

**Ваганов Алексей Геннадьевич**

**Клинико-экспериментальное обоснование выполнения гастростомии с использованием полипропиленового экспланта**

3.1.9. Хирургия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на кафедре госпитальной хирургии

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Антонов Олег Николаевич

**Официальные оппоненты:**

**Черепанин Андрей Игоревич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА.

**Юрасов Анатолий Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и специализированной хирургии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», факультета фундаментальной медицины.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» ноября 2022 года в 14:00 на заседании диссертационного совета ПДС 0300.009 на базе Российского университета дружбы народов по адресу: 117198 г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиотечном центре РУДН (ЦНИБЦ РУДН) (117198 г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6) и на сайте РУДН <https://www.rudn.ru/science/dissovet>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
ПДС 0300.009, кандидат медицинских наук

Навид Мария Наимовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования.**

Гастростомия в настоящее время является операцией выбора у пациентов с обструкцией верхних отделов пищеварительного тракта. Причиной этой обструкции зачастую выступает опухолевое поражение верхних отделов пищеварительного тракта, либо доброкачественные стриктуры пищевода различного генеза. Так же наложение гастростомы применяется в кардиологии [Дюжиков А.А., 2016], при нарушениях глотания на фоне неврологических расстройств [Козлов Ю.А., 2017], злокачественных новообразованиях [Хомяков В.М., 2016], тяжелых ожогах пищевода [Бабич И.И., 2017]. В связи с этим разработка новых методов гастростомии остается актуальной.

В большинстве случаев гастростомия выполняется открытым способом с использованием техники Witzel или Stamm-Senn-Cader [Косяков Б.А., 2010; Лишов Е. В., 2011.; Павелец К.В. 2012.; Kawahara H., 2004]. Эти методики операций часто сопровождаются значительным числом осложнений (несостоятельность гастростомы с подтеканием желудочного содержимого в брюшную полость или выпадением зонда, мацерация и инфицирование кожи вокруг гастростомы и др.) и длительным послеоперационным восстановлением пациентов [Fox D, 2014; Vasseur M.S., 2015].

С другой стороны, еще в середине XX века, показана важность конвейерного принципа пищеварения, начинающегося с ротовой полости [Hollander F., 1951]. Многочисленными исследованиями показано, что онтогенетически структурно-функциональные особенности строения пищеварительной трубки, ее нервная регуляция и иммунная система подчиняются этому конвейерному принципу [Гурова М.М., 2010]. В современных исследованиях показано, что полостное, мембранное и клеточное пищеварение являются равноправными и равнозначными в своей биологической сути [Барановский А.Ю., 2010]. Слюна вместе с многочисленными рефлекторными дугами, замыкающимися на стенках нижележащих отделов ЖКТ, участвует в формировании пищевого комка. Она обеспечивает его механические вязкостно-упругие свойства, а также оказывает паракринные эффекты. ЭФР, секретлируемый слюнными железами обеспечивает трофический эффект [Десятниченко К.С., 2007; Иванова В.В., 2017]. Факторы свертываемости крови, АТБ, антитромбины способствуют как начальному перевариванию пищи, так и выполняют регуляторные функции [Мартинчик А.Н., 2005; Мануйлов А.М., 2012]. ИГ принимают участие в работе многочисленных структур лимфопоза, локализующихся в нижележащих отделах пищеварительной системы [Завьялова А.Н., 2017].

### **Степень разработанности темы исследования**

С позиций классической физиологии очевидно, что вынужденное вмешательство в работу пищеварительной системы в виде наложения гастростомы, кроме осложнений связанных непосредственно с хирургическим вмешательством: ранними и поздними осложнениями гастростомии, должно сопровождаться последствиями, связанными с нарушениями конвейерного принципа обработки пищевого комка. Тем не менее, на сегодняшний день существует большое количество работ описывающих ранние и поздние осложнения после гастростомии [Gottschalk A, 2007; Hucl T., 2016; Park S.K., 2018], в то время как адаптационно- компенсаторным изменениям

нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта, и, вызванных ими, изменениям метаболических процессов организма, его общего состояния, уделяется внимание в немногочисленных исследованиях педиатрического профиля [Митупов З. Б., 2010; Козлов, Ю. А., 2013; Завьялова А.Н., 2017]. Исследования, проводимые на взрослых пациентах, как правило, рассматривают метаболические изменения в отрыве от микро- и макроструктурных перестроек нижележащих отделов кишечника [Костюченко Л.Н., 2015; Лейдерман И.Н., 2015], и охватывают короткий период пребывания на стационарном лечении [Решетов И.В. 2013; Овчинникова И.Г., 2016]. Вместе с тем, понимание конвейерных функциональных процессов, протекающих в желудочно-кишечном тракте, возможно только в едином контексте с морфологическими и физиологическими данными [Замолодчикова Т.С., 2012].

Необходимость настоящей научной работы состоит в том, чтобы изучить эффективность предлагаемого метода гастростомии, в качестве предпочтительного метода долгосрочного доступа в желудочно-кишечный тракт для проведения энтерального питания с позиций структурных компенсаторно-адаптационных перестроек клеток и тканей нижележащих отделов кишечника, на экспериментальной модели и внедрить полученные результаты в клиническую практику.

#### **Цель исследования**

Улучшить результаты формирования гастростомы как окончательного паллиативного способа энтерального питания за счет модификации гастростомии Depage-Janeway с использованием полипропиленового экспланта.

#### **Задачи исследования:**

1. Определить в эксперименте состояние ранозаживления и риск раневых осложнений у нового способа гастростомии, по сравнению со способом-прототипом, и классической гастростомией по Witzel.
2. Определить в эксперименте эффективность адаптации желудочно-кишечного тракта к различным способам гастростомии на основе изучения структурно-функциональных перестроек его отделов.
3. Разработать способ гастростомии и найти технические приемы выполнения нового варианта операции.
4. Оценить ближайшие результаты применения гастростомии с использованием полипропиленового экспланта у инкурабельных пациентов с раком ротоглотки и пищевода IV стадии.
5. Оценить целесообразность применения предложенной методики в качестве паллиативной операции.

#### **Новизна исследования**

Впервые изучена динамика изменений клеточно-тканевых ансамблей зоны гастростомы, а также произведена оценка адаптационно-компенсаторных перестроек тканевых слоев стенки желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишки в зависимости от типа гастростомии: гастростомия по Witzel, способом Depage-Janeway и оригинальным способом.

На основании полученных данных впервые создана оригинальная концепция оценки физиологичности метода гастростомии с позиций морфо-функциональной оценки органов как на локальном так и на системном уровне.

