

УДК 616.34-009.11-036.12-08

О.Ю. КАРПУХИН^{1,2}, А.Ф. ШАКУРОВ¹, М.О. КОПОРУЛИНА³¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49²Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420068, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138³Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова. 36

Уровень эндотоксина как критерий оценки тяжести хронического запора и эффективности его лечения

Карпухин Олег Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней № 1, тел. +7-905-312-92-90, e-mail: olegkarpukhin@rambler.ru

Шакуров Айдар Фаритович — очный аспирант кафедры хирургических болезней № 1, тел. +7-904-660-11-39, e-mail: aydarsha@gmail.com

Копорулина Марина Олеговна — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, тел. (843) 236-30-82, e-mail: koporulina.mo@gmail.com

Тяжелые запоры приводят к изменению кишечной микрофлоры с чрезмерным развитием условно-патогенных микроорганизмов, увеличением количества поступающего в системный кровоток эндотоксина (липополисахарида бактериальной стенки) с дальнейшим вероятным развитием различных патологических процессов и заболеваний. Проведено изучение показателя эндотоксинемии у пациентов с хроническим запором до и после лечения. В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с ХЗ имеется значительное увеличение концентрации эндотоксина в крови по сравнению с группой сравнения: $3,72 \pm 1,4$ ЕУ/мл против $0,41 \pm 0,2$ ($p < 0,01$), причем его максимальное значение — $5,58 \pm 2,1$ ($p < 0,01$) наблюдали при декомпенсированной форме хронического колостазы. В послеоперационном периоде у пациентов данной группы наблюдали одновременное снижение как индекса Векснера до $3,9 \pm 0,6$ ($p < 0,01$), так и уровня эндотоксинемии до $0,35 \pm 0,14$ ЕУ/мл ($p < 0,01$). Проведенное исследование позволяет рекомендовать определение уровня эндотоксинемии в качестве одного из критериев объективизации степени тяжести хронического запора, а также эффективности его лечения.

Ключевые слова: хронический запор, эндотоксин, эффективность лечения.

O.Yu. KARPUKHIN^{1,2}, A.F. SHAKUROV¹, M.O. KOPORULINA³¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012²Republican Clinical Hospital, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420068³Kazan State Medical Academy, 36 Butlerova St., Kazan, Russian Federation, 420012

Level of endotoxin as a criterion of severity of chronic constipation and efficiency of its treatment

Karpukhin O.Yu. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Surgical Diseases № 1, tel. +7-905-312-92-90, e-mail: olegkarpukhin@rambler.ru

Shakurov A.F. — postgraduate student of the Department of Surgical Diseases № 1, tel. +7-904-660-11-39, e-mail: aydarsha@gmail.com

Koporulina M.O. — junior researcher of the Central Research Laboratory, tel. (843) 236-30-82, e-mail: koporulina.mo@gmail.com

Severe constipation lead to changes in the intestinal microflora along with an excessive development of conditionally-pathogenic microorganisms, increase of the amount of endotoxin (lipopolysaccharide of the bacterial wall) entering into systemic blood flow with further potential development of various pathological processes and diseases. There was made a study of endotoxemia in patients with chronic constipation before and after treatment. The study showed that in patients with chronic constipation there is a significant increase in concentration of endotoxin in the blood as compared with the comparison group: $3,72 \pm 1,4$ EU/ml versus $0,41 \pm 0,2$ ($p < 0,01$), and its maximum value, $5,58 \pm 2,1$ ($p < 0,01$) was observed in the decompensated form of chronic colostasis. In postoperative period, patients from this group had simultaneous reduction of Wexner index ($3,9 \pm 0,6$ ($p < 0,01$)) and endotoxemia ($0,35 \pm 0,14$ EU/ml ($p < 0,01$)). Based on this study, measuring of levels of endotoxemia could be recommended as one of the criteria of objectification of the severity of chronic constipation as well as efficiency of its treatment.

Key words: chronic constipation, endotoxin, efficiency of treatment.



