодинамическая терапия. Облучение опухоли низкоэнергетическим лазером в диапазоне 630 нм после предварительного введения в организм производных гематопорфирина вызывает разрушение эндотелия микрососудов опухоли. Следствием этого является агрегация тромбоцитов и эритроцитов, а в конечном итоге — распад опухоли. Биохимический процесс, проходящий на клеточном уровне, приводит к выделению межклеточного «синглетного» кислорода и довершает цитотоксический эффект в опухоли. Наиболее часто используют аргоновый лазер с длиной волны 488—514 нм, лазеры на красителях (630 нм), лазер на парах золота (628 нм). Достаточно перспективны полупроводниковые лазеры и фотосенсибилизаторы хлоринового ряда, не оказывающие фототоксического действия на здоровые ткани.

В 1985 г. в Японии была принята национальная программа «Лазер и ранний рак желудка». Эндоскопическому методу лечения подлежат высокодифференцированные опухоли 1 и II типов. При всех способах лазерного и комбинированного воздействия на опухоль общий уровень осложнений не превышал *2%*. Через год на основании данных гастробиопсии злокачественная опухоль выявлена лишь у 15% больных.

Таким образом, изучение отдаленных результатов эндоскопического лечения раннего рака желудка свидетельствует о высокой эффективности лазерных и электрохирургических методов, используемых в комбинации.

Глава XI. Удаление инородных тел

Инородные тела верхних отделов пищеварительного тракта диагностируют на основании анамнеза, клинической картины, данных рентгенологического и эндоскопического исследований.

Инородные тела пищевода, обтурирующие просвет органа, клинически проявляются слюнотечением, болями за грудиной, нарушением прохождения воды и пищи.

Острые инородные тела, внедренные в стенку пищевода, вызывают боли в области шеи или за грудиной, которые полностью проходят после удаления инородного тела.

Инородные тела, локализующиеся в желудке, как правило, клинически себя ничем не проявляют, за исключением множественных металлических инородных тел, которые вызывают постоянные тупые боли и тяжесть в эпигастральной области.

Несмотря на то что эндоскопическое исследование при инородных телах верхних отделов пищеварительного тракта чаще всего бывает экстренным и в желудке находится пища, тем не менее промывания желудка не производят из-за опасности возникновения осложнений, так как усиление перистальтики способствует смещению инородного тела и внедрению его в слизистую оболочку.

В большинстве случаев инородные тела удаляют под местной анестезией. Однако у больных с психическими нарушениями, а также при длительных манипуляциях следует применять общее обезболивание.

Методика извлечения инородного тела зависит от его локализации, размеров, консистенции и формы.

Инородные тела в пищеводе чаще локализуются в области первого или второго физиологического сужения, а также в области патологических сужений, обусловленных опухолью или рубцовой стриктурой, поэтому эндоскоп необходимо вводить только под контролем зрения во избежание перфорации стенки органа. Наиболее часто в пищеводе диагностируются куски мяса с костью, кости рыбы, птицы, косточки фруктов.

Для удаления плоских костей используют захват типа «крысиный зуб» (рис. 11.1 а).

Тонкие, острые инородные тела, как правило, внедряются одним концом в стенку пищевода. Инородное тело захватывают петлей за проксимальный край, отступив от него не более чем на 0,3—0,5 см (чтобы инородное тело не заняло поперечного положения), и извлекают вместе с прибором.

Если острое инородное тело внедрено двумя концами в противоположные стенки пищевода, то его захватывают биопсийными щипцами за один из концов и, смещая в ту или иную сторону, освобождают один из концов предмета и выводят его в просвет органа. Затем захватывают петлей за освобожденный конец и извлекают вместе с эндоскопом.

Для извлечения инородных тел неправильной конфигурации органической или неорганической природы используют вилочковый захват (рис. 11.1 б) или захват типа «крокодил» (рис. 11.1 в).

Большие куски мяса, которые не удается сразу извлечь вилочковым захватом, разрушают инструментом, а затем или низводят в желудок, или извлекают наружу вместе с прибором. Если инородное тело низведено в желудок, то не следует заниматься его поисками, так как в желудке обычно находится непереваренная пища.

«Потерянную» дренажную трубку удаляют петлей, набрасывая ее на свободный конец. Если дренажная трубка фиксирована лигатурой, то вначале пересекают лигатуру ножницами (рис. 11.1 г), а затем извлекают дренажную трубку.

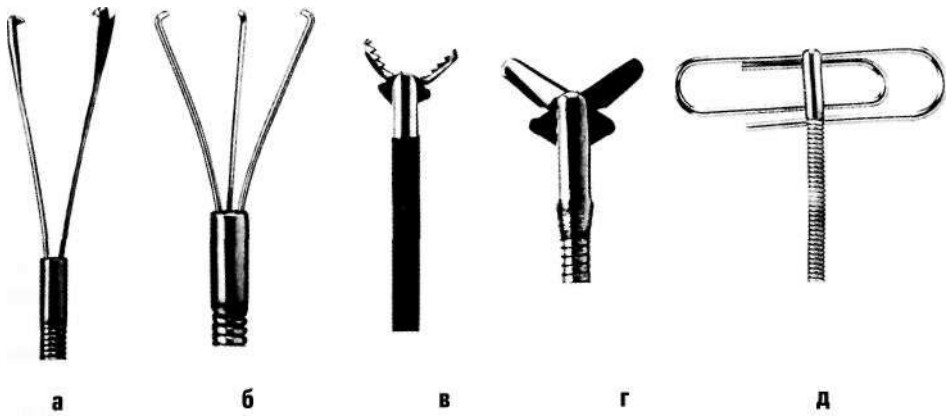


Рис. 11.1. Инструмешы для извлечения инородных тел: а — экстрактор типа «крысиный зуб»; б — трехзубый захват; в — экстрактор типа «крокодил»; г — ножницы; д — магнитный экстрактор

Для удаления металлических инородных тел можно использовать магнит (рис. 11.1 д).

После извлечения инородного тела выполняют повторную эзофагоскопию для оценки состояния слизистой оболочки пищевода в месте локализации инородного тела. При наличии глубоких дефектов слизистой оболочки больного отправляют в рентгеновский кабинет для выполнения рентгеноскопии и исключения перфорации стенки органа.

Из желудка извлекают только те инородные тела, которые представляют опасность в плане перфорации стенки органа (иглы, булавки, лезвие бритвы, стекло и т. д.), инородные тела, которые не могут самостоятельно переместиться из желудка в двенадцатиперстную кишку через привратник из-за своих больших размеров или из-за стеноза привратника (рис. 11.2). При наличии в желудке острого инородного тела необходимо стараться удалить его во время первого осмотра. Если инородное тело плохо визуализируется из-за наличия пищи, повторное исследование выполняют через 5–6 часов, в течение которых больной не должен принимать пищу.

При осмотре больных, перенесших различные операции на желудке, нередко выявляют перифокальное воспаление вокруг шовного материала. В этом случае лигатуры удаляют с помощью биопсийных щипцов с предварительным пересечением их ножницами. Если воспаление вокруг лигатуры отсутствует, то ее удалять не следует. Необходимо назначить контрольное эндоскопическое исследование через 2–3 месяца.

Если инородное тело не удается извлечь по техническим причинам (большие размеры предмета, множественные инородные тела) или из-за выраженного беспокойства больного, то дальнейшие манипуляции необходимо проводить под общим обезболиванием.

Наиболее сложно удалять инородные тела из двенадцатиперстной кишки. Следует производить удаление только острых предметов, создающих опасность перфорации стенки органа. Удаление нередко производят под внутривенным или общим обезболиванием с помощью захвата типа «крысиный зуб» или «крокодил».

Диагностика и удаление безоаров

Безоары желудка и двенадцатиперстной кишки образуются при попадании в желудок с пищей или в результате вредных привычек таких веществ, которые не перевариваются в нем, а накапливаются и формируются в инородные тела. Кроме того, безоары могут образовываться вследствие размножения в желудке грибов типа Candida.