Впервые предложен оригинальный способ выполнения гастростомии с использованием полипропиленовой сетки (Патент RU №2691924 от 18.06.2019 Бюллетень №17), благодаря которому: достигается плотная фиксация стенки желудка к передней брюшной стенке, исчезает необходимость в использовании дополнительных устройств, фиксирующих гастростомическую трубку и уменьшается количество раневых осложнений.

Впервые в эксперименте продемонстрировано, что выявленные критерии клинической эффективности находят отражение в особенностях формирования соединительной ткани зоны гастростомы, процессов реэпителизации в области соприкосновения эпидермиса кожи с однослойным призматическим эпителием желудка.

Впервые проведено сравнительное исследование и установлены новые данные о преимуществе оригинального способа гастростомии и продемонстрирована его эффективность.

В работе обобщен мировой опыт по исследованию морфо-функциональных характеристик репаративных изменений зоны гастростомы и слизистой оболочки других отделов желудочно-кишечного тракта дистальнее зоны операции, продемонстрированы общие закономерности, характерные для типового раневого процесса и специфичные для гастростомии. Кроме того, продемонстрировано моделирующее влияние на раневой процесс со стороны эксплантов и шовного материала.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Экспериментальное и клиническое исследование оригинального метода гастростомии впервые установило, что эффективность пищеварения, выраженность воспалительных и репаративных процессов в желудочно-кишечном тракте при наложении гастростомы, подвергаются значительному модифицирующему влиянию не только видом энтерального питания, но и видом гастростомии.

Разработаны и научно обоснованы теоретические морфо-функциональные положения, подтверждающие выбор методики гастростомии с позиций наиболее эффективного и результативного способа обеспечения энтерального питания у лиц с терминальной стадией онкопроцесса, при которой питание через рот невозможно.

Основываясь на результатах сравнительного анализа оригинальной модификации стеблевой аппаратной гастростомии (по Depage–Janeway) с использованием полипропиленовой сетки с классической гастростомией по Witzel, и способом-прототипом, показано, что локальное воспаление, лежащее в основе целевых эффектов полипропиленовой сетки как экспланта при гастростомии, имеет локальный характер, способствует более эффективному протеканию адаптационно-компенсаторных процессов в желудке и нижележащих отделах желудочно-кишечного тракта. Последнее достигается, за счет снижения уровня системной воспалительной реакции, обусловленной в других случаях некрозом тканей вокруг шовного материала гастростомы.

Использование новых материалов – полипропиленовой сетки, а также технологических решений для их фиксации обеспечило простоту и удобство гастростомии, позволив улучшить результаты лечения и свести к минимуму риск появления послеоперационных осложнений, гарантируя безопасность пациентов на всех этапах хирургического лечения.

## **Методология и методы исследования**

При решении поставленных задач был использован комплексный подход, включающий в себя экспериментальную часть исследования и внедрение результатов эксперимента в клиническую практику.

Экспериментальные исследования *in vivo* проведены на базе научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в период с октября 2019 г. по октябрь 2020 г. на 18 кроликах породы «Советская шиншилла».

Вторая часть исследования заключалась во внедрении нового способа гастростомии на базе хирургического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Иваново в период с октября 2020 г. по декабрь 2021 г. В основу клинического исследования были положены результаты хирургического лечения пациентов с различными видами обструкции верхних отделов желудочно-кишечного тракта. 30 пациентам была выполнена операция Witzel (ретроспективный анализ историй болезни в период с января 2017 по сентябрь 2020 г.) – группа сравнения. 30 пациентов были оперированы по запатентованной нами методике с использованием полипропиленовой сетки в период с августа 2020 г. по декабрь 2021 г. – основная группа.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Особенности морфологических изменений клеточно-тканевых структур в зоне наложения гастростомы лежит в основе развития послеоперационных осложнений.
2. Морфологическая картина адаптационно-компенсаторных перестроек нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта, определяющих эффективность пищеварения, определяется способом гастростомии.
3. Выполнение гастростомии с использованием полипропиленового экспланта достоверно снижает частоту послеоперационных осложнений в виде несостоятельности гастростомы, миграции гастростомической трубки, явлений гастроуденостаза и диареи.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Первичные данные эксперимента и клинического исследования были обработаны при помощи ряда статистических методов. Достоверность различий ( $p$ ) между средними значениями в разные периоды времени внутри каждой из групп исследования и между средними значениями разных групп в один и тот же период эксперимента и клинического исследования оценивалась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, который по результатам расчетов был достоверным ( $p < 0,05$ ). Основные материалы и положения работы доложены и обсуждены на научной конференции сотрудников кафедры госпитальной хирургии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (сентябрь 2021, январь 2022 г).

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 1 статья в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2 патента на изобретение и 3 публикации в зарубежных

изданиях, входящих в базы Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на русском языке, на 135 страницах машинописного текста, состоит из оглавления, введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами и 35 рисунками. Список литературы включает 113 отечественных и 106 зарубежных источников и данных лабораторных методов исследования (Договор о сотрудничестве с Ивановской государственной медицинской академией №49 от 28.10.2019 г).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Общая характеристика проведенных исследований**

Исследование носило экспериментальный и клинический характер. Эксперимент был выполнен в период с октября 2019 г. по октябрь 2020 г. Всего в экспериментальной части исследования приняли участие 23 кролика (5 составили группу лабораторного контроля). В качестве объекта эксперимента использовалась простая когорта из 18 кроликов породы «Советская шиншилла», в возрасте 3 месяцев, массой 2500–3400 г.

Все хирургические манипуляции и выведение животного из эксперимента выполнялись под общим обезболиванием. Животным вводили внутримышечно рометар в дозе 4,0–6,0 мг/кг, а через 20 минут внутримышечно – золетил-50 в дозе 5–10 мг/кг. Контроль за общим состоянием животных производили в соответствии с требованием регламента.

Все экспериментальные животные были распределены на 3 группы, по методу пар- аналогов (по 6 животных в каждой):

- I. Экспериментальная группа, (в количестве 6 животных), которым гастростомия выполнялась авторским методом (Патент RU № 2691924 от 18.06.2019 Бюллетень № 17).
- II. Группа сравнения №1 (в количестве 6 животных), которым проводилась гастростомия по Witzel .
- III. Группа сравнения №2 (в количестве 6 животных), которым гастростомия проводилась способом Derage-Janeway с использованием аппарата GIA.

После выполнения гастростомии, животные подвергались ежедневному общему наблюдению.