Введение

Хронический запор (ХЗ) — распространенная гетерогенная патология, встречающаяся во всех группах населения, при этом ее частота с возрастом увеличивается. Согласно данным российской и зарубежной литературы, в последние годы отмечается значительное увеличение распространенности запоров [1, 2]. Длительные запоры приводят к нарушению баланса микрофлоры толстой кишки с активацией условно-патогенной микрофлоры и последующим повышением уровня содержания эндотоксина (липополисахарида бактериальной стенки) в крови [3, 4]. Доказано, что физиологическая системная эндотоксинемия обеспечивает осуществление адаптивных реакций. В то же время эндотоксин является фактором, участвующим в развитии различных патологических процессов и заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза [5]. Проблема гиперэндотоксинемии особенно актуальна у пациентов со стойкими, резистентными к комплексной консервативной терапии запорами. Однако динамика эндотоксина при хроническом колостазе изучена недостаточно и в литературе отражена лишь в единичных сообщениях [6].

Комплексная консервативная терапия при хроническом констипационном синдроме является основным методом лечения. В то же время при ее безуспешности в последние годы все чаще прибегают к оперативному лечению, позволяющему достичь хорошего функционального результата [7-9]. При этом показания к операции выставляются исходя из степени нарушения моторно-эвакуаторной функции толстой кишки, тяжести состояния пациента, безуспешности курсов комплексной консервативной терапии, а эффективность лечения оценивают по восстановлению самостоятельной дефекации. В этой связи изучение показателя эндотоксинемии в качестве критерия, отражающего тяжесть процесса и эффективность проводимого лечения, представляется особенно интересным.

Цель работы — изучить уровень эндотоксина крови у больных с суб- и декомпенсированными формами ХЗ, а также его динамику после лечения.

Материалы и методы

Уровень содержания эндотоксина изучен в крови 24 больных с ХЗ, находившихся на стационарном лечении в отделении колопроктологии РКБ МЗ РТ — клинической базе кафедры хирургических болезней № 1 КГМУ в период с 2011 по 2013 год. Мужчин было 5, женщин — 19, средний возраст составил $37,2 \pm 2,8$ года. У 20 (83,3%) пациентов запор был колотого генеза на фоне аномалий развития и положения ободочной кишки в брюшной полости (долихоколон — 1; синдром Пайра — 5; долихоколон в сочетании с синдромом Пайра — 3; синдром Пайра в сочетании с долихосигмой — 4; долихосигма — 6; колоптоз — 1), у четырех проктогенного — наданальная форма болезни Хиршспрунга.

Группу сравнения составили 36 пациентов без каких-либо нарушений моторно-эвакуаторной функции толстой кишки. Соматическая патология у них представлена следующими заболеваниями: гипертрофированные анальная бахромка и анальный сосочек, эпителиальный копчиковый ход, несложные свищи прямой кишки. Мужчин было 17 (47,2%), женщин — 19 (52,8%), средний возраст составил $43 \pm 3,5$ года.

По степени компенсации моторно-эвакуаторной функции толстой кишки (согласно Хавкину А.И.,

2000) [10] у 15 (62,5%) пациентов исследуемой группы был декомпенсированный колостаз, у 9 (37,5%) — субкомпенсированный.

Для оценки тяжести ХЗ, а также эффективности хирургического лечения использовали опросник Векснера (Wexner S.D.) [9], основанный на анализе 8 параметров: частоты стула, затрудненной дефекации, полноты опорожнения, болей в животе, длительности дефекации, вида подмоги, количества безрезультатных попыток дефекации, длительности констипационного синдрома. При этом итоговый результат исследования варьирует от 0 до 30 баллов, а увеличение количества баллов отражает усиление тяжести запора. Кроме того, у пациентов основной группы обращали внимание на сопутствующую патологию, развитие которой могло инициироваться хроническим колостазом: выпадение волос, пиодермия, аллергия, астено-невротический синдром. Оценивали результаты лабораторных показателей: общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, иммунограммы.