Диагностика таких инородных тел, как безоары желудка и двенадцатиперстной кишки, чрезвычайно трудна, так как они не имеют характерной клинической картины. Клиническими признаками безоаров являются тяжесть и боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, отрыжка тухлым, плохой аппетит, похудание, т. е. те симптомы, которые характерны как для язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, так и для рака желудка.

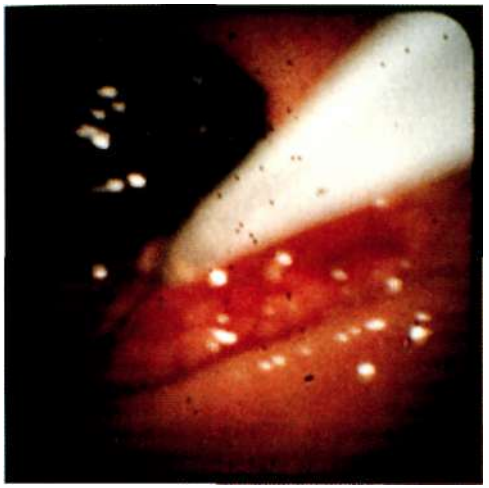


Рис. 11.2. Косточка сливы удалена из желудка с помощью трехзубого захвата

Чаще других встречаются *фитобезоары,* которые составляют 70–75% всех безоаров. Они формируются из растительной клетчатки, кожицы, семян и косточек плодов и фруктов (хурмы, сливы, винограда, инжира, черемухи). Скорость образования фитобезоаров зависит от их органической природы и колеблется от 5 дней до 16 лет. В зависимости от сроков формирования фитобезоары могут иметь консистенцию от мягкой до каменистой. Они бывают единичными и множественными, темно-коричневого или зеленого цвета, издают зловонный запах. Размеры безоаров колеблются от нескольких миллиметров до 20 см и более. Фитобезоары часто диагностируют у больных после ваготомии.

Трихобезоары были описаны раньше других. В отечественной литературе о трихобезоаре впервые сообщил В.М.Мыш в 1912 г. Они образуются при попадании в желудок волос и встречаются чаще у людей с неуравновешенной психикой, которые страдают непреодолимым желанием кусать волосы, а также у лиц, работающих с волосом. Трихобезоары желудка иногда достигают веса 3,5 кг.

Шеллакобезоары образуются в основном у алкоголиков. Причиной образования этих безоаров является прием внутрь спиртового лака, нитролака и политуры. Шеллакобезоары имеют белесовато-бурый цвет, гладкую или слегка шероховатую поверхность, вес их достигает 500 г и более (рис. 11.3). На разрезе они имеют ячеистое и слоистое строение и черно-коричневый цвет. Камни твердые на ощупь, режутся ножом, крошатся.

Пиксобезоары формируются улиц, имеющих привычку жевать смолу, вар. Формируются они медленно и достигают крупных размеров.

Себобезоары образуются при уплотнении животного жира. Образование себобезоаров связано с тем, что точка плавления животного жира выше внутрижелудочной температуры, и происходит кристаллизация триглицеридов с образованием жировых камней.

Себо- и фитобезоары способствуют образованию язв в желудке и двенадцатиперстной кишке у 10–25% больных. Перфорация язвы желудка и кровотечение чаще наблюдаются при трихобезоаре. Тогда безоар случайно обнаруживают во время операции. При длительном нахождении безоара в желудке возможна малигнизация язвы. Описаны случаи сочетания безоаров желудка с карциномой (Овчинников В.И. и соавт., 1974).

Кроме перфорации и малигнизации язв безоары могут вызывать непроходимость желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки.

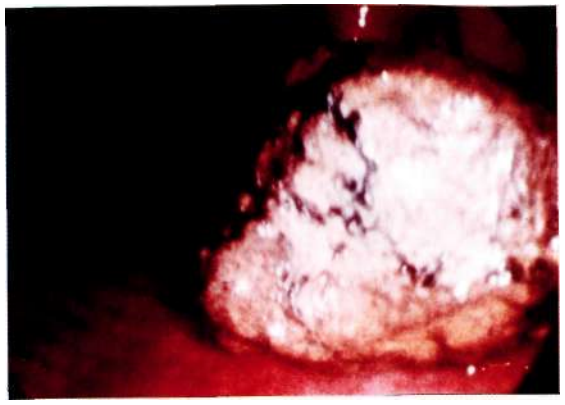


Рис. 11.3. Шеллакобезоар

При рентгенологическом исследовании безоар нередко принимают за доброкачественную или злокачественную опухоль. Установить точный диагноз возможно лишь во время эндоскопического исследования.

Все безоары, как правило, имеют размеры свыше 3 см в диаметре, поэтому перед удалением их необходимо рассечь петлей или раздробить каким-либо инструментом. Для того чтобы ускорить процесс дробления безоара, во время первого исследования на него наносят несколько миллилитров трипсина, химотрипсина или химопсина. Повторный осмотр выполняют через 2-3 дня. За это время мелкие части безоара отходят естественным путем, а более крупные следует раздробить на мелкие части и удалить с помощью петли или вилочкового захвата. Иногда, при очень больших размерах безоаров, для их удаления требуется провести до 10 эндоскопических исследований.

В заключение следует отметить, что лечение больных с инородными телами верхних отделов желудочно-кишечного тракта обычно проводят в амбулаторных условиях, под местной анестезией, а после удаления инородного тела больные могут быть отпущены домой, за исключением пациентов, у которых имеет место глубокое повреждение стенки органа и велика опасность перфорации. Эти больные должны наблюдаться в стационаре в течение суток.

Глава XII. Наложение чрескожной эндоскопической гастростомы*

В комплексном лечении тяжелых больных, которые не могут питаться через естественные пути, наряду с парентеральным питанием важное место занимает энтеральное питание. При этом, безусловно, энтеральное питание является более физиологичным и эффективным по сравнению с парентеральным.

Впервые об энтеральном питании через фистулу тощей кишки упоминается в 1858 г. (W.Bush), а о питании через назогастральный зонд — в 1882 г. Однако до 1945 г. для энтерального питания использовались только смеси из натуральных пищевых продуктов (молоко, яйца, мука и др.). Подобная пищевая смесь для введения больному на операционном столе была предложена профессором С.И.Спасокукоцким.

Начиная с 1891 г. разрабатывались различные способы наложения гастростомы такими известными хирургами, как Witzel (1891) (рис. 12.1 а, б), Kader (1896) (рис. 12.2), Foley (рис. 12.3) и др.

Благодаря развитию эндоскопии и современных медицинских технологий появились менее инвазивные способы для проведения энтерального питания. Так, в 1989 г. И.Д.Прудков впервые наложил гастростому под контролем лапароскопа (рис. 12.4). Метод наложения гастростомы или еюностомы под контролем лапароскопа используется до настоящего времени у больных, у которых нарушен естественный пассаж пищи по пищеводу.

В зависимости от способов энтерального питания разработаны четкие условия для его выполнения и сроки кормления (табл. 2).

Как видно из табл. 2, для хирургического, в том числе лапароскопического, способа необходимо общее обезболивание. Больного можно начинать кормить лишь на 3-й сутки. Кроме того, хирургические гастростомы и еюностомы сопровождаются выраженной деформацией стенки желудка или кишечника. В то же время через хирургические гастро- и еюностомы можно кормить пациентов не только жидкими, но и полужидкими питатель-

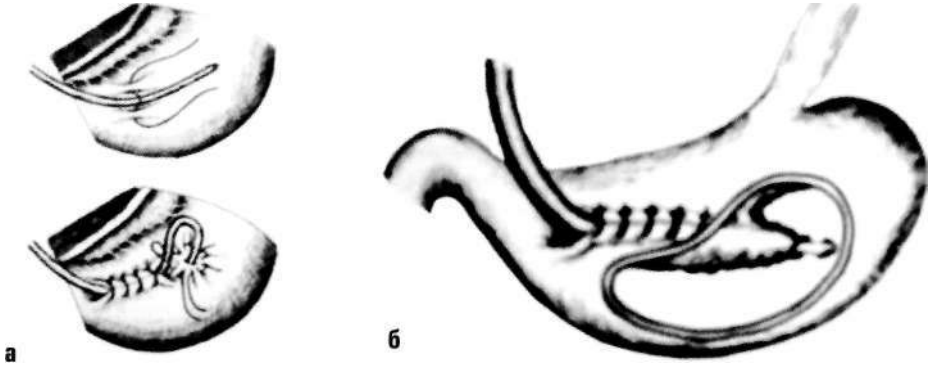


Рис. 12.1. а — гастростомия по Witzel (1); б — гастростомия по Witzel (2)