На 5, 10, и 20 сутки исследования у экспериментальных животных проводилось рентгеноконтрастное исследование желудка с бариевой взвесью и выполнялся общий, биохимический анализ крови, рассчитывалась лейкоцитарная формула.

Для изготовления гистологических микропрепаратов – на 10 сутки, и на 20 сутки эксперимента из каждой группы было выведено по 3 животных, при помощи передозировки препарата для общей

анестезии.

В клинической части исследования приняло участие 60 пациентов с обструкцией верхних отделов желудочно-кишечного тракта, оперированных в объеме гастростомии. Основным критерием включения пациентов в исследование – нерезектабельность основного опухолевого процесса, вызвавшего дисфагию, и гастростома у этих пациентов являлась постоянной.

Все пациенты были разделены на 2 группы: Основная группа (n-30) в которой гастростомия выполнялась с использованием полипропиленовой сетки и группа сравнения (n-30) где выполнялась гастростомия по Витцелю.

В ближайшем послеоперационном периоде проводили систематическое определение Общего анализа крови с лейкоцитарной формулой (на 3 сутки послеоперационного периода, за сутки перед выпиской), температуры тела. Пациентам проводилось рентгенологическое исследование желудка с контрастным веществом, а так же ультразвуковое исследование брюшной полости для своевременного выявления скопления жидкости.

### **Технология гастростомии с использованием полипропиленового эксплантата**

Операцию начинали с верхнесрединной лапаротомии (Рисунок 1). Переднюю стенку желудка (1) с помощью двух зажимов Вавсок подтягивали кверху для формирования желудочной трубки (2) длиной 8-10 см. Кроме того, диаметр трубки нужно рассчитать так, чтобы он позволял вводить и удалять катетер Foley 18-22 F для кормления больного. Сшивающий аппарат (GIA) располагали перпендикулярно стенке желудка в области её наибольшей кривизны таким образом, чтобы аппаратный шов заканчивался в 2,5 см от указанной области. Аппаратный шов погружали узловыми хлопковыми или шелковыми швами.

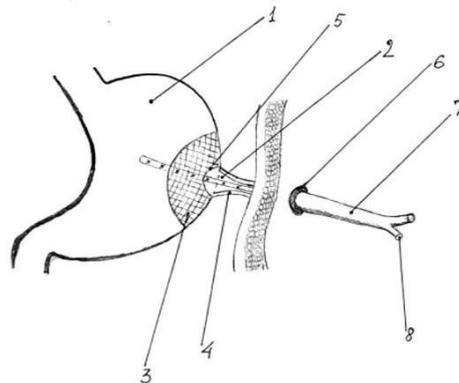


Рисунок 1 - Общий вид желудка с выкраенным желудочным стеблем с фиксированными на них двумя сетчатыми имплантатами. 1- передняя стенка желудка, 2- желудочная трубка, 3-первый имплант, 4-второй имплант, 5 отдельные полипропиленовые швы между имплантатами, 6- отверстие в проекции левой прямой мышцы живота, 7-катетер Foley, 8-канюля баллона катетера Foley.

Из полипропиленовой сетки моделировали 2 полипропиленовых сетчатых эксплантата: первый из них (3) выкраивали в виде пластины овальной формы диаметром 6-7 см, с центральным отверстием

диаметром 7 мм, через которое проводят желудочную трубку. Вторым эксплант (4) выкраивали прямоугольной формы по длине желудочной трубки. Желудочную трубку пропускали сквозь первый имплант, который фиксировали к желудочной стенке по периметру отдельными швами полипропиленовой нитью 3/0. Вторым эксплантом (4) в виде муфты оборачивали желудочную трубку (2) и фиксировали его на ней отдельными полипропиленовыми швами.

Далее выполнялось наложение 3 фиксирующих швов, которыми прошивалась насквозь передняя брюшная стенка, стенка желудка вместе с закрепленным на нем первым сетчатым имплантом. Два экспланта сшивали между собой отдельными швами полипропиленовой нитью 2/0. Слева от срединного разреза в проекции левой прямой мышцы живота делали отверстие (6) размером 1,5-2 см и проводили катетер Foley (7) размером 18-22 F в брюшную полость. По диаметру катетера пересекали желудочную трубку, катетер заводили в просвет желудка, раздували баллон катетера через специальную канюлю (8). Фиксировали желудочную трубку отдельными швами, нитью полипропилен 2/0 к париетальной брюшине и мышечно-апоневротическому слою.

В трех местах в проекции первого имплантата прошивали переднюю брюшную стенку, стенку желудка с фиксированной на нем сеткой, серозно-мышечным швом нитью полипропилен 1/0. Стенка желудка плотно прижималась к передней брюшной стенке. На коже завязывали 3 узла. Гемостаз и послойные швы на лапаротомную рану.

#### **Материалы и методы экспериментальной части исследования**

*Гистологическое исследование* проводилось после выведения животных из эксперимента на 10 и 20 сутки, фрагменты оболочки стенки дна желудка, стенки желудка в области гастростомии, стенок двенадцатиперстной кишки, начальных отделов тонкой и толстой кишки, забирали и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и подвергали гистологической проводке по стандартной методике. Дальнейшая проводка осуществлялась промежуточными смесями Блик. В дальнейшем изготавливались парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином.

*Морфометрия* осуществлялась с использованием программы ImageJ 1,45s. На срезах определялся количественный (единиц в 1 поле зрения) и качественного состава клеточных инфильтратов в новообразованной соединительной ткани гастростомы. Выраженность воспалительной реакции оценивалась путем определения площади инфильтрата (кв мм). Для определения преобладания воспалительных или репаративных тенденций производили расчет процентного состава на 100 клеток. Считали клетки резиденты (фибробласты, фиброциты, макрофаги) и нерезиденты (лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы и моноциты), которые в дальнейшем представляли в процентах.

*Физикальные методы исследования.* На 5, 10 и 20 сутки после операции проводилась комплексная клиническая оценка состояния животных, заключающаяся в оценке их объективного статуса при общем осмотре, термометрии, оценке лабораторных показателей крови и рентгеноскопии желудка путем фистулографии (введении водорастворимого контрастного препарата через установленную гастростому).

*Контрастное рентгенологическое исследование* выполнялось за день до хирургического

вмешательства, а также повторное на 10 и 20 день после гастростомии врачом-ветеринаром с непосредственным участием исследователя. Всем кроликам производилась рентгенография желудка путем введения через зонд 100 мл водорастворимого контрастного вещества (Оптирей 300).

