

С.В. Нагуманов^{1,2}, А.А. Жидовинов², К.И. Красовский¹, П.Е. Пермяков²

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ СТЕНКИ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ОЖГОВОЙ ТРАВМЕ У ДЕТЕЙ

¹ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», г. Астрахань

²ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Обзор посвящен оценке состояния кишечника при ожоговой травме у детей. Рассмотрены различные способы, используемые для ранней диагностики повышенной проницаемости кишечника при различных патологических состояниях, с целью выбора оптимального способа для использования у детей с ожоговой травмой. Своевременная диагностика повышенной проницаемости кишечника дает возможность предупредить развитие бактериальной транслокации и синдрома полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: ожог, кишечник, бактериальная транслокация.

S.V. Nagumanov, A.A. Jidovinov, K.I. Krasovskiy, P.E. Permyakov

DIAGNOSTIC ASPECTS OF INFRIGEMENT OF SMALL INTESTINE WALL PERMEABILITY IN CHILDREN WITH BURN INJURY

The review is devoted to estimation of a condition of intestine in children with burn injury. The various ways used for early diagnostics of raised intestinal permeability at various pathological conditions are considered to be in order to choose convenient method for use in children with burn injury. Proper diagnostics of the raised intestinal permeability gives the chance to prevent the development of bacterial translocation and multiple organ dysfunction syndrome.

Key words: burn, intestines, bacterial translocation.

Ожоги остаются одними из самых тяжелых и мучительных травм, среди прочих других повреждений организма в мирное время. Ежегодно в России госпитализируются с ожогами 190-200 тысяч пострадавших, из которых 35-40% составляют дети. Тяжесть состояния больных в острый период ожоговой болезни связана не только с повреждением кожных покровов, но и с системными изменениями, которые термический фактор вызывает в организме. При термической травме, с площадью ожога свыше 15% поверхности тела у взрослых и 5-7% у детей, высока вероятность развития ожогового шока. Выраженность системных изменений зависит от силы температурного агента, места и площади поражения, реактивности организма, возраста пациента, времени, которое прошло от момента получения ожога до начала оказания медицинской помощи. В силу анатомо-физиологических особенностей, чем моложе ребенок, тем при относительно меньшей площади поражения развивается ожоговый шок. Так критическая величина для ребенка первого года жизни составляет 5%, в возрасте от 1 до 5 лет – 10%, 6-15 лет – 15%, после 15 лет – 20% поверхности тела [6, 13].

Ведущими клинико-физиологическими признаками ожогового шока является гиповолемия, гемоконцентрация и олигоурия. Они развиваются в результате повышения проницаемости сосудистых мембран, спазма микрососудов, ухудшения реологических свойств крови, замедление и прекращение кровотока на микроциркуляторном уровне. Ответственными за увеличение проницаемости сосудистых мембран считают факторы воспаления и проницаемости такие как: гистамин, кинины, серотонин, свободные радикалы, тромбоксан, простагландины, липазы, производные арахидоновой кислоты и др. Чем больше степень этих нарушений, тем тяжелее шок и хуже прогноз [14].

При изучении центральной гемодинамики у пострадавших детей с обширными термическими ожогами в день поступления в стационар, выявлено достоверное снижение ранней диастолы сердца на 25-40%, уменьшение ударного объема сердца до 15% от нормы и снижение объема циркулирующей крови. Показатели минутного объема кровообращения зарегистрированы на уровне 115-145% от нормы, что связано с компенсаторной тахикардией. В динамике количественные значения ранней диастолы, ударного объема сердца, минутного кровообращения нормализуются лишь к 40-45 дню после получения ожоговой травмы. В последующем у детей наблюдаются нарушения сократительной способности миокарда в систолу [2].

Изменения, происходящие в организме в острый период ожоговой болезни, затрагивают многие органы и системы, не исключением является и желудочно-кишечный тракт. По своим размерам пищеварительная система относится к одной из самых больших систем в организме. Гастроинтестинальное кровообращение получает в среднем 15-20% от всего объема сердечного выброса в состоянии покоя. Основную часть получает тонкий кишечник, преимущественно двенадцатиперстная кишка. Распределение кровообращения в стенке кишечника негетерогенно. Это отражает вариацию в потреблении кислорода и питательных веществ соответствии с выполнением различных функций. Секреция и абсорбция – это два основных метаболических процесса, происходящих в слизистой, где кровоток выше. Кровоснабжение поставляет питательные вещества для метаболизма клеток и жидкость, необходимую для секреции. Слизистая пищеварительного тракта получает больше крови, чем

необходимо для ее нутритивного обеспечения, так же как и кора надпочечников. В среднем кровоток в 2-4 раза выше, чем в *muscularis propria*. Соединительная ткань подслизистого слоя кровоснабжается хуже всего [10].