* — глава написана совместно с д.м.н., профессором Ю.Ш.Розиковым

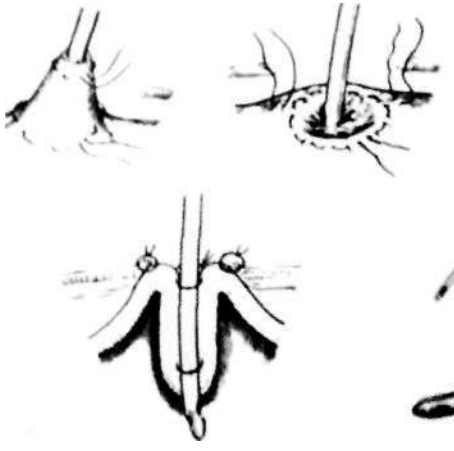


Рис. 12.2. Гастростомия по Kader

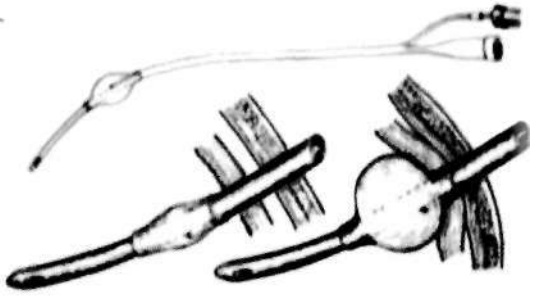


Рис. 12.3. Гастростомия по Foley

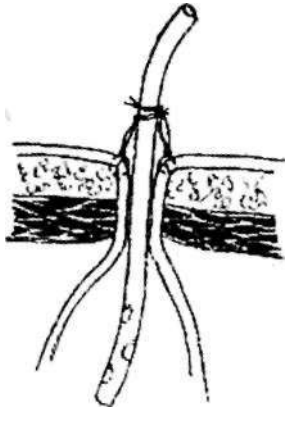


Рис. 12.4. Наложение гастростомы под контролем лапароскопа

Таблица 2

Способы энтерального питания, условия выполнения и сроки кормления

Способы энтерального питания	Условия для выполнения	Сроки начала кормления	Продолжительность кормления
Хирургические: а) гастростомия б) еюностомия в) еастроеюностомия	Эндотрахеальный наркоз или местная анестезия	На 3-и сутки	Более 1 года
Лапароскопические: а) гастростомия б) еюностомия	Эндотрахеальный наркоз	На 3-и сутки	Более 1 года
Эндоскопические: а) назогастральный зонд б) назоинтестинальный зонд	Местная анестезия (при сохранённой проходимости пищевода)	Сразу после установки зонда	До 2-3 недель
Чрескожная эндоскопическая: а) гастростомия б) еюностомия	Местная анестезия (при сохранённой проходимости пищевода)	Сразу после наложения стомы	Более 1 года

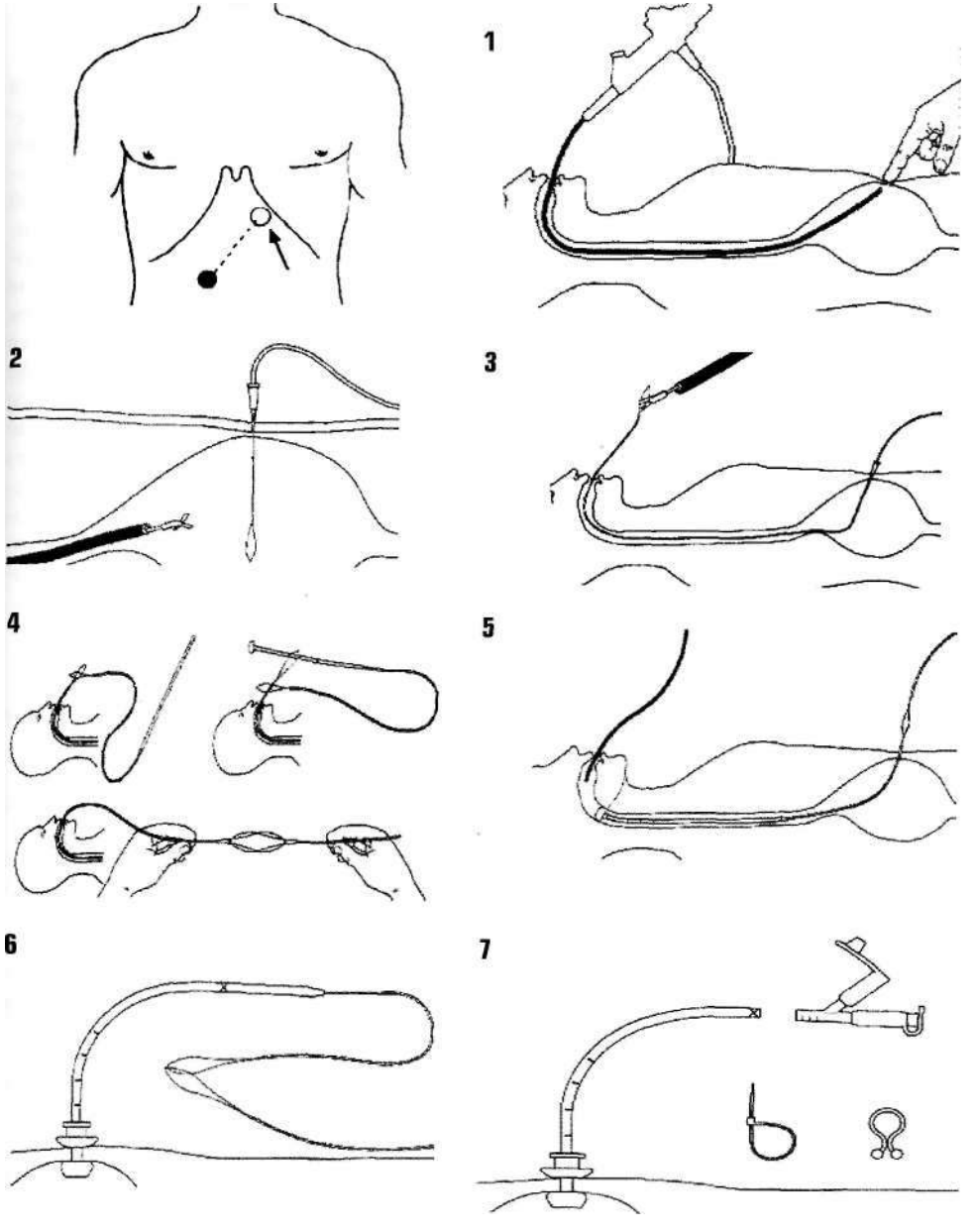


Рис. 12.5. Схема наложения чрескожнои эндоскопической гастростт

ными смесями, являющимися более калорийными и качественными, так как состав полужидких питательных смесей максимально приближен к естественному химусу.

В связи с этим в последние годы разработан метод наложения чрескожнои гастростомы для длительного энтерального питания под эндоскопическим контролем, являющийся менее инвазивным, более простым и эффективным для больного. Необходимым условием для этого является сохранение проходимости пищевода.

Техника наложения чрескожной эндоскопической гастростомы состоит из следующих этапов.