### **Материалы и методы клинической части исследования.**

В основу исследования положено наблюдение за 60 пациентами, перенесшими срочные гастростомии, выполненные на базе ОБУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Иваново в период с января 2017 по октябрь 2021 г.

Из 60 пациентов было 33 женщины и 27 мужчин, в возрасте от 43 до 88 лет, средний возраст составил  $72 \pm 1,7$  г. Критериями отбора пациентов являлись наличие полной обструкции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, обусловленной онкологическими заболеваниями верхних дыхательных путей, пищевода, кардиального отдела желудка; а так же неэффективность эндоскопических методик восстановления энтерального питания (стентирование опухолевых стриктур, заведение зонда за область сужения). Во всех случаях, учитывая нерезектабельность опухолевого процесса, гастростомия являлась постоянной.

В зависимости от методики формирования гастростомы все пациенты были разделены нами на 2 группы наблюдения. В I группу (основную) были включены пациенты, которым выполнялась гастростомия с использованием полипропиленовых эксплантатов (n-30). Клинические результаты, полученные у пациентов основной группы, исследовались и сравнивались с результатами у пациентов II группы, именуемой в дальнейшем как группа сравнения. В эту группу вошли пациенты, которым выполнена гастростомия по Witzel (n-30). Формирование основной и контрольной групп происходило в порядке очередности выполнения оперативных вмешательств за указанный период наблюдения до, во время и после проведения экспериментальных исследований методики гастростомии с использованием полипропиленового эксплантата. Характеристика оперированных пациентов из каждой группы представлена в таблице № 1.

Длительность стационарного наблюдения определялась характером течения ближайшего послеоперационного периода. Клинико-лабораторный мониторинг включал в себя динамическую оценку клинических наблюдений, лабораторных и инструментальных данных на 3 сутки после операции, за сутки до предполагаемой выписки пациента. Состояние гастростомической трубки, кожи вокруг гастростомы, трансдермальных швов в послеоперационном периоде оценивалось при визуальном осмотре в момент ежедневных перевязок.

Благоприятное течение раннего послеоперационного периода оценивалось по степени усваиваемости вводимого через гастростомическую трубку энтерального питания, отсутствия гастродуоденостаза, диареи. Отсутствие прямых и косвенных признаков возможной несостоятельности гастростомы оценивалось по данным клинического, рентгенологического и УЗИ-исследований. Клиническому анализу подвергали температурную реакцию пациентов, сравнивали сроки пребывания в стационаре после операции пациентов основной и контрольной групп.

Таблица 1 - Характеристика оперированных пациентов основной группы и группы сравнения

Показатели	Исследуемые группы			
	Основная группа (n-30)		Группа сравнения (n-30)	
Возраст (средний), лет	66 ±1,3		62 ±1,5	
Пол	мужской	женский	мужской	женский
	12	18	15	15
Основной диагноз				
Рак пищевода IV ст.	16		15	
Рак гортаноглотки IV ст.	11		10	
Рак кардиального отдела желудка IV ст.	3		5	

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Экспериментальное обоснование модификации стеблевой аппаратной гастростомии (по Depage–Janeway) с использованием полипропиленовой сетки на основе микроскопической характеристики зоны гастростомы.

*10-е сутки после оперативного вмешательства.* В группе сравнения 1 (гастростомия по Witzel) в зоне наложенной гастростомы со стороны передней брюшной стенки отмечалось заживление тканевого дефекта, с образованием и созреванием грануляционной ткани, ее реорганизацией, закрытием дефекта эпидермисом и формированием рубца. В эпидермисе дифференцировались все слои, характерные для интактной кожи. В глубоких слоях новообразованной соединительной ткани обращали на себя внимание новообразованные хаотично расположенные утолщенные коллагеновые волокна. На ряде микропрепаратов визуализировался лимфоцитарный инфильтрат, разделяющий волокна. Отдельное внимание стоит уделить формированию клеточного детрита в зоне, примыкающей к шовному материалу, вероятно в результате некроза тканей.

В группе сравнения 2 (гастростомия Depage-Janeway) отмечалось формирование более толстого эпидермального слоя, за счет роста толщины зернистого и рогового слоев, придатки кожи более выражены. Такие же в глубоких слоях дермы имелись признаки нарушения гемомикроциркуляции по застойному типу.

В группе 3 (оригинальный способ гастростомии) отмечалось значительное усложнение хода базальной мембраны эпидермиса. Она приобретала извитой характер с формированием

многочисленных папиллярных сосочков сложной формы, которые наслаивались друг на друга, за счет чего вся поверхность эпителия была гофрированной. Субэпидермальная соединительная ткань была заполнена плотными воспалительно-клеточными инфильтратами, однако, в отличие от группы №2 нами не выявлено паретически расширенных субэпидермальных сосудов.

*20 сутки после оперативного вмешательства*

В группе 1 и 2 в зоне наложенной гастростомы со стороны передней брюшной стенки изменения были аналогичными и однонаправленными. Отмечалось завершение реэпителизации участка контакта эпителия желудка и эпидермиса кожи, с полной дифференцировкой эпидермальных слоев. Неравномерная толщины эпидермиса сохранялась. В глубоких слоях новообразованной соединительной ткани сохранялись хаотично расположенные коллагеновые волокна. Артефакты формировавшиеся на месте хирургических нитей были окружены соединительно-тканной капсулой с участками лимфоцитарного инфильтрата. На ряде микропрепаратов этой группы и группы животных 2 сохранялись очаги, содержание в себе клеточный детрит.

В группе 3 (оригинальный способ гастростомии) значительное усложнение хода базальной мембраны эпидермиса сохранялось по всей поверхности эпидермиса, примыкающего к зоне анастомоза. Мало того, она распространялась на переходную зону-непосредственного контакта с эпителием желудка.

