

## КОРЕКЦІЯ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОГО ТИСКУ У ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ ШЛЯХОМ ВВЕДЕННЯ МІОРЕЛАКСАНТУ ТРИВАЛОЇ ДІЇ ПІПЕКУРОНІЮ БРОМІДУ

А. С. Моргун, А. І. Суходоля, О. В. Кабанов, С. А. Суходоля,  
Т. М. Фалалєєва, Т. В. Берегова

Хмельницька міська лікарня,  
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова,  
Навчально—науковий центр "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка,  
Хмельницька обласна лікарня

## CORRECTION OF INTRAABDOMINAL PRESSURE IN RATS IN AN ACUTE PANCREATITIS, USING INFUSION OF MYORELAXANT OF A DURABLE ACTION PIPECURONIUM BROMIDE

A. S. Morgun, A. I. Sukhodolya, O. V. Kabanov, S. A. Sukhodolya,  
T. M. Falaleyeva, T. V. Beregova

Khmelnyskyi Municipal Hospital,  
Vinnytsya National Medical University named after M. I. Pyrogov,  
Education—Scientific Centre "Institute of Biology" of Kyiv's National University named after Taras Shevchenko,  
Khmelnyskyi Regional Hospital

### Реферат

Вивчений вплив міорелаксанту тривалої дії піпекуронію броміду на внутрішньочеревний тиск (ВЧТ) у щурів при експериментально модельованому гострому панкреатиті (ГП). У щурів при ГП, індукованому L—аргініном, ВЧТ був у 4,5 разу вище ( $p < 0,001$ ), ніж в інтактних тварин. Піпекуронію бромід знижував ВЧТ на 33,4%, що свідчило про ефективність застосування міорелаксантів у лікуванні внутрішньочеревної гіпертензії (ВЧГ) при ГП.

**Ключові слова:** гострий панкреатит; внутрішньочеревний тиск; піпекуронію бромід; експеримент.

### Abstract

Impact of a durable action of myorelaxant pipecuronium bromide on intraabdominal pressure (IAP) in rats in experimentally simulated acute peritonitis was studied. In the rats in purulent pancreatitis, induced by L—arginin, IAP was in 4,5 times high ( $p < 0.001$ ), than in intact laboratory animals. Pipecuronium bromide have lowered IAP by 33.4%, witnessing efficacy of application of myorelaxants in treatment of intraabdominal hypertension in purulent pancreatitis.

**Keywords:** acute pancreatitis; intraabdominal pressure; pipecuronium bromide; experiment.

У теперішній час в клінічній медицині велику увагу приділяють дослідженню ВЧГ при різних захворюваннях, а також способів її корекції. Це пов'язане з тим, що різний ступінь підвищення ВЧТ може бути провідним патогенетичним чинником ускладненого, і навіть летального, перебігу багатьох хірургічних захворювань [1]. Основні патофізіологічні механізми негативного впливу підвищеного ВЧТ на організм пов'язані з зменшенням венозного повернення до серця по нижній порожнистій вені, серцевого викиду, циркуляторною гіпоксією. Підвищення дихального супротиву зумовлює обмеження дихальної ексресії легень і виникнення дихаль-

ної гіпоксії. Внаслідок цього формуються зміни мікроциркуляції, тканинна гіпоксія, ацидоз. Стискання судин нирки та її паренхіми, зменшення серцевого викиду та клубочкової фільтрації спричиняють ниркову недостатність, оліго— та анурію. Внаслідок ВЧГ і гіпоксії головного мозку виникають зміни в центральній нервовій системі [1, 2]. ВЧГ має особливо важливе значення у перебігу ГП. За даними світової статистики, захворюваність на ГП становить від 200 до 800 на 1 млн населення на рік і має тенденцію до збільшення [3]. Тяжкість стану пацієнтів і летальність при ГП багато в чому залежать від наявності органної недостатності, однією з причин

формування і прогресування якої при ГП є ВЧГ. Основними факторами, що спричиняють підвищення ВЧТ при ГП, є збільшення об'єму кишечнику внаслідок надмірного утворення рідини і газів, парез, випіт в черевній порожнині (ферментний перитоніт), включення у заочеревинному просторі (набряк, секвестри, гострі скупчення рідини, псевдокісти), що формують заочеревинну гіпертензію, напруження м'язів черевної стінки, це зменшує її комплаєнс, зумовлює больовий синдром, ферментний перитоніт [1].