Чрескожная эндоскопическая гастростомия выполняется на операционном столе, под местной анестезией, больной находится в положении Фовлера. После проведения эндоскопа в желудок и достаточной инсуффляции воздуха с помощью диафаноскопии выбирается подходящее место для пункции брюшной стенки. Оно должно находиться вне белой линии живота и соответствовать маловаскуляризированному участку стенки желудка. Проверка правильности выбора места пункции производится при надавливании пальцем передней брюшной стенки снаружи и контролем через эндоскоп (рис. 12.5.1). После обработки передней брюшной стенки и проведения местной инфильтрационной анестезии в выбранном месте производится надрез кожи, длина которого соответствует диаметру гастростомической трубки. После этого с помощью приложенной к набору иглы с мандреном под эндоскопическим контролем пунктируют желудок через кожу (рис. 12.5.2). Мандрен удаляют. Петля-проводник вводится через иглу в желудок, захватывается при помощи биопсийных щипцов и вместе с эндоскопом извлекается через рот наружу (рис. 12.5.3). Петля-проводник соединяется с нитью на конусе гастростомической трубки (рис. 12.5.4). С помощью нити заводят в желудок зонд так, чтобы его конус уперся в канюлю трокара. Гастростомический зонд вместе с канюлей проводят через стенку желудка и переднюю брюшную стенку до упора его торцевым концом в стенку желудка (рис. 12.5.5). Гастростомический зонд фиксируется с помощью специальных принадлежностей из набора для выполнения чрескожной эндоскопической гастростомии (рис. 12.5.6). Конус отсекают и на внешнем конце стомы прикрепляют канюлю для введения питательной смеси (рис. 12.5.7). Перевязки проводят каждый день в течение недели, затем через день.

Гастростомы

Преимуществами чрескожной эндоскопической гастростомии и еюностомии являются местная анестезия, возможность кормления больного сразу же после наложения стомы, продолжительное нахождение стомы (более одного года).

Для наложения чрескожной эндоскопической гастростомы выпускаются различные по форме и размеру зонды.

Показаниями к выполнению чрескожной эндоскопической гастростомии являются нейрогенные нарушения акта глотания, возникающие, как правило, при рассеянном склерозе, инсульте, некоторых онкологических заболеваниях и т. д.

К *противопоказаниям* относятся крайне тяжелое состояние больного, сепсис, перитонит, нарушения свертываемости крови, полиорганная недостаточность, острый панкреатит, кишечная непроходимость, канцероматоз брюшины, асцит, а также технические сложности, в частности неинформативная диафаноскопия.

Осложнения, возникающие при выполнении чрескожной эндоскопической гастростомии. по данным литературы, встречаются достаточно редко (0,8—0,9%). Осложнения могут быть связаны прежде всего с нарушениями техники выполнения гастростомии. К ним относятся:

пневмоперитонеум, который проходит без каких-либо последствий;

- повреждение противоположной стенки желудка при недостаточном раздувании его воздухом;

кровотечение;

- перфорация;
- нагноение операционной раны;
- дислокация стомы.

К осложнениям общего характера относятся легочная аспирация, которая в редких случаях может явиться серьезным и потенциально фатальным осложнением чрескожной эндоскопической гастростомии. При обнаружении аспирации мы рекомендуем выполнять экстренную лечебно-диагностическую бронхоскопию.

Из инфекционных осложнений следует отметить разлитой перитонит и нагноение раны.

Глава XIII. Эндоскопическая установка дуоденального зонда

Установка зонда для энтерального питания показана больным, перенесшим резекцию желудка, осложнившуюся развитием анастомозита, а также пациентам, находящимся на искусственной вентиляции легких. Необходимым условием для этого является сохранение проходимости пищевода и желудка.

Противопоказанием является стеноз пищевода или выходного отдела желудка.

Методика выполнения. Под местной анестезией эндоскоп вводят за анастомоз или в двенадцатиперстную кишку. Через биопсийный канал эндоскопа проводят направляющую нить (струну) в дистальные отделы двенадцатиперстной или тонкой кишки. Затем эндоскоп медленно извлекается, а нить постоянно проводится вперед, чтобы сохранить ее положение в кишке. После удаления эндоскопа проксимальный конец нити выводится через нос и по ней проводят зонд в двенадцатиперстную или тонкую кишку (рис. 13.1). Обязателен эндоскопический контроль за положением зонда.

Преимуществами проведения эндоскопического назогастрального или назоинтестинального зонда являются простота выполнения и общедоступность: установить зонд под контролем гастроскопа можно в любом хирургическом, эндоскопическом или реанимационном отделении под местной анестезией. Начинать кормление больного можно сразу же после установки зонда.

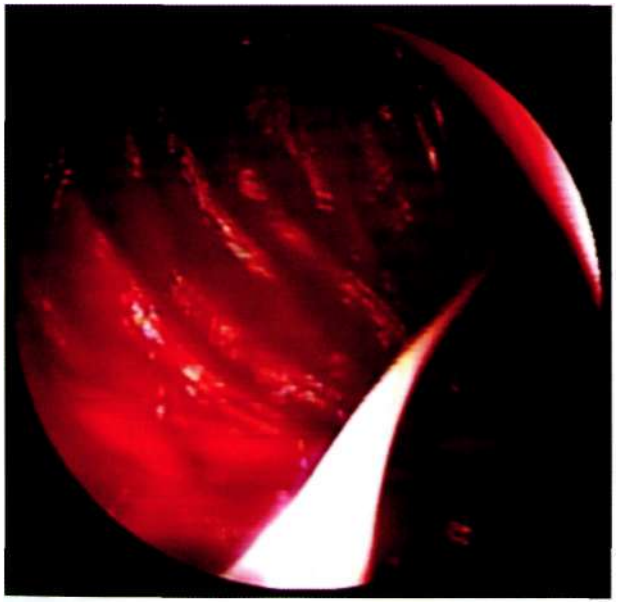


Рис. 13.1. Установка дуоденального зонда

К недостаткам метода относится непродолжительный срок нахождения зонда — 2–3 недели.

Осложнения. В некоторых случаях возможно развитие фарингита, ларингита, отита, эзофагита с кровотечением, а также дислокация зонда.

Глава XIV
Стеноз пищевода*

Причинами стеноза пищевода являются опухолевые и неопухолевые заболевания, такие как пептический эзофагит, химический и лучевой эзофагит, ахалазия кардии.

Для лечения стеноза пищевода, в зависимости от его этиологии и степени выраженности процесса, применяют различные методы лечения: хирургический, лучевой, лекарственный и эндоскопический.

При опухолях пищевода в большинстве случаев наблюдается его раковое поражение. Практически при любой стадии опухолевого процесса одним из основных симптомов заболевания является дисфагия, связанная с развитием стеноза. Прогноз заболевания зависит от стадии опухолевого процесса. Так, при I-II стадии возможно проведение радикального лечения с большой вероятностью; при III стадии результаты радикального лечения резко ухудшаются, а при IV стадии выполнение радикальной операции. Все это обусловливает необходимость проведения ранней диагностики рака пищевода. В нашей стране, к сожалению, около 80% пациентов поступает на лечение с III-IV стадией, что определяет плохие общие результаты лечения.

В настоящее время основным методом радикального лечения больных раком пищевода остается хирургический, так как он обеспечивает наилучшие результаты, однако он применим лишь при начальных (I—II) стадиях заболевания и при раннем раке пищевода (T1-T2N0). Реальная надежда на излечение имеется только после резекции опухоли, однако более чем у 50% пациентов к моменту установления диагноза опухоль уже имеет распространенный характер. Эндоскопические вмешательства и различные варианты деструкции возможны при опухолях малого размера. Методика хирургического лечения рака пищевода практически достигла своего предела, и дальнейший прогресс видится в использовании комбинированных методов лечения.

На втором месте по эффективности стоит лучевая терапия, которая может проводиться по радикальной программе:

При начальных стадиях заболевания.

При наличии противопоказаний к хирургическому лечению.

Как элемент комбинированного лечения при распространенном опухолевом процессе и при наличии регионарных метастазов.

Как паллиативное лечение при местнораспространенном опухолевом процессе или наличии отдаленных метастазов.

Эффективность лучевой терапии в последние десятилетия была повышена путем использования современных высокоэнергетических лучевых установок, позволивших увеличить дозу облучения опухоли при снижении лучевых реакций и осложнений, новых схем фракционирования дозы облучения и применения радиомодификаторов.