Таблица 2 - Морфометрические показатели соединительной ткани в зоне анастомоза

Показатель	Сутки	Группа сравнения №1	Группа сравнения №2	Экспериментальная группа
Количество клеток воспалительного инфильтрата	10	509±34	456±35	401±35* #
	20	248±15	282±25	356±30* # ^
клетки-резиденты %	10	64,5±4,1	62,8±4,1	50,1±5,2* #
	20	84,3±6,1	86,6±6,9	76,2±5,9* # ^
клетки-нерезиденты %	10	35,5±4,1	37,2±4,1	49,9±5,2* #
	20	15,7±6,1	13,4±6,9	23,8±5,9* # ^
Площадь воспалительно-клеточного инфильтрата.	10	0,68±0,07	0,63±0,05	# 1,08±0,09*
	20	0,32±0,02	0,37±0,03	# ^ 0,89±0,07*
Относительная площадь сосудов дермы	10	10,15±0,08	12,43±1,1	8,72±0,71*#
	20	6,98±0,06	9,5±0,78	# ^ 5,44±0,36*

Примечание:

\* - отличие к группе сравнения №1 (Витцель) достоверно,  $p < 0,05$

# - отличия к группе сравнения №2 (Гастростомия Depage –Janeway) достоверно,  $p < 0,05$

^ - отличия к 10 суткам экспериментальной группы №3 (оригинальный метод) достоверны,  $p < 0,05$

По данным морфометрического исследования наиболее количество клеток воспалительного инфильтрата в поле зрения характерно для микропрепаратов группы 1 и группы 2, спустя 10 суток после операции. Однако, в дальнейшем, спустя 20 суток после операции, ситуация меняется – максимальная клеточная площадь наблюдается уже в группе 3 – оригинальный метод исследования с полипропиленовым эндопротезом. Это обусловлено высоким процентом клеток нерезидентов спустя 20 суток после операции: лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов. (Таблица 2).

### **Экспериментальное обоснование модификации стеблевой аппаратной гастростомии (по Depage-Janeway) с использованием полипропиленовой сетки на основе микроскопической характеристики полых органов желудочно-кишечного тракта**

После выведения животных из эксперимента на 10-е и 20-е сутки забирались участки стенки желудка в области дна, стенка двенадцатиперстной кишки, а так же стенка тонкой кишки. Изменения в этих органах имели однонаправленный характер, прогрессивно нарастали с течением времени.

*10-е сутки после оперативного вмешательства.* В группе сравнения 1 и 2 в фундальных отделах слизистой желудка отмечалась интенсивная продукция нейтральных (пурпурное окрашивание) муцинов в железах желудка, синтез кислых гликозаминогликанов (голубое окрашивание) снижен.

Ворсинки двенадцатиперстной кишки и участка тонкой кишки содержали большое количество бокаловидных клеток, с интенсивно окрашивающейся цитоплазмой. Артериолы и вены микроворсин были умеренно полнокровны, содержали единичные лимфоциты.

В экспериментальной группе (оригинальный способ гастростомии), вышеописанные изменения имели меньшую выраженность: нейтральные муцины располагались в небольшом количестве, только в области апикальных отделов железистых клеток желез дна желудка. Бокаловидные клетки двенадцатиперстной кишки не многочисленны, без признаков интенсивной дегрануляции. Ворсинки высокие. Вены ворсинок, умеренно полнокровны. Концевые отделы дуоденальных желез равномерно распределены в подслизистой оболочке.

*20-е сутки после оперативного вмешательства.* В группе сравнения 1 и 2 нейтральные полисахариды в железистых клетках дна желудка выявляются уже не только в устьях, но и в теле собственных желез желудка. Кроме того, там же отмечен рост кислых гликопротеидов (муцина), чего не наблюдалось на более ранних сроках исследования.

В двенадцатиперстной и других отделах тонкой кишки ворсины становятся короче и менее многочисленными, пространство между ними расширяется, а в их эпителии находятся многочисленные крупные округлые бокаловидные клетки с цитоплазмой заполненной интенсивно окрашивающимися альцианофильными включениями. Щеточная каемка энтероцитов укорачивается. Сосуды микроворсинок характеризуются спавшимся просветом, лишенным форменных элементов крови. Клетки концевых отделов дуоденальных желез интенсивно окрашиваются, сами железы

становятся многочисленными, за счет чего подслизистая оболочка значительно утолщается.

В экспериментальной группе (оригинальный способ гастростомии), вышеописанные изменения были минимальными. В желудке захватывали только устья желез. В двенадцатиперстной кишке сохранялись плотно расположенные, высокие ворсины с мелкими бокаловидными клетками. Однако, так же как и в других группах отмечалось запустевание сосудов ворсин.

По данным *морфометрического исследования* со стороны показателей желудка изменения при адаптации к гастростоме заключались в достоверном росте среднего количества добавочных слизистых клеток в фундальной железе и снижении их средней высоты. Изменения со стороны вышеуказанных показателей в экспериментальной группе были минимальны и достоверно отличались от показателей групп сравнения. Следует отметить, что по мере увеличения срока исследования это отличие только нарастало.

Морфометрическое исследование клеточных популяций эпителия ворсинок двенадцатиперстной кишки и других участков тонкой кишки демонстрирует наличие гетерохронии в динамике изучаемых показателей. Первыми реагирует плотность бокаловидных клеток. Количество бокаловидных клеток значительно возрастает в группе сравнения №1, превышая показатели экспериментальной группы на 43% и показатели группы сравнения №2 на 27%. Другие показатели демонстрируют достоверную динамику только на 20-е сутки исследования.

Таблица 3 - Морфометрические показатели слизистой оболочки тонкой кишки

Показатель	Сутки	Группа сравнения №1 (гастростомия по Витцелю)	Группа сравнения №2 (гастростомия по способу Depage-Janeway).	Экспериментальная группа (оригинальный способ гастростомии).
Высота ворсин	10	340,4±3,4	341,4±3,6	357,9±3,7* #
	20	280,4±3	301,3±2,8	321±3,2* # ^
Глубина крипт	10	228,5±2,1	233,9±2,1	232,1±2,4*
	20	205,3±2,1	210,6±2,1	212,5±1,9* ^
Толщина щёточной каёмки эпителиоцитов	10	1,85±0,19	1,84±0,19	1,89±0,14
	20	1,74±0,18	1,76±0,15	1,87±0,09* # ^
Количество бокаловидных клеток на крипту	10	20,2±0,2	19,8±0,2	18,8±0,2* #
	20	22,8±0,3	21,4±0,2	19,2±0,2* # ^

Примечание:

\* - отличие к группе сравнения №1 (Witzel) достоверно,  $p<0,05$

# - отличия к группе сравнения №2 (Гастростомия Depage-Janeway) достоверно,  $p<0,05$

^ - отличие к показателям 10 суток достоверно,  $p<0,05$

Наиболее выражена динамика в группе сравнения №1: снижение плотности клеток эпителиального пласта, высоты ворсинок и глубины крипт, а так же рост количества бокаловидных

клеток. Снижение высоты микроворсинок апикальной плазматической мембраны достоверных отличий между группой сравнения №1 и группой сравнения №2 не имеет.

Экспериментальная группа (оригинальный способ гастростомии), характеризуется самой незначительной динамикой со стороны исследуемых морфометрических показателей, направленность этих изменений аналогична изменениям в группе сравнения №1, а изменение показателей достоверно. Пример морфометрических изменений в стенке тонкой кишки представлен в таблице № 3.