Лікування ВЧГ є комплексним і має включати кілька напрямків, зокрема, раціональну інфузійну терапію, покращення комплаєнсу черев-

ної стінки, евакуацію вмісту кишечника, боротьбу з парезом кишечника, евакуацію вмісту внутрішньочеревних і позаочеревинних скупчень рідини. Найменш вивченим напрямком терапії є покращення комплаєнсу черевної стінки, що досягають адекватним знеболенням і санацією. Це сприяє збільшенню об'єму екскурсії грудної та черевної стінки, об'єму черевної порожнини, дихального об'єму, зменшенню гіпоксії тканин і, відповідно, зниженню ВЧТ [1, 2]. З цією метою в черевну стінку вводять ботулотоксин [4]. Нами вивчено можливість використання для зниження ВЧТ міорелаксантів. Блокада Н—холінорецепторів в синапсах припиняє надходження нервового імпульсу до скелетних м'язів, в тому числі м'язів черевної стінки, скелетні м'язи перестають скорочуватись, розслаблюються, збільшується об'єм черевної порожнини, знижується ВЧТ. Проте, введення міорелаксантів супроводжується деякими побічними реакціями, зокрема, гіперкаліємією, що може спричинити брадикардію і зупинку серця, міоглобінурією, порушенням зовнішнього дихання. Саме виключення дихальної мускулатури і потреба в штучній вентиляції легень є основним стримуючим фактором для широкого застосування міорелаксантів з метою корекції ВЧГ [5, 6]. Адже, у більшості спостережень застосування міорелаксантів при ВЧГ закінчувалося хірургічною декомпресією [7]. Є лише поодинокі повідомлення про застосування міорелаксантів як основного методу лікування ВЧГ [7, 8].

Метою дослідження було вивчення ізольованого впливу піпекуронію броміду як міорелаксанту тривалої дії на динаміку ВЧТ при експериментально моделюваному ГП у щурів.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведене на 27 білих нелінійних щурах віком 4 — 6 міс, маса тіла 130 — 277 г, яких утримували в умовах акредитованого віварію. Всі маніпуляції проводили згідно з Міжнародною конвенцією

роботи з тваринами та Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження" [9]. Прилади, використані для наукових досліджень, пройшли метрологічний контроль. Тварини розподілені на 3 групи: 1—ша група (n=6) — інтактний контроль без моделювання ГП; 2—га група (n=11) — моделювання ГП без корекції ВЧТ; 3—тя група (n=10) — корекція ВЧГ з використанням піпекуронію броміду (ардуан, ВАТ "Тедон Ріхтер") після моделювання ГП. ГП моделювали шляхом дворазового внутрішньоочеревинного введення 20% розчину L—аргініну в дозі 1 г/кг маси тіла щура з інтервалом 1 год [10]. Наявність ГП підтверджена результатами морфологічних і біохімічних досліджень. Дослідження проводили на 5—ту добу після моделювання ГП, коли відзначали найбільше підвищення ВЧТ. Впродовж 1 доби перед експериментом щурів не годували з вільним доступом до води. Тварин наркотизували уретаном (Sigma, США) в дозі 1,1 г/кг маси, внутрішньоочеревинно. Тиск у прямій кишці у щурів визначали за балонграфічним методом [11]. В пряму кишку вводили катетер з латексним балончиком розмірами 0,7 × 0,3 см, який заповнювали водою (температура 37 °С, об'єм 0,02 — 0,04 мл). Упродовж 60 хв реєстрували базальний тиск, після чого щурам 1—ї і 2—ї груп внутрішньом'язово вводили воду для ін'єкцій, а щурам 3—ї групи — недеполяризуючий міорелаксант піпекуронію бромід (0,04 мг/кг). При цьому допоміжну вентиляцію легень не використовували, оскільки суттєвих порушень функції зовнішнього дихання у тварин не спостерігали. Продовжували фіксувати тиск в прямій кишці протягом 120 хв. Для характеристики тиску використовували параметри, що автоматично обчислювали за допомогою комп'ютерної програми і переводили у см вод. ст. ВЧТ вимірювали за допомогою введеної в черевну порожнину медичної голки, приєднаної через перфузійну систему до вимірювального приладу.