Наименее эффективно при раке пищевода применение противоопухолевых химиопрепаратов, из которых в настоящее время в комбинацию чаще всего включают производные платины. Вместе с тем в последние годы появляется много высокоэффективных препаратов, и, по-видимому, следует ожидать значительного подъема эффективности противоопухолевой химиотерапии в ближайшее время.

Объем облучения зависит от локализации, распространенности опухолевого процесса, наличия регионарных метастазов. Доза облучения при «классическом» фракционирова-

* — глава написана совместно с к.м.н. А.Г.Репиной

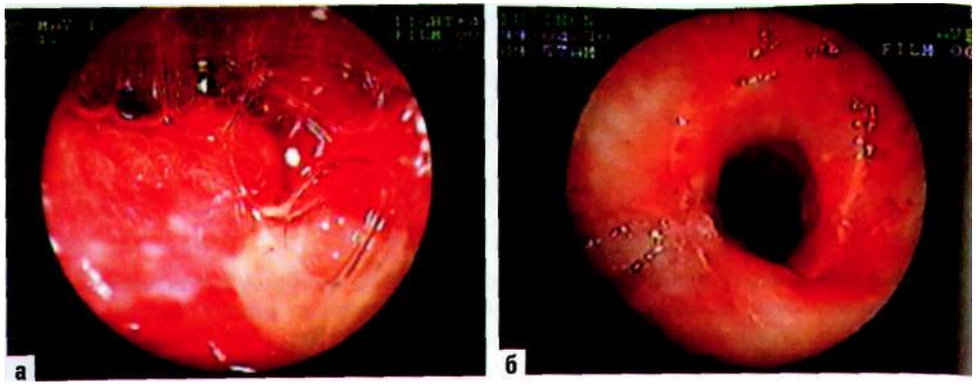


Рис. 14.1. Больная К., 76 лет. Рак средней и нижней трети пищевода, экзофитная форма, со стенозом 3-й ст.: а — до лечения; б — регресс опухоли пищевода на фоне лучевой терапии (просвет пищевода свободный)

нии составляет, как правило, 60-70 Гр на зону опухолевого поражения и 40-50 Гр — на регионарные зоны. При наличии выраженной дисфагии до начала лучевого лечения или накладывают гастростому, или, как вариант, может выполняться эндоскопическая лазерная коагуляция, установка в просвет пищевода трубки или самораспрaвляющегося стента.

Наиболее частым морфологическим типом рака пищевода является плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, что имело место у всех наших пациентов.

Приводим наше наблюдение.

Больной М, 70 лет, в 1996 г. диагностирован рак средней трети пищевода, экзофитная форма роста T2NxM0; проведена дистанционная лучевая терапия СОД = 72 Гр. Опухоль полностью резорбировалась. В 2003 г. при контрольной эзофагоскопии выявлен рак in situ. Проведена внутриполостная лучевая терапия СОД = 37,7 Гр. Отмечен полный регресс опухоли. Ремиссия более 4 лет.

При распространенном раке пищевода (T3-T4) проводится паллиативная дистанционная лучевая терапия в суммарной дозе 65—79 Гр.

Приводим два наблюдения.

Больная К., 76 лет, обратилась в клинику в январе 2006 г. с жалобами на дисфагию. Во время эзофагоскопии диагностирован стеноз на границе средней и нижней трети пищевода за счет экзофитной опухоли (рис. 14.1 а). Проведена дистанционная лучевая терапия в суммарной дозе 74 Гр. Отмечен полный регресс опухоли. При контрольном эндоскопическом исследовании на левой боковой стенке видна площадка до 2,5 см в диаметре, сосуды на ней извиты, расширены (рис. 14.1 б). Больной выполняются контрольные эндоскопические и рентгенологические исследования каждые 3—4 месяца, последнее обследование в мае 2008 г. Рецидива нет.

Больной Н., 74 лет, поступил в клинику в марте 2007 г. с жалобами на выраженную дисфагию (жидкая пища проходила с трудом), боли за грудиной. При эзофагоскопии диагностирован инфильтративно-язвенный рак верхней и средней трети пищевода со стенозом T3-4N0M0 (рис. 14.2 а). Проведена паллиативная дистанционная лучевая терапия в суммарной дозе 65 Гр. Отмечен регресс опухоли (рис. 14.2 б). Ремиссия длится 1,5 года.

К эндоскопическим методам лечения относятся бужирование и пневмодилатация, установка трубки или самораспрaвляющегося стента с предварительным бужированием, абляция опухоли с помощью лазера или аргоно-плазменной коагуляции, наложение чрескожной эндоскопической гастростомы.

Рефлюкс-эзофагит может осложняться стенозом. При этом осложнении показана или баллонная дилатация, или бужирование пищевода.

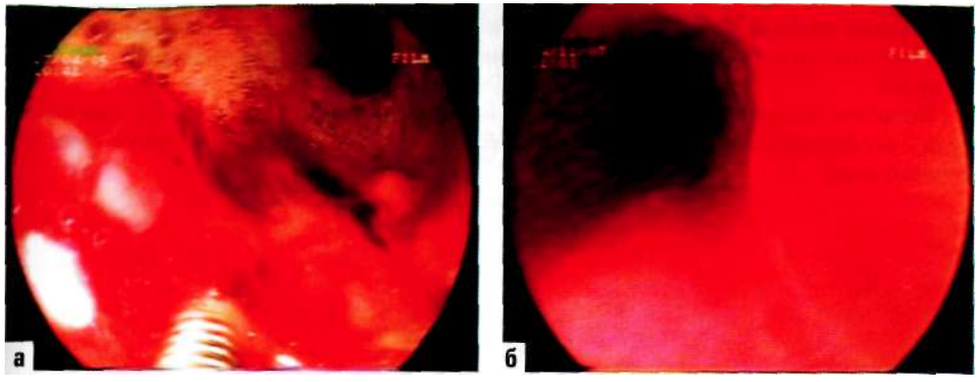


Рис. 14.2. Больной Н., 74 лет. Рак пищевода, инфильтративно-язвенная форма: а — до лечения; б — регресс опухоли пищевода на фоне лучевой терапии

Для лечения химического ожога пищевода применяют те же способы эндоскопического лечения, что и для лечения рефлюкс-эзофагита. Для профилактики стеноза пищевода начинать лечение следует как можно раньше, до формирования стеноза.

При лучевых поражениях пищевода, возникших после облучения легких или средостения, для лечения стеноза применяют бужирование, а для воздействия на пораженную слизистую пищевода используют инсуффляцию оксида азота в течение 1—2 минут.

Лечение ахалазии кардии проводят с помощью баллонной дилатации.

При стенозе эзофагогастро- или эзофагоеюноанастомоза используют бужирование или пневмодилатацию.

Бужирование. Вводят конические бужи, диаметр которых постепенно увеличивается. Недостатками метода являются продолжительность лечения и необходимость в проведении повторных сеансов.

Методика. Под эндоскопическим или рентгенологическим контролем вводят направляющую нить (струну), по которой осторожно проводят самый тонкий буж. Затем вводят эндоскоп и определяют, нет ли разрывов слизистой пищевода. Затем вводят буж большего диаметра. За сеанс вводят не более трех бужей.

Пневмодилатация. В область стеноза вводят баллон и его раздувают, создавая давление 250—300 мм рт. ст. в течение 1—3 мин.

Методика. Вводить баллон можно тремя различными способами:

1. Дилатационный баллон прикрепляют к эндоскопу, проводят эндоскоп вместе с баллоном до зоны стеноза и раздувают баллон.
2. Дилатационный баллон проводят по биопсийному каналу эндоскопа в зону стеноза и раздувают баллон.
3. Под эндоскопическим контролем проводят направляющую нить, эндоскоп удаляют, по направляющей нити (струне) вводят дилатационный баллон и его раздувают.

Рассечение стеноза. Под эндоскопическим контролем рассекают рубцовые кольцевые стенозы небольшой протяженности.

Методика. Под эндоскопическим контролем выполняют звездчатые надрезы в нескольких участках стеноза.

Установка самораспрaвляющегося стента. В область стеноза вводят тонкий металлический стент, который после установки и освобождения расправляется, создавая широкий просвет.