Структурные изменения слизистой толстой кишки самые не выразительные, по отношению к другим отделам кишечника. Статистически достоверных отличий, между изучаемыми параметрами спустя 10 суток исследования не выявлено. Спустя 20 суток появляется статистическая достоверность между показателями экспериментальной группы и группы сравнения №1, а именно становится достоверным рост количества бокаловидных клеток и клеток лимфогистиоцитарного инфильтрата в группе сравнения №1 по сравнению с аналогичными показателями экспериментальной группы.

При оценке лабораторных анализов крови в группах исследования отмечается общая тенденция по развитию системной воспалительной реакции, проявляющейся, в основном, в наличии лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Степень выраженности данных изменений наибольшая в группах исследования № 1 и № 2.

На наш взгляд, лабораторная динамика отражает сущность происходящих как на местном (некрозы клеток в области шовного материала), так и на системном уровне (повышение бактериальной обсемененности желудка и тонкой кишки вследствие дистрофических изменений энтероцитов с утратой ими барьерной функции) изменений в послеоперационном периоде.

Проводившаяся лабораторным животным на разных сроках эксперимента рентгенография желудка с введением контрастного препарата через ранее наложенную гастростому, выявляет не только наличие местных осложнений в виде несостоятельности гастростомической трубки с парастомальным поступлением контрастного препарата в группах 1 и 2. Также в этих группах отмечается снижение моторно-эвакуаторной функции желудка и, как следствие, развитие гастродуоденостаза. Необходимо отметить, данных изменений в экспериментальной группе выявлено не было.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ**

В основной группе пациентов в послеоперационном периоде не отмечено несостоятельности гастростомы, а так же инфицирования кожи вокруг гастростомы, вследствие миграции гастростомической трубки. В раннем послеоперационном периоде не отмечалось гастростаза, который проявлялся бы нарушением пассажа контрастного вещества, и говорил бы о неэффективности проводимого энтерального питания. В одном случае зафиксирован летальный исход у пациента 88 лет, причиной которого явилось повторное ОНМК в бассейне левой СМА, что было подтверждено данными патолого-анатомического исследования. Интраабдоминальных осложнений по результатам вскрытия выявлено не было. В сроки наблюдения от 3 до 12 месяцев с ежемесячными осмотрами

исследуемых пациентов данных осложнений так же не наблюдалось. Во всех случаях отсутствовали признаки системной воспалительной реакции, температура тела оставалась нормальной, составляя в среднем  $36,7 \pm 0,2^\circ\text{C}$ . Питание через гастростому начинали со 2 суток после операции. Нарушений усвояемости энтерального питания не отмечалось. Средняя продолжительность пребывания в стационаре после операции гастростомии с использованием полипропиленового эндопротеза составляла  $6 \pm 0,5$  койко-дней. Динамика изменения лейкоцитов крови и уровня СРБ в основной группе представлена на рисунках 3 и 5.

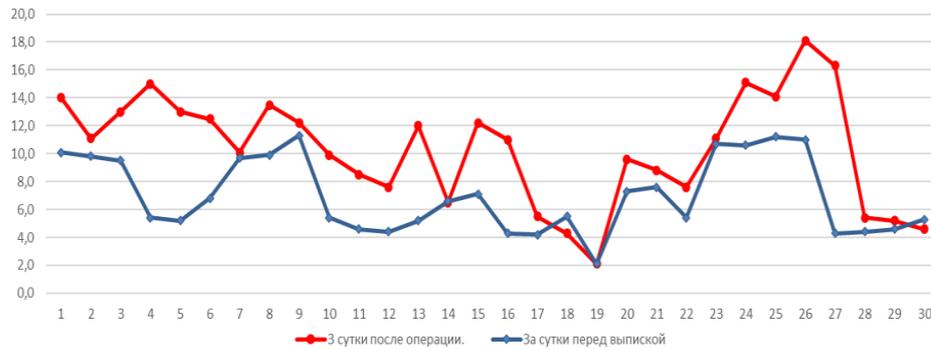


Рисунок 2. Уровень лейкоцитов крови в группе сравнения.