В критических состояниях, для обеспечения функционирования органов с постоянным высоким метаболизмом, происходит перераспределение кровотока. Организм «жертвует» менее важными органами и системами для обеспечения кровоснабжения жизненно важных органов, такими как сердце и мозг. В желудочно-кишечном тракте наиболее чувствительными органами к ишемии являются желудок и тонкий кишечник.

Также, одной из основных причин ишемии, помимо снижения объема циркулирующей крови, является выброс в кровоток большого количества вазопрессорных веществ – адреналина, ангиотензина, вазопрессина. На этом фоне больше всего страдает участок кишечника, состоящий из двенадцатиперстной и тощей кишки, из-за преобладания в своей структуре α -рецепторов. В результате, с самого начала развития гемодинамических расстройств происходит ишемия и глубокая гипоксия стенки кишечника [11].

Быстро нарастающие нарушения микроциркуляции в виде смены первичного спазма сосудов на застойное полнокровие за счет расширения прекапиллярных сфинктеров и сохранения повышенного тонуса посткапиллярных венул приводят к повреждениям слизистой оболочки кишечника, распространяющимся от подслизистого слоя к просвету кишечника. Развитие гипоксии приводит к увеличению проницаемости клеточных и лизосомных мембран для ферментов. Активированные протеолитические ферменты (пепсин, трипсин) и лизосомальные гидролазы (кислая фосфатаза, β -глюкуронидаза) разрушают слизистую оболочку, резистентность которой снижена из-за нарушения кровоснабжения, угнетения синтеза и разрушения муцина. Также, большое значение в патогенезе повреждения слизистой оболочки кишечника имеют протеолитические ферменты бактерий [11, 14].

Микрофлора кишечника (кишечная палочка, бифидобактерии, ацидофильные палочки и др.) в норме выполняет защитные функции: антагонистическая, ферментативная, витаминообразующая, стимуляция иммунологической реактивности организма и другие, обеспечивающие процессы нормальной жизнедеятельности организма. От бактериальной микрофлоры кишечника частично зависит организация и созревание ретикулоэндотелиальной системы. Таким образом, нормальная кишечная микрофлора выполняет важную неспецифическую защитную функцию. Однако, как только в организме происходят патологические изменения, меняется состав и свойства кишечной микрофлоры, нарушаются ее функции, развивается дисбактериоз. Уменьшается общее количество типичных кишечных палочек, увеличивается количество гнилостных, гноеродных, спорозоносных и других видов патогенных микробов. Нарушается пристеночное пищеварение в результате ограничения кровоснабжения тонкой кишки и изменения пристеночной микрофлоры. Активируются процессы брожения и гниения с образованием токсичных недоокисленных продуктов и осколков белковых молекул [4, 9].

В результате повреждения слизистой оболочки кишечника, увеличения его проницаемости, изменения количества и патогенности бактерий, содержащихся в просвете желудочно-кишечного тракта, создаются условия для проникновения бактерий, продуктов их жизнедеятельности и других токсических веществ через слизистый барьер кишечной стенки в системный кровоток (бактериальная транслокация). В основе теории развития синдрома полиорганной недостаточности, лежит предположение, что гипоксия слизистой оболочки кишечника во время шоковых состояний является результатом несоответствия спланхической доставки кислорода его потреблению и причиной утраты слизистой оболочкой кишечника барьерной функции, приводящей к транслокации бактерий и эндотоксинов, это обуславливает поражение отдаленных органов и развитие синдрома полиорганной недостаточности. С этой точки зрения кишечник можно рассматривать как «мотор полиорганной недостаточности» [11].

Пациенты с ожоговой патологией представляют определенный интерес с точки зрения изучения изменений проницаемости кишечника и риска развития полиорганной недостаточности, поскольку по данным различных авторов от 10 до 25% взрослых пациентов имеют различные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, у детей доля пациентов еще выше (до 43%) [1, 5]. Летальность от полиорганной недостаточности занимает доминирующую позицию среди других причин смертности при ожоговой травме у детей и составляет более 50% от общего числа случаев [25].

Учитывая вышеизложенное, в последнее время уделяется особое внимание разработке способов оценки проницаемости кишечника при различных патологических состояниях с целью своевременной диагностики нарушенной проницаемости кишечника и созданию методов лечения, направленных на предупреждение проникновения токсинов и бактериальной микрофлоры из просвета кишечника в системный кровоток.