Содержание эндотоксина в сыворотке крови определяли с помощью гель-тромб теста в модификации О.Д. Зинкевича и соавт. [11] с использованием реактивов Limulus Amebocyte Lysate теста (производства «Cape Code», США).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли в среде MS Excel 14,0, Statistica 10 с использованием методов описательной и непараметрической статистики (критерий Манна — Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена), полученные различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний уровень эндотоксинемии в крови пациентов с ХЗ составил $3,72 \pm 1,4$ ЕУ/мл, у испытуемых группы сравнения — $0,41 \pm 0,2$ ЕУ/мл ($p < 0,01$). Кроме того, у пациентов с ХЗ выявлена прямая корреляционная связь между значением индекса Векснера и уровнем эндотоксинемии ($r = 0,4$; $p < 0,05$).

При этом декомпенсированная форма ХЗ характеризовалась заметным увеличением индекса тяжести запора по шкале Векснера — $17,3 \pm 1,2$ балла (табл. 1) и показателя среднего уровня эндотоксинемии — $5,58 \pm 2,1$ ЕУ/мл ($p < 0,01$). У всех пациентов данной группы имелся хронический гастродуоденит, у 13 (86,7%) — астено-невротический синдром, 6 (40%) пациентов отмечали ухудшение состояния кожи (усилившееся выпадение волос, сухость кожи, пиодермию), 3 (20%) — различные виды аллергических реакций; при оценке результатов лабораторных исследований нами не отмечено каких-либо значимых изменений показателей биохимических анализов крови и коагулограммы, однако констатировано увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — $185,3 \pm 18$ усл. ед. ($p < 0,05$).

Больным с декомпенсированным ХЗ проведено оперативное лечение. Показаниями к операции были: неэффективность курсов комплексной консервативной терапии, наличие на этом фоне абдоминального болевого синдрома, заворот сигмовидной кишки в анамнезе, суб- и декомпенсированная стадия болезни Хиршспрунга. Объем оперативного вмешательства зависел от вида имеющейся аномалии развития и положения толстой кишки. Выполнены: тотальная колэктомия с илеоректоанастомозом у 1 пациента, субтотальная колэктомия с илеосигмоанастомозом у — 4, левосторонняя геми-

Таблица 1. Показатели уровня эндотоксинемии, индекса Векснера в группах обследованных пациентов

Показатель	Группа пациентов				Группа сравнения
	Декомпенсированный ХЗ		Субкомпенсированный ХЗ		
	До операции	После операции	До лечения	После лечения	
Количество больных	15	15	9	9	36
Уровень эндотоксинемии, ЕУ/мл	5,58±2,1*	0,35±0,14**	0,61±0,21****	0,52±0,22	0,41±0,2
Индекс Векснера, баллов	17,3±1,2	3,9±0,6**	11,7±0,9 ****	3,9±0,3***	0

Примечание: * — статистически значимое различие от группы сравнения ($p < 0,01$); ** — статистически значимое различие в группе с декомпенсированным ХЗ ($p < 0,01$); *** — статистически значимое различие в группе с субкомпенсированным ХЗ ($p < 0,01$); **** — статистически значимое различие между группой де- и субкомпенсированного ХЗ при поступлении ($p < 0,05$)

колэктомия с трансверзоректоанастомозом у — 6, операция Дюамеля в модификации ГНЦ колопроктологии у 4 больных.

В послеоперационном периоде в данной группе наблюдали одновременное снижение как индекса Векснера до $3,9 \pm 0,6$ ($p < 0,01$), так и уровня эндотоксинемии до $0,35 \pm 0,14$ ЕУ/мл ($p < 0,01$). При этом уровень эндотоксинемии становился сопоставимым с таковым показателем группы сравнения ($p > 0,05$).

У пациентов с субкомпенсированным колостазом до лечения индекс Векснера составил $11,7 \pm 0,9$ балла, средний уровень эндотоксинемии — $0,61 \pm 0,21$ ЕУ/мл ($p < 0,05$). Хронический гастродуоденит в этой группе пациентов диагностирован в 7 (77,8%) наблюдениях, признаки астено-невротического синдрома выявлены у 4 (44,4%) пациентов. Случаев аллергии, интенсивного выпадения волос и пиодермии не было. Как и в группе больных с декомпенсированным колостазом по данным иммунограммы отмечено увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов: $115,8 \pm 12,7$ усл. ед. ($p < 0,05$). Сравнение степени эндотоксинемии у больных с субкомпенсированным и декомпенсированным колостазом выявил статистически значимую разницу показателей, соответственно, $0,61 \pm 0,21$ ЕУ/мл и $5,58 \pm 1,9$ ЕУ/мл ($p < 0,05$).