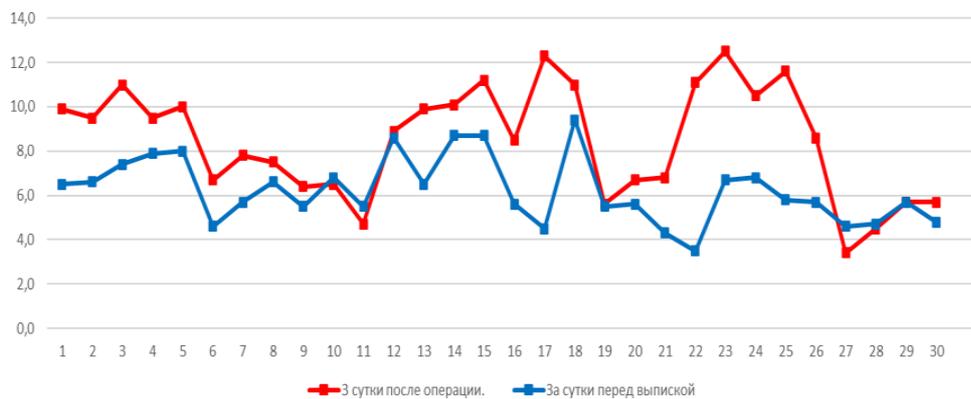


Рисунок 3. Уровень лейкоцитов крови в экспериментальной группе

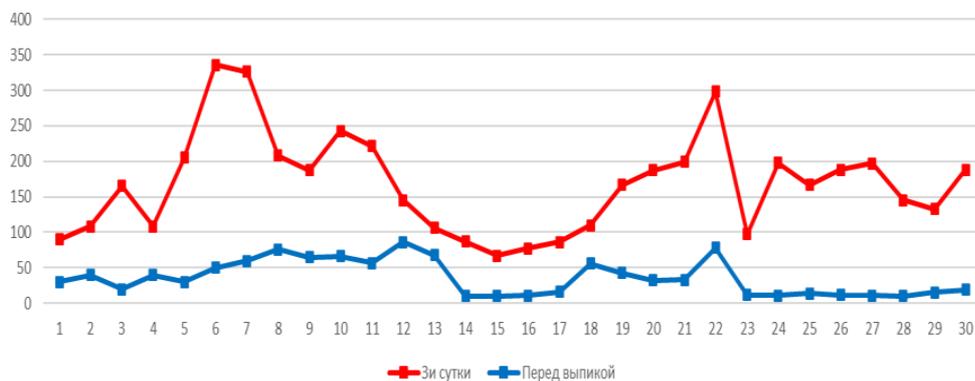


Рисунок 4. Уровень СРБ в группе сравнения

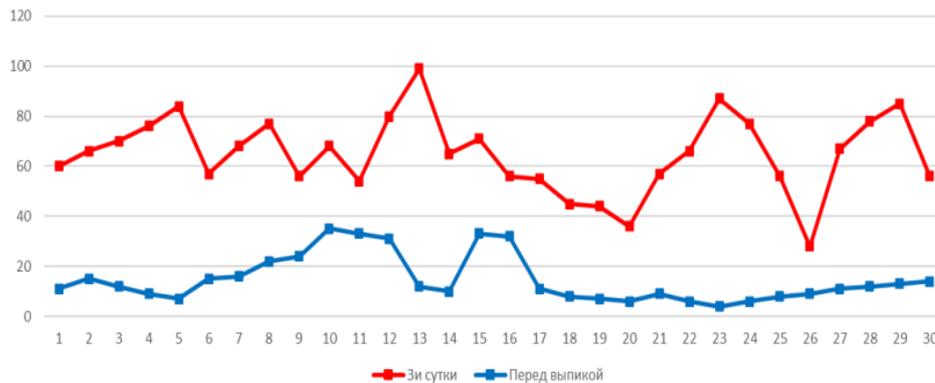


Рисунок 5. Уровень СРБ в экспериментальной группе

В группе сравнения несостоятельность гастростомы наблюдалась в 2 случаях. Осложнение диагностированы на 7 сутки послеоперационного периода в виде местных проявлений некроза гастростомы, подтекания желудочного содержимого в свободную брюшную полость, развития клинической картины перитонита. Осложнения устранены путем релапаротомии, регастростомии. В обоих случаях отмечен летальный исход. У 10 пациентов выявлена мацерация кожи вокруг гастростомы различной выраженности, в следствие негерметичности гастростомической трубки и подтекания желудочного содержимого на кожу. У 6 пациентов данные осложнения возникли после выписки из стационара в процессе динамического наблюдения в период 2-4 месяцев после операции. У 3 пациентов данные осложнения потребовали повторной госпитализации в хирургическое отделение с целью местного лечения, а также переустановки гастростомической трубки на трубку большего диаметра. На 2-5 сутки у 12 пациентов отмечалась фебрильная лихорадка до 38С, в сочетании с явлениями гастростаза (7 пациентов) и диареи (3 пациентов), что требовало проведения антибактериальной терапии (ванкомицин), применения внутрипросветных пробиотиков в растворенном виде (линекс). Лабораторно у данных пациентов отмечен рост лейкоцитоза от 14 до 18 г/л, а также повышение уровня СРБ (от 195,6 до 336,4 мг/л). Динамика изменения данных показателей продемонстрирована на рисунках 2 и 4. Учитывая наличие гастростаза и диареи энтеральное питание данным пациентам начиналось лишь на 4-5 сутки, при регрессии острой клинической симптоматики. Вероятнее всего развитие явлений пареза и диспепсии являлись следствием системной воспалительной реакции. В группе сравнения в послеоперационном периоде отмечено 4 летальных исхода. Причиной двух явились осложнения послеоперационного периода (несостоятельность гастростомы). В остальных двух случаях отмечена смерть на фоне прогрессирования раковой интоксикации и, как следствие, полиорганной недостаточности.

На проведенных патолого-анатомических исследованиях в этих случаях осложнений хирургической операции зафиксировано не было. Средний койко-день пребывания пациентов в стационаре в группе сравнения составил  $12 \pm 0,5$ , что достоверно выше, чем у больных в основной

группе ( $p < 0,05$ ). Сравнительная характеристика результатов хирургического лечения представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Сравнительная оценка результатов хирургического лечения больных основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n-30)	Группа сравнения (n-30)
Несостоятельность гастростомы	0	2
Миграция гастростомической трубки	0	10*
Сроки начала питания	2 сутки	4-5 сутки
Наличие клиники диспепсии (гастродуоденостаз, диарея)	0	10*
Наличие фебрильной лихорадки	0	12*
Число койко-дней	6±0,5	12±0,5*

\*-  $p < 0,05$

## ВЫВОДЫ

1. В основе морфологии тканевого ансамбля в зоне гастростомы, определяющей развитие осложнений в послеоперационном периоде, как правило, лежит хирургическая техника выполнения гастростомии. Более выраженные морфологические изменения в зоне гастростомы в виде возникновения некроза микроокружения и нарушений гемомикроциркуляции по застойному типу, обусловлены повреждающим действием хирургического шовного материала на микроскопическом уровне и возникали в группах исследования, где операция проводилась без использования полипропиленовой сетки.

2. Применение полипропиленовой сетки достоверно снижает некротические изменения в тканях вокруг шовного материала, за счет тканевых перестроек, вызванных спецификой фибриллогенеза под влиянием полипропилена, что способствует более надежной фиксации гастростомы, и снижение механической нагрузки на лигатуры ввиду повышения прочности новообразованной соединительной ткани

3. Применение полипропиленовой сетки достоверно снижает выраженность системной воспалительной реакции и способствует минимизации повреждающих эффектов на систему «крипта-ворсинка» в тонкой кишке.

4. Модификация стеблевой аппаратной гастростомии (по Derage–Janeway) с использованием полипропиленовой сетки обеспечивает плотную фиксацию стенки желудка к передней брюшной стенке и уменьшается количество раневых осложнений.

5. По результатам клинического внедрения методики гастростомии с использованием полипропиленовой сетки, применение последней достоверно снижает риск раневых осложнений в зоне операции, риск миграции гастростомической трубки, несостоятельности гастростомы. Так же по результатам использования данной методики отсутствуют явления гастродуоденостаза и диареи, что делает ее целесообразной для применения у инкурабельных больных в качестве постоянного доступа в желудочно-кишечный тракт.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение способа гастростомии с использованием полипропиленового эксплантата является предпочтительным у больных с терминальным раком гортаноглотки, пищевода и кардиального отдела желудка.

2. Начинать энтеральное питание через гастростому у таких больных возможно на 2 сутки послеоперационного периода.

3. В послеоперационном периоде отсутствует необходимость в применении антибактериальной терапии и пробиотиков. Из медикаментозных средств необходимы лишь анальгетики.