Впервые попытка изучения проницаемости ЖКТ у человека была предпринята Fordtran и коллегами, которые использовали непрямой метод измерения коэффициента отражения светового луча от кишечной стенки [19]. После этого были предложены и изучены многочисленные методы для оценки кишечной проницаемости [23]. На основании сравнительной оценки этих методов, сформировалось мнение, относительно того, какими характеристиками должен обладать «идеальный метод для оценки кишечной проницаемости». Согласно авторам, данный метод должен обладать чувствительностью, точностью, относительной простотой выполнения, быть нетоксичным и метаболически индифферентным [18]. Кроме того, если проводится оценка почечной экскреции маркера при исследовании кишечной проницаемости, ренальный клиренс данного маркера также должен быть количественно подсчитан. Практически всем вышеуказанным требованиям подходили методы с использованием некоторых неметаболизируемых сахаров, которые и были использованы для оценки кишечной проницаемости у детей и взрослых с различными заболеваниями ЖКТ, такими как болезнь Крона и состояния

ЖКТ связанные с мальабсорбцией [22, 24]. По результатам проведенных исследований проницаемость к дисахаридам, таким как лактулоза и мелибиоза, существенно возростала, в то время как, абсорбция моносахаридов таких как, маннитол и ксилоза оставалась неизменной. Поскольку сохранялась вероятность того что, различные факторы могут оказать влияние на результаты проб при использовании одного маркера, были предложены, разработаны и изучены пробы, основанные на одновременном использовании двух различных маркеров. Главное преимущество проб с двумя маркерами в том, что проницаемость кишечника оценивалась как соотношение проницаемости двух маркеров, тем самым различные факторы, такие как: моторика кишечника, площадь абсорбции, ренальный клиренс и аккуратность при заборе мочи для исследования, которые потенциально могли оказать влияние на результаты при использовании проб с одним маркером, не оказывали влияние на соотношение абсорбции при двухмаркерных пробах, поскольку в этих случаях абсорбция обоих маркеров была бы одновременно изменена [21]. Учитывая вышеизложенное, для оценки возможных нарушений кишечной проницаемости начали широко использоваться два инертных сахара – лактулоза и маннитол [22, 24]. Оба вещества являются гидрофильными и липофильными, имеют крайне незначительное сродство к транспортной системе моносахаридов, и как результат большая их часть абсорбируется пассивно [22]. Маннитол и лактулоза различаются по своим молекулярным размерам и путям абсорбции. Маннитол, являясь моносахаридом, имеет радиус молекулы 0,4 нм и абсорбируется трансцеллюлярно через гидрофильные поры в клеточной мембране. В противоположность маннитолу, лактулоза является дисахаридом, с размерами молекулы 0,52 нм, абсорбируется парацеллюлярно в определенных зонах микроворсинок энтероцитов и в местах соединения энтероцитов между собой [18].

Возрастание абсорбции лактулозы, при сохранении абсорбции маннитола на прежнем уровне, может быть объяснено потерей плотности контактов между энтероцитами, а также повреждением микроворсинок энтероцитов. Данные гистологические изменения кишечника были подтверждены при моделировании термического повреждения в экспериментах на мышах [20].

Несмотря на то, что пробы с маннитолом и лактулозой приобрели со временем статус классических при исследовании кишечной проницаемости, они остаются довольно трудновыполнимыми вне лабораторий крупных центров, по причине использования многоступенчатых реакций с использованием ферментных препаратов при расщеплении сахаров. Для примера, при проведении анализа по Behrens с использованием лактулозы, нужно провести 5 технически сложных химических реакций по превращению лактулозы в глюкозо-6-фосфат НАТФ, с его последующей спектрофотометрической оценкой [17]. В связи с чем, были предложены различные модификации этих проб для упрощения исследования. И.Н. Лейдерман с соавторами при оценке особенностей изменения проницаемости тонкой кишки у больных с отравлениями прижигающими жидкостями вместо лактулозы использовал гентамицин (не абсорбируемый в норме из желудочно-кишечного тракта антибиотик) с его последующим определением в моче с помощью стандартных реагентов. Определение маннитола проводилось по Зильберштейну и Раппопорту в модификации Ф.Г. Гинзбург и Г.А. Гайдиной [7].