Отдаленные результаты лечения изучены у всех оперированных больных на сроках от 6 месяцев до 3 лет. У 14 (93,3%) пациентов результаты оперативного лечения расценены нами как хорошие. При этом отмечено восстановление регулярного самостоятельного стула, а также хорошее общее самочувствие и полное восстановление работоспособности. В 1 наблюдении (6,7%) результат лечения признан удовлетворительным. При нарушении режима питания и диеты, а также снижении физической активности пациент периодически прибегает к слабительным средствам.

Случаев сохранения стойкого запора, требующего повторной операции, не наблюдали.

Обсуждение

Эндотоксин — компонент кишечной стенки грамотрицательных бактерий, представляющий собой липополисахарид наружной мембраны грамотрицательных бактерий и состоящий из липида А, полиса-

харидного ядра и боковой цепи — О-полисахарида. Естественным резервуаром большого количества грамотрицательных бактерий у человека является толстая кишка, при этом в норме через кишечный барьер в кровотоки поступает небольшое количество эндотоксина, большей частью элиминирующееся в гепатоцитах. Однако существование сброса небольшого объема порталной крови в системный кровоток, минуя печень, позволило М.Ю. Яковлеву [5] говорить о «системной эндотоксинемии» как физиологическом феномене присутствия эндотоксина в крови практически здоровых людей и об «эндотоксической агрессии» как универсальном факторе патогенеза заболеваний человека, развитие которых обусловлено избыточным поступлением в общий кровоток липополисахарида бактериальной стенки. Гиперэндотоксинемия может проявляться широким спектром изменений — от субъективного чувства дискомфорта различной степени выраженности и вплоть до развития заболеваний, связанных с возникновением хронического воспаления в кишечной стенке у генетически предрасположенных лиц. Предполагается, что она участвует в патогенезе таких заболеваний, как неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, бронхиальная астма, хронический бронхит, аллергии, рак молочной железы, колоректальный рак, неинфекционный гепатит, астено-невротический синдром и нервно-психические расстройства [3, 9, 12].

Тяжелые запоры, сохраняющиеся на протяжении длительного времени, приводят к изменению нормального состава кишечной микрофлоры с чрезмерным развитием условно-патогенных микроорганизмов, увеличением количества поступающего в системный кровоток эндотоксина с дальнейшим вероятным развитием вышеперечисленных патологических реакций [3, 4].

В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с ХЗ имеется значительное увеличение концентрации эндотоксина в крови по сравнению с группой сравнения: $3,72 \pm 1,4$ ЕУ/мл против $0,41 \pm 0,2$ ($p < 0,01$), причем его максимальное значение — $5,58 \pm 2,1$ ($p < 0,01$) — наблюдали при декомпенсированной форме хронического колостаза. У пациентов данной группы наряду с декомпенсацией моторно-эвакуаторной функции ки-



шечника часто фиксировали развитие хронического гастроудоденита, астено-невротического синдрома, ухудшение состояния кожи, а по данным иммунограммы — увеличение содержания ЦИК, что дает возможность предположить о вероятном развитии системных патологических процессов на фоне повышения уровня эндотоксинемии.

В группе пациентов с субкомпенсированной формой хронического колостазы показатель эндотоксинемии при поступлении достоверно не отличался от нормы, поэтому восстановление самостоятельной дефекации после проведенной комплексной консервативной терапии сопровождалось лишь уменьшением индекса Векснера. В тоже время при декомпенсированном колостазе оперативное лечение наряду со значительным снижением индекса тяжести

запора ($17,3 \pm 1,2$ до $3,9 \pm 0,6$ балла; $p < 0,01$) привело к нормализации показателя уровня эндотоксинемии ($5,58 \pm 2,1$ до $0,09 \pm 0$ ЕУ/мл; $p < 0,01$), что дает возможность, на наш взгляд, рассматривать хирургическое вмешательство в качестве одного из патогенетически обоснованных вариантов лечения декомпенсированных форм ХЗ.