Методика. Предварительно выполняют бужирование стеноза до 9—10 мм. Через биопсийный канал эндоскопа проводят направляющую нить, эндоскоп извлекают и вводят стент и аппликатор. Затем стент освобождают.

Лазерная терапия. Для коагуляции ткани опухоли используют неодимовый YAG-лазер. Противопоказаниями являются наличие свища и стенозы, вызванные сдавлением снаружи.

Методика. Выполняют эндоскопическое исследование, подводят лазерный зонд к опухоли и короткими импульсами выполняют облучение опухоли. Сеанс повторяют через несколько дней.

Глава XV
Осложнения лечебной эзофагогастродуоденоскопии

Для того чтобы избежать возможных осложнений, всегда следует учитывать противопоказания к лечебной эзофагогастродуоденоскопии.

Противопоказания к лечебным эндоскопическим исследованиям

Абсолютные:

Инфаркт миокарда в острой стадии.

Инсульт в острой стадии.

Сердечно-сосудистая и сердечно-легочная недостаточность 3-й степени.

Нарушения свертывающей системы крови.

Крайне тяжелое состояние больного, когда невозможно выполнить диагностическое эндоскопическое исследование.

Относительные:

Острые воспалительные заболевания миндалин, глотки, гортани, бронхов, средостения.

Эпилепсия с частыми приступами (исследование возможно только под общим обезболиванием с миорелаксантами).

Осложнения, связанные с местной анестезией

В настоящее время для анестезии используют 10% раствор лидокаина, распыляя его в ротовой полости. Реакция на лидокаин проявляется тошнотой, рвотой, гиперемией кожи лица, тахикардией, возбуждением. Очень редко могут возникнуть судороги, коллаптоидное состояние, дыхательная недостаточность и даже остановка сердца. При возникновении осложнений в качестве антидота лидокаина больным вводят 1 мл кофеина-бензоата натрия, а слизистые оболочки обрабатывают 2% раствором натрия гидрокарбоната. Для профилактики осложнений, связанных с местной анестезией, обязательно выясняют у больного, нет ли у него аллергической реакции на медикаменты, особенно на анестетики. Если у пациента имеют место частые аллергические реакции или он страдает бронхиальной астмой, то исследование лучше выполнять без анестезии.

Перфорация пищевода

При удалении острых и крупных инородных тел может развиться такое тяжелое осложнение, как перфорация пищевода. Клиническая картина перфорации в значительной степени зависит от локализации разрыва пищевода, а залогом успешного лечения этих больных является ранняя диагностика осложнения.

Клинически перфорация пищевода в шейном отделе проявляется болями в горле при глотании, подкожной эмфиземой, осиплостью голоса, ощущением жара.

Для перфорации в грудном отделе пищевода характерны боли за грудиной, дисфагия, одышка, чувство жара. Это осложнение сопровождается пневмотораксом и вторичным плевритом.

При перфорации в абдоминальном отделе пищевода возникают боли в эпигастральной области, иррадиирующие в спину, ощущение жара.

Клиническая картина осложнений развивается в течение первого часа. Поэтому при малейших жалобах пациента на боли в горле при глотании после исследования врач-эндоскопист должен наблюдать за больным в течение часа. Залогом успешного лечения разрыва пищевода является ранняя диагностика возникшего осложнения. Если клиническая картина нарастает, больному необходимо выполнить экстренное рентгенологическое исследование. На обзорной рентгенограмме при перфорации в шейном отделе пищевода определяется воздух в параэзофагальной клетчатке, на боковых поверхностях шеи, при перфорации в грудном отделе — пневмоторакс, при перфорации в абдоминальном отделе — воздух над печенью. После этого больному необходимо дать глоток жидкого бария для определения затека. Если диагностировано осложнение, больного нужно немедленно госпитализировать и оперировать. Подозрение на разрыв пищевода является абсолютным противопоказанием к эзофагоскопии. В тех случаях, когда осложнение диагностировано в первые 6 часов от момента перфорации, после оперативного лечения можно рассчитывать на благоприятный исход. Если осложнение диагностировано поздно (свыше 24 часов от момента перфорации), то летальность составляет от 20 до 50%.

Чтобы избежать перфорации пищевода, следует удалять инородные тела, застрявшие в пищеводе в виде распорки, под общим обезболиванием с миорелаксантами.

Осложнения эндоскопического гемостаза

Коагуляция источника кровотечения током высокой частоты осложняется перфорацией стенки полого органа в 0,6% (Панцырев Ю.М. и соавт., 1984). Поэтому для остановки кровотечения не следует применять электрокоагуляцию при истончении стенки органа (при глубоких язвах желудка и двенадцатиперстной кишки, при кровотечении из дивертикула и т. д.) из-за опасности ее перфорации.

Лазерную фотокоагуляцию можно применять при любых источниках кровотечения, за исключением глубоких язв и дивертикулов из-за опасности перфорации стенки органа.

Осложнения, возникающие при удалении доброкачественных опухолей, и меры их профилактики

Метод эндоскопического удаления доброкачественных эпителиальных и неэпителиальных опухолей не лишен недостатков, и главными из них являются такие осложнения, как кровотечение и перфорация стенки органа.

Частота кровотечений при полипэктомии из желудка колеблется от 3,1 до 5,3%, при этом в 1,5—2,6% случаев для его остановки требуется хирургическое вмешательство. Кровотечение может возникнуть сразу после удаления полипа в связи с нарушением методики электроэксцизии (при резком затягивании петли в области основания полипа и отрыве его без коагуляции или удалении полипа на режиме «резание» без предварительной коагуляции), а также на фоне повышенного артериального давления у больного с гипертонической болезнью. Для остановки диапедезного кровотечения на месте удаленного полипа очень эффективен оксид азота, который инсуффлируют в желудок в течение 1—2 мин. Кровотечение останавливается на глазах (рис. 15.1 а, б). При возникновении кровотечения из видимого сосуда следует использовать режим «фульгурация» на приборе «Сургитрон™», а затем инсуффлировать оксид азота в течение 1—2 мин.

Позднее кровотечение может возникнуть на 3—7-е сутки после электроэксцизии в связи с отторжением струпа. Использование метода радиоволновой хирургии при удалении полипов и доброкачественных неэпителиальных опухолей позволяет практически избежать послеоперационных кровотечений, так как при воздействии радиоволной на месте удаленного полипа или подслизистой опухоли не образуется струпа, а остается поверхностное изъязвление, которое эпителизируется в течение 5—7 дней.

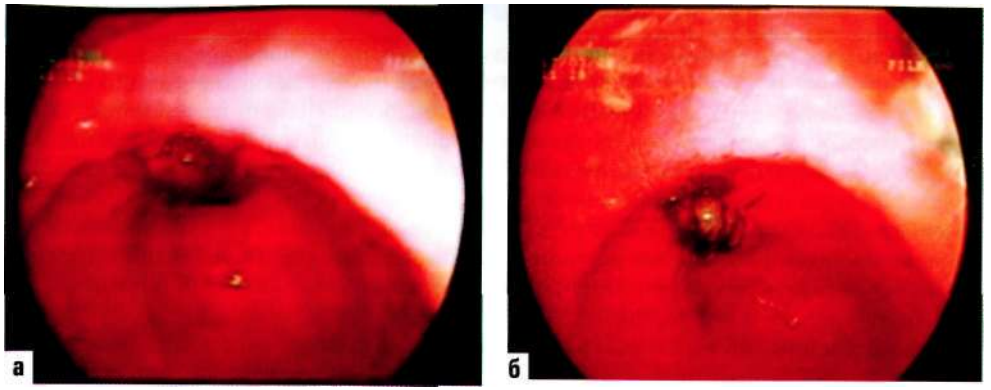


Рис. 15.1. Диапедезное кровотечение после удаления полипа желудка (а); остановка кровотечения с помощью оксида азота (б)

К редким, но грозным осложнениям эндоскопической полипэктомии относится перфорация стенки органа, которая может возникнуть при удалении полипов на широком основании, когда образуются очень глубокие язвы, проникающие через все слои стенки желудка. Перфорация может возникнуть и при удалении небольших по размеру полипов на широких основаниях с помощью коагулятора. Слишком продолжительная коагуляция может привести к перфорации стенки органа. На долю этого осложнения приходится 0,7% (Панцырев Ю.М. и соавт., 1984). Преимущество метода радиоволнового удаления полипов и доброкачественных подслизистых опухолей заключается в том, что радиоволна разрушает ткань на глубину 100-240 микрон и при ее воздействии формируется компактный слой поверхностного некроза с минимальными изменениями подлежащих слоев. Толщина этого слоя колеблется от 40 до 60 микрон, что практически исключает возможность перфорации стенки органа.