С развитием микробиологии и лучевой диагностики получило развитие еще одно направление в изучении проницаемости кишечной стенки, основанное на использовании радиофармпрепарата и проведение гамма-сцинтиграфии. Вначале развития этого метода, в качестве маркеров, моделирующих перенос бактерий из просвета кишечника в системный кровоток, использовали лекарственные маркеры (гентамицин и канамицин) и радиоизотопную метку. Сущность метода состояла в следующем: в желудочно-кишечный тракт через назогастральный зонд вводились лекарственный и радиоизотопный маркеры, через определенные интервалы времени после введения определялась активность радиофармпрепарата и концентрация антибиотика в плазме крови и на основании этого оценивались скорость и степень транслокации лекарственной и радиоизотопной меток из просвета кишечника [15].

Другой разновидностью этого метода является использование бактериально-изотопных комплексов (*Escherichia coli* с нанесенным радиоизотопным маркером), с последующей регистрацией радиоактивности в области печени и сердца. О целостности кишечной стенки судят по наличию или отсутствию радиоактивности в проекции указанных органов [3].

В последнее время получает развитие новый способ оценки проницаемости кишечной стенки с помощью проведения иммуноферментного анализа (ИФА). В основе ИФА лежит иммунная реакция антигена с антителом, а присоединение к антителам ферментной метки позволяет учитывать результат реакции антиген-антитело по появлению ферментативной активности или по изменению ее уровня. В практической работе при исследовании кишечной проницаемости с помощью ИФА широко используют куриный белок – овальбумин (крупный макромолекулярный белок). Пациенту производится пероральная нагрузка белком куриных яиц (на 60% куриный белок состоит из овальбумина) с последующим определением через определенное время в крови антител к данному белку. Предполагается, что чем сильнее изменена проницаемость кишечника, тем большее количество овальбумина поступит в системный кровоток, и тем сильнее будет выражен иммунный ответ на его присутствие, который будет зафиксирован с помощью иммуноферментного анализа. Полученные результаты исследуемых проб сравнивают со значениями контрольных проб с последующей математической обработкой анализа. С помощью данного метода (ИФА на антитела к куриному овальбумину) были проведены оценки проницаемости кишечной стенки при воспалительных заболеваниях толстого кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) [8], при изучении энтеропатий на фоне длительного приема нестероидных противовоспалительных средств [12], при изучении барьерной функции кишечника после хирургического лечения язвенной болезни двенадцатипер-

стной кишки [16]. В проведенных исследованиях данный метод исследования кишечной проницаемости показал свою высокую специфичность и чувствительность, значительную простоту в исполнении и интерпретации результатов.

Выводы:

При многих патологических состояниях отмечается повышение проницаемости кишечной стенки для микроорганизмов и токсинов (бактериальная транслокация) с развитием системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности.

Использование методов оценки кишечной проницаемости при патологических состояниях позволит своевременно выявить риск бактериальной транслокации.

Частота желудочно-кишечных осложнений при ожоговой болезни у детей достигает 43%.

Метод оценки кишечной проницаемости с использованием ИФА на антитела к куриному овалбумину является более предпочтительным по сравнению с другими методами при использовании в практике у детей с ожоговой патологией, ввиду своей высокой точности, специфичности, простоты выполнения, отсутствия необходимости проведения сложных химических реакций с использованием дорогостоящих реактивов (тесты с сахарами) и применения радиоактивных фармпрепаратов (тесты с радиоактивными маркерами).