4. Снятие транспоневротических швов, фиксирующих сетчатый эксплантат к передней брюшной стенке возможно на 3 неделе послеоперационного периода.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1). Shurygin Sergey, Kutenev Alexander, Safonov Leonid, Pastukhova Inna, Shurygina Irina, **Vaganov Alexey**, Tsulaya Archil. A Method for Performing a Gastrostomy Using a Polypropylene Mesh/ International Journal of Biomedicine, №9 (4), December 2019 DOI:[10.21103/Article9\(4\)\\_ShC1](https://doi.org/10.21103/Article9(4)_ShC1). [**Scopus**]

2). Shurygin Sergey, **Vaganov Alexey**, Tsulaya, Archil, Asratyan Sarkis, Sazhin Ilya, Alimov Aleksandr, Safonov Leonid, Volkov Dmitriy. Morphological Substantiation for the Effectiveness of the Proposed Method of Gastrostomy using a Polypropylene Endoprosthesis/ **International Journal of Biomedicine**, № 10 (1), March 2020, DOI:[10.21103/Article10\(1\)\\_OA6](https://doi.org/10.21103/Article10(1)_OA6) [**Scopus**]

3). Shurygin Sergey, **Vaganov Alexey**, Tsulaya Archil, Volkov Dmitriy, Sazhin Ilya, Alimov Aleksandr, Safonov Leonid, Asratyan Sarkis. Experimental Substantiation for the Effectiveness of Gastrostomy using a Polypropylene Endoprosthesis Based on a Comparative Morphological Assessment of the State of the Hollow Organs of the Gastrointestinal Tract/ **International Journal of Biomedicine**, №10 (3), September 2020, DOI:[10.21103/Article10\(3\)\\_OA10](https://doi.org/10.21103/Article10(3)_OA10) [**Scopus**]

4). **Ваганов А.Г.** Использование полипропиленового экспланта при гастростомии в эксперименте. /Ваганов А.Г., Антонов О.Н., Косенков А.Н., Стулов Е.С.// Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2022. - т.10, № 1. – с. 90-100 [**Перечень ВАК**]

5). Пат. 2691924 Российская Федерация МПК [A61B17/00](https://patents.google.com/patent/US2019014444A1). Хирургические инструменты,

устройства или способы, например турникеты. Способ выполнения гастростомии с использованием полипропиленовой сетки. / Цулая А.З., **Ваганов А.Г.**, Шурыгин С.Н.; заявитель и патентообладатель Цулая А.З. – заявл. 25.12.2017; опубл. 18.06.2019.

б). Пат. 2748881 Российская Федерация МПК A61B17/00. Хирургические инструменты, устройства или способы, например турникеты. Способ выполнения лапароскопической гастростомии с использованием сетчатой муфты-имплантата./ Цулая А.З., **Ваганов А.Г.**, Шурыгин С.Н. Алимов А.Н., Сажин И.В., Волков Д.А., Асратян С.А.- заявл. 19.06.2020; опубл. 01.06.2021.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЭФР - Эпидермальный фактор роста.

СРБ - С-реактивный белок.

АТБ – Антитромбопластины.

ИГ - иммуноглобулины

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

## АННОТАЦИЯ

Ваганов А.Г. «Клинико-экспериментальное обоснование выполнения гастростомии с использованием полипропиленового экспланта».

Ферментные системы, клеточные особенности, функционирование пищеварительной трубки подчиняются конвейерному принципу, следовательно, вмешательство в работу пищеварительной системы при гастростомии, помимо хирургических осложнений, сопровождается и последствиями нарушения этого принципа, что определяет актуальность исследования. Цель - разработать метод гастростомии, снижающий риск возникновения осложнений за счет применения полипропиленовой сетки. Материал и методы. Проспективное экспериментальное исследование на 18 кроликах. Основная группа (n=6) - гастростомия авторским методом; 1-я группа сравнения (n=6) - гастростомия по Witzel; 2-я группа сравнения (n=6) - гастростомия по Depage-Janeway с использованием аппарата GIA. Для гистологических исследований и морфометрии (методом ImageJ 1.45s) на 10-е и 20-е сутки из каждой группы выведено по 5 животных. Результаты. Нарушений микроциркуляции и некроза в области швов (при гастростомии по Witzel и Depage-Janeway) при использовании полипропиленовой сетки нет. Выраженные морфологические изменения (некроз микроокружения и нарушения микроциркуляции) возникали после операций без использования сетки. Кроме того, морфологические изменения, достоверно более выраженные в группах сравнения, возникали в нижележащих отделах пищеварительного тракта, что негативно влияло на качество пристеночного и мембранного пищеварения. Результаты, полученные в ходе эксперимента в полной мере нашли свое отражение при клиническом применении гастростомии с использованием полипропиленового экспланта. Заключение. Применение полипропиленовой сетки вызывает тканевые перестройки за счет фибриллогенеза, что способствует более надежной фиксации гастростомы и снижению механической нагрузки на лигатуры, а так же в меньшей степени влияет на структурные изменения в тонкой и толстой кишке, увеличивая эффективность пищеварения.

Vaganov A.G. «Clinical and experimental substantiation of gastrostomy using polypropylene explants».

Enzyme systems, cellular features, the functioning of the digestive tube obey the conveyor principle, therefore, interference in the work of the digestive system during gastrostomy, in addition to surgical complications, is accompanied by the consequences of violation of this principle, which determines the relevance of the study. Aim - to develop a gastrostomy method that reduces the risk of complications by using a mesh. Material and methods. Prospective experimental study in 18 rabbits. The main group (n=6) -gastrostomy by the author's method. 1st comparison group (n=6) - Witzel gastrostomy and 2<sup>nd</sup> comparison group (n=6) - Depage-Janeway gastrostomy using the GIA apparatus. For histological studies and morphometry, 5 animals were bred from each group on days 10 and 20. Results. Microcirculation disorders and necrosis in the area of sutures (with gastrostomy according to Witzel and Depage-Janeway) are leveled by using a mesh. More pronounced morphological changes in the form of microenvironment necrosis and stagnant microcirculation disorders occurred after operations without using a mesh. In addition, morphological changes, significantly more pronounced in the comparison groups, occurred in the lower parts of the digestive tract, which negatively affected the quality of parietal and membrane digestion. The results obtained during the experiment were fully reflected in the clinical application of gastrostomy using a polypropylene explant. Conclusion. The use of a mesh causes tissue rearrangements due to fibrillogenesis, which contributes to more reliable fixation of the gastrostomy, and a decrease in the mechanical load on the ligatures and also to a lesser extent affects structural changes in the small and large intestine, increasing the efficiency of digestion..