Осложнения, возникающие при лечении стеноза пищевода

К осложнениям бужирования, пневмодилатации и рассечения стеноза относятся перфорация пищевода и кровотечение.

При установке самораспрaвляющегося стента могут возникнуть следующие осложнения:

- боль в грудной клетке;
- отсутствие расправления стента;
  рост опухоли через стент;
- смещение стента;
- сдавление стента за счет роста опухоли.

В заключение следует подчеркнуть, что осложнения при выполнении лечебных манипуляций во время эндоскопического исследования возникают, как правило, при нарушении врачом-эндоскопистом методики удаления доброкачественных эпителиальных и неэпителиальных опухолей, извлечении инородных тел, неправильном выборе способа местного гемостаза.

Заключение

С каждым годом лечебная эзофагогастродуоденоскопия все шире внедряется в клиническую практику. В последние годы появились новые методы медикаментозного и немедикаментозного лечения, выполняемые во время эндоскопического исследования, сочетание которых позволяет ускорить процесс лечения и добиться длительной ремиссии. При таких заболеваниях, как эрозивный эзофагит, эрозивный гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, особенно осложненных кровотечением, лечение должно быть направлено на улучшение микроциркуляции, купирование воспалительного процесса и повышение местного иммунитета. С этой целью мы рекомендуем использовать лимфатическую регионарную интрагастральную антибиотико- и иммунотерапию, озоно- лазеро- и NO-терапию.

В своей монографии мы сделали попытку познакомить читателей с последними достижениями лечебной эзофагогастродуоденоскопии при таких заболеваниях, как стеноз пищевода, доброкачественные и злокачественные эпителиальные и неэпителиальные опухоли верхних отделов желудочно-кишечного тракта и др.

Авторский коллектив надеется, что данная книга позволит шире внедрять эндоскопические способы лечения не только в многопрофильных лечебных учреждениях, но и в районных больницах.

Список литературы

Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. М.: Медицина. 1973.

Автандилов Г.Г. Компьютерная микрофототелеметрия в диагностической гистиоцитопатологии. М: РМАПО. 1996.

АруинЛ.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам. 1993. 262 с.

АруинЛ.И., КапуллерЛ.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х. 1998. 483 с.

Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов // Под ред. О.В.Волковой, В.А.Шахламова, А.А.Миронова. М.: Медицина. 1987.

Блок Б., Шахшаль Г., Шмидт Г. Гастроскопия. М.: «МЕДпресс-информ». 2007. 215 с.

Братусь В.Д. Острые желудочно-кишечные кровотечения. Киев: Здоровья. 1971. 420 с.

Бурова С.А. Современные представления о грибковой патологии пищеварительного тракта//Лечащий врач. 2005. №6. С. 52-56.

Быкова В.П. Лимфоэпителиальные органы в системе иммунитета слизистых оболочек //Арх. пат. 1995. №3. С. 11-16.

Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода. М. 1999. 272 с.

Гастропротекция как базисная терапия эрозивно-язвенных гастропатий // XI Российский съезд гастроэнтерологов. М. 2005.

Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с Helicobacter pylori. Стандарты. Третье московское соглашение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. №3.

Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. М.: Полимаг. 2001. 160 с.

Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е. Озонотерапия в хирургической клинике. М.: Полимаг. 2001. 150 с.

Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Шишло В.К. Микроциркуляция и способы ее коррекции. М.: Арт-Омега. 2003. 172 с.

Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Медгиз: Ленинградское отделение. 1952. 335 с.

Избранные лекции по клинической онкологии // Под ред. академика В.И.Чиссова, проф. СЛДарьяловой. М. 2000. С. 331-348.

Исаков В.А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах // Consilium medicum. 2006. Т. 8. №7. С. 21-26.

Караганов Я.Л., Миронов А.А., Миронов В.А. Сканирующая электронная микроскопия нативных препаратов сосудистого эндотелия // Арх. пат. 1986. №1. С. 93-105.

Конторщикова К.Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии // Озонотерапия в клинической медицине. М. 1995. 260 с.

Колышкин В.Ф., Чернеховская Н.Е. Анатомо-физиологические особенности лимфатической системы и кровеносных микрососудов кардиального отдела желудка // Вестник лимфологии. 2007. № 1. С. 30-33.

Кочетов Н.Н. Об определении понятия «ткань» //Арх. анат. 1984. Т. 86. Вып. 3. С. 88-94.

Кузин М.И. Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. 2001. №1. С. 27-32.

Кузьмин-Крутецкий М.И., Артемов В.В., Стяжкин Е.Н. Анализ применения первого отечественного аргоноплазменного коагулятора в лечении желудочно-кишечных кровотечений //Актуальные вопросы неотложной эндоскопии. СПб. 2001.

Куприянов В.В., Бобрик И.И., Караганов Я.Л. Сосудистый эндотелий. Киев: Здоровья. 1986.248 с.

Курыгин А.А., Стойко Ю.М., Багненко С.Ф. Неотложная хирургическая гастроэнтерология. СПб.: Питер. 2001. 480 с.

Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Барышников Е.Н. Ролв оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. №2. С. 4-11.

Лазеры в хирургии // Под ред. О.К. Скобелкина. М.: Медицина. 1989. 256 с.

Лессовой В.С., Литницкий А.В., Очкурова О.М. Микозы пищеварительного тракта // Проблемы медицинской микологии. 2004. Т. 6. №2. С. 19-23.

Луцевич Э.В., Ярема И.В., Бахшалиев Б.Р. Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений//Хирургия. 1991. №9. С. 55-60.

Лучевая терапия в лечении рака // Практическое руководство. М.: Медицина. 2000. С. 91-100.

Максимов А. А. Основы гистологии, ч. II. Учение о тканях// Пг. Изд-во К. Л. Риккера. 1918.

Максимов В.А., Чернышев А.Л., Каратаев С.Д. Озонотерапия. М.: РМАПО. 1998. 16 с.

Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония. В помощь практическому врачу. М. 2001. 110 с.

Миронов А.А., Миронов В.А., Рехтер М.Д. Изменения эндотелия аорты крысы при регенерации (по данным сканирующей электронной микроскопии) // Арх. анат. 1985. Т. 89. Вып. 10. С. 54-60.

Неотложная хирургическая гастроэнтерология // Руководство для врачей. Под ред. А.А.Курыгина, Ю.М.Стойко, С.Ф.Багненко. СПб. «Питер». 2001.

NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине // Материалы научно-практической конференции 4-5 декабря 2001 г. М. 2001. 190 с.

Панцырев Ю.М., Гамингер Ю.И. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта. М.: Медицина. 1984. 192 с.

Панцырев Ю.М., Сидоренко В.Н., Федоров Е.Д. Эндоскопическая медикаментозная блокада кислотообразующей зоны желудка в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. 1991. №12. С. 24-28.

Передовые медицинские технологии. Применение радиоволновой хирургии в стационаре и амбулатории // Материалы научно-практической конференции. М. 2001.

Применение актинолизата в клинической практике. Пособие для врачей. М. ООО «Типография ФНПР». 2005. 36 с.

Пономарев А.А., КурыгинА.А. Редкие неопухолевые хирургические заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Медицина. 1987. 231 с.

Романов В.А. Эндоскопический атлас. Пособие для врачей. М.: Миклош. 2007. 207 с.

Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике. Под ред. Н.А.Ефименко. М.: ФГПУ «Щербинская типография». 2003. 96 с.

Савельев В.С., Буянов В.М., Лукомский Г.И. Руководство по клинической эндоскопии. М.: Медицина. 1985.543 с.

Самсонов В.А. Опухоли и опухолеподобные образования желудка. М.: Медицина. 1989. 240 с.