ЛИТЕРАТУРА

1. Анищенко Л.Г. Осложнения со стороны пищеварительной системы у обожженных детей // Клиническая хирургия. – 1984. – № 6. – С. 26-28.
2. Вечеркин В.А., Гисак С.Н., Нейно Н.Д. [и др.]. Шокогенная травма у детей // Детская хирургия. – 2007. – № 3. – С. 8-10.
3. Галлеев Ю.М., Попов М.В., Кузнецов Н.П. [и др.]. Способ оценки проницаемости кишечного барьера: пат. 2156110 Рос. Федерации. № 99116083/14; заявл. 21.07.99; опубл. 20.09.2000, URL: <http://rupatent.info/21/55-59/2156110/html> (дата обращения: 15.07.2010).
4. Исмаилова Л.И., Гуторова Л.Д. Роль кишечной микрофлоры в патогенезе ожоговой болезни // Здравоохранение Таджикистана. – 1981. – № 5. – С. 97-98.
5. Карабаев Х.К., Хайдаров Г.А., Мамышев О.М. Частота желудочно-кишечных осложнений при ожоговой болезни у детей раннего возраста // Медицинский журнал Узбекистана. – 1983. – № 10. – С. 32-34.
6. Клигуненко Е.Н., Лещев Д.П., Слесаренко С.Н. [и др.]. Интенсивная терапия ожоговой болезни / под ред. Е.Н. Клигуненко. – Днепропетровск: Пороги, 2004. – 196 с.
7. Лейдерман И.Н., Сенцов В.Г., Воронцов С.В., Феномен повышенной кишечной проницаемости как проявление синдрома кишечной недостаточности (СКН) у больных с отравлениями прижигающими жидкостями средней и тяжелой степени // Интенсивная Терапия. – 2008. – № 2. URL: <http://www.icj.ru/2008-02-02/html> (дата обращения: 15.07.2010).
8. Лоранская И.Д., Зорин С.Н., Гмошинский И.В. Оценка проницаемости кишечного барьера для макромолекул у больных с болезнью Крона и язвенным колитом // Клиническая медицина. – 1999. – № 11. – С. 31-33.
9. Мавлютов Т. Методы сокращения массивного экзо- и эндоинфицирования ожоговых ран у детей // Детская хирургия. – 2004. – № 6. – С. 7-9.
10. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. [и др.]. Теоретические предпосылки и практические основы нутриционной поддержки в клинике критических состояний / под ред. Л.В. Усенко, Л.А. Мальцевой. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2008. – 352 с.
11. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. [и др.]. Гастроинтестинальная недостаточность, пути диагностики и коррекции. – Днепропетровск: Издательство «Нова Идеология», 2006. – 130 с.
12. Муравьев Ю.В., Лебедева В.В. Побочные действия нестероидных противовоспалительных препаратов и кишечник // Российский Гастроэнтерологический Журнал. – 2000, № 4. URL: <http://medi.ru/Doc/6700413.htm> (дата обращения: 15.07.2010).
13. Назаров И.П., Мацкевич В.А., Коркина Л.П. Оказание помощи тяжелообожженным детям. Методические рекомендации. – Красноярск, 2005. – 16 с.
14. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 480 с.
15. Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Каралкин А.В. Состояние барьерной функции брюшины и желудочно-кишечного тракта при распространенном перитоните // Сборник статей. – М., 1998. – С. 29-32.
16. Шадиев А.С. Динамика барьерной функции тонкой кишки после резекции желудка и радикальной дуоденопластики при дуоденальной язве: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2007. – 15 с.
17. Behrens R.H., Docherty H., Elia M. A simple enzymatic method for the assay of urinary lactulose // Clin. Chim. Acta. – 1984. – Vol. 137, № 3. – P. 361-367.
18. Deitch E.A. Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury // Surgery. – 1990. – Vol. 107, № 4. – P. 411-416.
19. Fordtran J.S., Rector F.S., Ewton M.F. Permeability characteristics of the human small intestine // J. Clin. Invest. – 1965. – Vol. 44, № 12. – P. 1935-1942.

20. Ma L., Ma. J.W., Deitch E.A. Genetic susceptibility to mucosal damage leads to bacterial translocation in a murine burn model // *J. Trauma.* – 1989. – Vol. 29, № 9. – P. 1245-1251.
21. Menzies I.S. Transmucosal passage of inert molecules in health and disease // *Intestinal absorption and secretion.* – London: MTP Press, 1983. – P. 527-543.
22. Pearson A.D.J., Eastham E.J., Laker M. Intestinal permeability in children with Crohn's disease and celiac disease // *Br. Med. J.* – 1982. – Vol. 285, № 6334. – P. 20-23.
23. Tagesson C., Magnusson K., Sundqvist S. Intestinal permeability studies and human disease // *Monogr. Allergy.* – 1981. – Vol. 17. – P. 250-272.
24. Ukabam S.O., Cooper B.T. Small intestinal permeability to mannitol, lactulose, and polyethylene glycol 400 in celiac disease // *Dig. Dis. Sci.* – 1984. – Vol. 29, № 9. – P. 809-816.
25. Williams F.N., Herndon D.N., Hawkins H.K. [et al.]. The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center // *Crit. Care.* – 2009. – № 13(6). – R. 183.

Нагуманов Сергей Владимирович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 1 ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», ассистент кафедры детской хирургии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414014, г. Астрахань, ул. Медиков, 6, тел. (8512) 61-89-53, e-mail: vinn@inbox.ru

Жидовинов Алексей Александрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детской хирургии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

Красовский Константин Иванович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 1 ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414014, г. Астрахань, ул. Медиков, 6, тел. (8512) 61-89-53, e-mail: odkb_2005@mail.ru

Пермяков Павел Евгеньевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»