Статистична обробка даних проведена за допомогою пакета програм Statistica 8.0. Для перевірки роз-

поділу на нормальність застосований тест Шапіро—Уїлка. Ймовірність похибки першого роду  $\alpha > 0,05$ . Оскільки група даних нормально розподілена, порівняння вибірок проводили за t—критерієм Ст'юдента для зв'язаних вибірок. Рівень значущості  $p < 0,05$  [12].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У щурів 2—ї групи ВЧТ, виміряний прямим методом за допомогою голки, становив у середньому ( $6,91 \pm 0,29$ ) см вод. ст.

За одночасного вимірювання тиску в прямій кишці та ВЧТ, виміряного прямим методом, статистично значущої різниці показників не було. Так само не встановлена статистично значуща різниця між ефектами піпекуронію броміду при вимірюванні тиску прямим і непрямим методами. Отже, вимірювання тиску в прямій кишці за допомогою мікробалончика є показовим для відображення ВЧТ. Тому в подальшому тиск в прямій кишці описували як ВЧТ.

У щурів 1—ї групи ВЧТ становив у середньому ( $1,18 \pm 0,28$ ) см вод. ст., у щурів з ГП — в 5 разів ( $p < 0,001$ ) перевищував цей показник у контролі. Одержані результати узгоджуються з даними літератури, за якими ГП супроводжується підвищенням ВЧТ [1, 3].

Друга серія експериментів присвячена вивченню впливу піпекуронію броміду на ВЧТ у щурів при ГП. Показано, що у щурів 3—ї групи ВЧТ до введення міорелаксанту (перші 60 хв експерименту) становив у середньому ( $6,17 \pm 0,55$ ) см вод. ст. Після введення піпекуронію броміду спостерігали зниження ВЧТ з латентним періодом реакції 40 хв. Дійсно, лише через 100 хв експерименту, тобто, через 40 хв після введення препарату, відзначене статистично значуще зниження ВЧТ на 32,1% ( $p < 0,001$ ), що спостерігали до кінця експерименту. У строки спостереження від 100 по 180 хв ВЧТ знизився до ( $4,11 \pm 0,28$ ) см вод. ст., тобто, на 33,4% ( $p < 0,001$ ).

У теперішній час проблема одночасного експериментального моделювання ВЧГ і ГП в науковій літера-

турі остаточно не вирішена. У більшості відомих моделей пропонують після моделювання ГП додатково моделювати ВЧГ різними способами — шляхом введення рідини або повітря в черевну порожнину під тиском, імплантації в черевну порожнину механічних пристроїв типу резинкових резервуарів, зовнішнього стискування тулуба тварини корсетом тощо [10, 13]. Отримані результати свідчать, що обрана нами модель L—аргінін—асоційованого ГП не потребує додаткового моделювання ВЧГ, оскільки за її застосування спостерігали значне підвищення ВЧГ. Це є проявом природного перебігу ГП, що вигідно відрізняє обрану методику від "механістичного" моделювання ВЧГ в інших моделях. Також підтверджено, що перебіг ГП часто супроводжується ВЧГ [1, 3].