Сацукевич В.Н., Сацукевич Д.В. Факторы риска острых осложнений гастродуоденальных язв. М.: Издательство «Либерея». 1999. 415 с.

Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз желудочно-кишечного тракта. М. 2000. С. 322-345.

СергеевЮ.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех». 2003. 199 с.

Соколов В.В., Филоненко Е.В., Карпова Е.С., Мамонтов А.С, Верещагин В.Г. Эндоскопическое лечение при раке пищевода // Пособие для врачей. М., 2004. 16 с.

Соколов В.В., Филоненко Е.В., Карпова Е.С и др. Эндоскопическое протезирование при злокачественной стриктуре пищевода // Симпозиум «Эндоскопическое протезирование». Москва, 16 ноября 2006 г. С. 63-90.

Сотников В.Н., Павловская Н.Т. Эндоскопическая диагностика и удаление инородных тел верхних отделов пищеварительного тракта // Учебное пособие. М.: ЦОЛИУв. 1988. 42 с.

Сотников В.Н., Дубинская Т.К., Разживина А.А. Эндоскопические методы лечения кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта // Учебное пособие. М.: РМАПО. 2000. 24 с.

Сотников В.Н., Никишина Е.И., Дубинская Т.К. и др. Эндоскопия в диагностике и лечении полипов желудка. Учебное пособие. М.: РМАПО. 2004. 16 с.

Стручков В.И., Луцевич Э.В., Белов Ю.В., Стручков Ю.В. Желудочно-кишечные кровотечения и фиброэндоскопия. М.: Медицина. 1977. 270 с.

ТепловО.В., Хабазов И.Г. Ультразвуковая диагностика подслизистых образований верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Клиническая эндоскопия. 2007. №3 (12). С. 11-16.

Федоров Е.Д., Плохое Р.В., Тимофеев М.Е. и др. Эндоскопический гемостаз с использованием аргоноплазменной коагуляции при острых желудочно-кишечных кровотечениях: первый клинический опыт// Клиническая эндоскопия. 2003. №1. С. 12-15.

Ханевич М.Д., Хрупкий В.И., Жерлов Г.Ки др. Кровотечения из хронических гастродуоденальных язв у больных с внутрипеченочной портальной гипертензией. Новосибирск: Наука. 2003. 196 с.

Хлопин П.Г. Развитие сосудистой системы в филогенезе // Арх. анат. 1961. Т. 41. Вып. 7. С. 3-20.

Чернеховская НЕ., Мумладзе Р.Б., Сельцовский А.П. и др. Интрагастральная озонотерапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Анн. хирургии. 1999. №6. С. 115-119.

Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Вараксин М.В. и др. Озонотерапия в комплексном лечении больных язвенной болезнью // Озон в биологии и медицине. 1-я Украинско-русская научно-практическая конференция. Одесса, 26-30 апреля 2003. С. 77-78.

Чернеховская Н.Е. Современные технологии в эндоскопии. М.: ООО «Экономика и информатика». 2004. 135 с.

Чернеховская Н.Е., Черепянцев Д.П., Комова М.Ю. Первый опыт применения эндоскопической радиоволновой вагодеструкции // 9-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. М. 2005. С. 431-433.

Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Черепянцев Д. П., Поваляев А.В. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки. М.: МЕДпресс-информ. 2006. 259 с.

Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Вараксин М.В., Колышкин В.Ф., Поваляев А.В. Ближайшие и отдаленные результаты эндоскопической локальной лазеро- и озонотерапии эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки // Лазерная медицина. 2007. № 11 (3). С. 27-31.

Черноусое А.Ф., Поликарпов С.А., Тоджелло Э.А. Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка. М.: ИздАТ. 2002. 256 с.

Щеголев А.А., Аль-Сабунчи О.А., Гвоздик В.В., Матушкова О.С. Современные подходы к лечению больных с синдромом портальной гипертензии, осложненным кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода // Хирургия Consilium Medicum. Приложение. 2004. №2. С. 21-24.

Дейл М.М., Джон К. Формен. Руководство по иммунофармакологии. М.: Медицина. 1998. 332 с.

Малек П. Вопросы патофизиологии лимфатической системы. Прага. 1968. 367 с.

Пол У. Иммунология. М.: Мир. 1987. Т. 1. 476 с.

Atlas of double ballon endoscopy// Medconnect GmbH. Munich. Germany. 2007. 155 p.

Classen M., Demling L. Operative gastroscopie: fiberendoskopische polipenabtragung in magen //Dtsch. Med. Wschr. 1971. Bd. 96. №37. S. 1466-1467.

Demling L., Elster K, Koch H, Rosch W. Endoskopie und biopsie von Speiserohre, Magen und Zwolffingerdarm. Ein farbatlas. Stuttgart — New York. Schattauer. 1980. 225 s.

Gazzard B. Fungal infection of the gastrointestinal tract. Principles and Practice of Clinical Mycology. Edited by C.C.Kibbleretal. 1996: 165-177.

KonigsrainerA., Riedmann B., De Vries A. Expandable metal stent versus laser combined with radiotherapy for palliation of unresectable esophageal cancer — a prospective randomized trial // Hepatogastroenterology. 2000. 47: 724 — 7.

Moghissi K., Dixon K. Photodynamic therapy (PDT) in esophageal cancer: a surgical view of itsindications based on 14 years experiense // Technol Cancer Res Treat. 2003; 2(4): 319 — 26.

Paquet R.-J., Gad H.A., Kalk J.-F. Показания, техника и отдаленные результаты при паравазальном склерозировании, при элективной и профилактической инъекциях в варикозно расширенные вены пищевода у больных циррозом печени // Surg Endosc. 1988. 23:18-23.

Rilling S.H. 30 years of ozone — oxygen therapy a historical perspective // Ozone in medicine. Proc. 11-th Ozone-World Congr. San-Francisco. 1993: 1-14.

Наталья Евгеньевна Чернеховская,
Владимир Георгиевич Андреев,
Дмитрий Петрович Черепянцев,
Алексей Владимирович Поваляев

ЛЕЧЕБНАЯ
ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНОСКОПИЯ

ISBN 5-98322-494-8

9 785983 224940

Подписано в печать 15.12.08. Формат 70x100/16.
Печать офсетная. Печ. л. 11,0. Тираж 2000 экз.
Заказ №3807

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01
Издательство «МЕДпресс-информ».
119992, г. Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3.
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63
E-mail: office@med-press.ru,
www.med-press.ru

Отпечатано в И ПО «Лев Толстой»

M.I.Tech

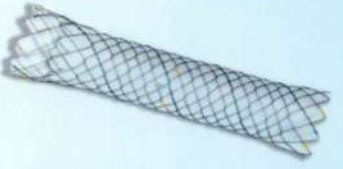
Нитиноловые саморасширяющиеся стенты— гарантия нового качества жизни пациентам с непроходимостью пищеварительного тракта и трахеобронхиального дерева

CHOOSTENT™, HANAROSTENT™ —временные и постоянные стенты с покрытием, предназначенные для лечения обструкции различной этиологии на всех уровнях пищевода, кишечника, билиарных путей, трахеи и бронхов.

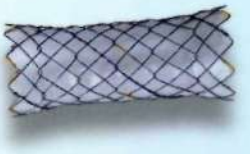
Уникальные характеристики стентов:

- Сегментарное строение с антимиграционным и антиукорачивающим механизмом.
- Снабжены устройством для репозиции и удаления.
- Атравматичная и надежная конструкция фиксации стента к окружающим тканям.
- Антирефлюксный встроенный клапан.
- Золотые Ro-контрастные метки на 3-х уровнях (на концах и в центре).

Пилородуоденальные стенты



Трахеобронхиальные стенты



Колоректальные стенты

Билиарные стенты

Пищеводные стенты

Эксклюзивный дистрибьютор M.I.Tech в России
ЗАО «ШАГ», 119002 Москва, Карманицкий пер., 9
Арбат Бизнес Центр, офис 501А
Телефон: (495) 956-1309
Факс: (495) 956-1310
e-mail: info@cookgroup.ru

На правах рекламы