Заключение

Выявленная корреляция между индексом Векснера, отражающим тяжесть констипационного синдрома, и уровнем эндотоксинемии свидетельствует о целесообразности определения последнего в качестве одного из критериев объективизации степени тяжести хронического запора, а также эффективности его лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Современное представление о функциональных запорах и подходы к лечению / Фарматека. — 2010. — № 5. — С. 94-100.
2. Самсонов А.А. Синдром хронического запора / Русский медицинский журнал. — 2009. — Т. 17, № 4. — С. 233-237.
3. Таболин В.А., Яковлев М.Ю., Ильина А.Я. и др. Патогенетические механизмы и клинические аспекты действия термостабильного эндотоксина кишечной микрофлоры (обзор литературы) / Русский медицинский журнал. — 2003. — № 3. — С. 126-129.
4. Iannitti T., Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice / Clinical Nutrition. — 2010. — Vol. 29. — P. 701-725.
5. Яковлев М. Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека: Автореф. дис. д-ра мед наук. — М., 1993. — 56 с.
6. Субханкулова С.Ф., Габидуллина Р.И., Газизов Р.М. и др. Взаимосвязь состояния микробиоценоза толстого кишечника с выраженностью системной эндотоксинемии и антиэндотоксиновой за-

щиты у беременных с обстипационным синдромом // Казанский медицинский журнал. — 2008. — № 2. — С. 163-166.

7. Ачкасов С.И., Саламов К.Н. Хирургическое лечение функциональных нарушений у больных с аномалиями развития и положения толстой кишки / Проблемы колопроктологии. — 2000. — Вып. 17. — С. 480-484.

8. Beck D.E. Evaluation and management of constipation // Ochsner J. — 2008. — Vol. 8. — P. 25-31.

9. Wexner S.D. Constipation. Etiology, evaluation and management / S.D. Wexner, G.D. Duthie. — Second edition. — 2006, Springer. — 265 p.

10. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста / А.И. Хавкин — М., 2000. — 72 с.

11. Зинкевич О.Д., Аниховская И.А., Сафина Н.А. и др. Способ определения активности эндотоксина (варианты). Патент №2169367 от 16.08.2000.

12. Trivedi P.J., Adams D.H. Mucosal immunity in liver autoimmunity: a comprehensive review / Journal of Autoimmunity. — 2013. — Vol. 46. — P. 97-111.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

МЕТОД 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВЕН ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОПЕРАЦИИ НА КОСТЯХ ЧЕРЕПА

Американские хирурги применили метод 3D-моделирования для проведения операции на костях черепа в своем новом исследовании, опубликованном в журнале JAMA. Специалисты из Университета Стоуни-Брук и Центра медицинского моделирования в Голдене применили метод 3D-моделирования для проведения операции у ребенка с диагнозом «односторонний коронарный краниостеноз или передняя плагиоцефалия».

Хирургическое лечение проводится после года. Операция заключается в пересечении ключичной части мышцы и лежащей сзади нее претрахеальной фасции. Мануальная терапия показана на всех этапах лечения заболевания. Наиболее эффективно ее применять при мышечной кривошее в детском возрасте.

Несмотря на то, что побочные эффекты плагиоцефалии в основном косметические, деформация черепа может усугубиться без лечения, именно по этой причине дети с таким дефектом подвергаются реконструктивной хирургии в раннем возрасте.

С помощью модели черепа ребенка «до» и «после» ученые определили, каковы будут результаты операции. В ходе операции ученые использовали специальную пилу и удалили четыре части деформированной кости. Далее медики произвели специальное «сужение» костей, чтобы изменить форму черепа ребенка в соответствии с 3D-снимком «после».

Источник: Medlinks.ru