Вивчення впливу міорелаксантів, зокрема, піпекуронію броміду, на

динаміку ВЧГ при експериментальному ГП показало, що піпекуронію бромід достовірно знижував ВЧГ, і є ефективним засобом для корекції ВЧГ. Отже, піпекуронію бромід можна застосовувати в комплексному лікуванні ГП, ускладненого синдромом ВЧГ. Під час експерименту не спостерігали суттєвих проблем з диханням у щурів. Це, ймовірно, зумовлене тим, що доза піпекуронію броміду (40 мкг/кг) значно менша, ніж та, яку використовують у клінічних умовах для міорелаксації під час інтубації трахеї (60 — 80 мкг/кг), і не пригнічує дихання [5, 6]. Проте, міорелаксанти не рекомендують призначати у відділенні інтенсивної терапії через підвищення ризику виникнення вентилятор—асоційованої пневмонії, слабості м'язів і тромбоемболічних ускладнень. Проте, міорелаксанти доцільно застосовувати у пацієнтів при ВЧГ і / або аб-

домінальному компартмент синдрому як допоміжний засіб або в екстреній терапії поряд з іншими нехірургічними засобами [2, 7].

## ВИСНОВКИ

1. Модель L—аргінін—асоційованого ГП є оптимальною для вивчення ВЧГ і способів її корекції.

2. Піпекуронію бромід є ефективним засобом для зниження ВЧГ при ГП. Доза препарату (40 мкг/кг) оптимальна, оскільки достатньо знижує ВЧГ і мало впливає на самостійне дихання в експериментальних тварин.

3. Піпекуронію бромід може бути рекомендований для використання в клінічних умовах для зниження ВЧГ при ГП за умови забезпечення пацієнтів допоміжною вентиляцією легень як до, так і після операції.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Intraabdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis / J. J. DeWaele, E. A. Hoste, S. I. Blot et al. // *J. Crit. Care.* — 2005. — Vol. 9, N 4. — P. 452 — 457.
2. Management of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a review / L. Hunt, S. A. Frost, K. Hillman et al. // *J. Trauma Management & Outcomes.* — 2014. — Vol. 8—2. — P. 1—8.
3. Beger H. G., Matsuno S., Cameron J. L. Diseases of the pancreas. — Berlin: Springer—Verlag, 2008. — 905 p.
4. Cakmak M., Caglayan F., Somuncu S. Effect of paralysis of the abdominal wall muscles by botulinum A toxin to intraabdominal pressure: an experimental study // *J. Pediatr. Surg.* — 2006. — Vol. 4, N 41. — P. 821 — 826.
5. Миронов Л. Л., Сатишур О. Е. Миорелаксанти: учеб. пособие. — Минск: БелМАПО, 2002. — 42 с.
6. Морган Дж. Э. Клиническая анестезиология: кн. 1—я; пер. с англ. — М.; СПб.: БИНОМ, Невский Диалект, 1998. — 431 с.
7. What's new in medical management strategies for raised intraabdominal pressure: evacuating intraabdominal contents, improving abdominal wall compliance, pharmacotherapy, and continuous negative extraabdominal pressure / B. DeKeulenaer, A. Regli, I. DeLaet et al. // *Anaesthesiol. Intens. Ther.* — 2015. — Vol. 47, N 1. — P. 54 — 62.
8. Chiles K., Feeney C. M. Abdominal compartment syndrome successfully treated with neuromuscular blockade // *Ind. J. Anaesth.* — 2011. — Vol. 55, N 4. — P. 384 — 387.
9. Мурзін О. Б. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. — Дніпропетровськ: Вид—во Дніпропетр. ун—ту, 2004. — С. 135 — 148.
10. Dawra R., Saluja A. L—arginine—induced experimental acute pancreatitis // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base / panc.2012.6.*
11. Zadori Z. S., Feher A., Al—Khrasani H. Imidazoline versus alpha2—adrenoreceptors in the control of gastric motility in mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 705, N 1—3. — P. 61 — 67.
12. Гланц С. Медико—биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
13. Вплив внутрішньочеревної гіпертензії на патоморфологічні особливості перебігу гострого деструктивного панкреатиту в експерименті / І. К. Морар, О. І. Івашук, І. С. Давиденко та ін. // *Патологія.* — 2012. — № 2 (25). — С. 95 — 97.

