

УДК 616.37-002.085+615.25

© В.И. Сапегин, 2014.

## ВЛИЯНИЕ ГОРДОКСА НА ЛОКАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ В СТЕНКЕ КИШЕЧНИКА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНО УВЕЛИЧИВАЮЩЕЙСЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**В.И. Сапегин**

*Кафедра хирургии №2 (зав. кафедрой – проф. Ф.Н. Ильченко), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.*

### GORDOX INFLUENCE ON LOCAL BLOOD CIRCULATION IN THE INTESTINAL WALL IN TERMS OF MODELING CONSISTENTLY INCREASING INTRAABDOMINAL HYPERTENSION

V.I. Sapegin

#### SUMMARY

In acute experiments on rabbits with modeling by our designed stand of sequential increasing standard levels of intra-abdominal hypertension (IAH) – 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 mm H<sub>2</sub>O the protective effect gordox (10,000 units / kg / single dose) upon the changes in blood circulation, its regulation and oxygen balance in the intestinal tissues were studied. The local blood flow (BF), dilatation (KrCO<sub>2</sub>) and constriction (KrO<sub>2</sub>) vascular reactivity by hydrogen clearance method and tissue oxygen tension (pO<sub>2</sub>) in the intestinal wall tissues by polarographic method using special own designed electrode units on the background of these IAH levels were studied. Under the influence of simulated IAH levels slowing of BF, oppression of KrCO<sub>2</sub> and even more KrO<sub>2</sub>, and reduction of pO<sub>2</sub> in tissues is observed. Comparison of the rate of development of this shift suggests the development of reversible ischemic injury at 1 – 2 degree of Abdominal Compartment Syndrome, and at 3 – 4 degree about prognostically unfavorable changes questioning the continued survival of the intestine. Gordox worsens circulation and intestinal tissue oxygen balance, but enhances the viability of the tissues under ischemia in the aforesaid conditions. In connection with it gordox can not be recommended for patients with IAH.

### ВПЛИВ ГОРДОКСУ НА ЛОКАЛЬНИЙ КРОВООБІГ В СТІНЦІ КИШЕЧНИКУ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЩО ПОСЛІДОВНО ЗБІЛЬШУЄТЬСЯ

V.I. Sapegin

#### РЕЗЮМЕ

В гострих експериментах на кроликах вивчено захистну дію гордоксу (10000 ОД/кг в/в одноразово) на зміни кровообігу, його регуляції та кисневого балансу у тканинах кишечника при послідовному моделюванні стандартних рівнів інтраабдомінальної гіпертензії (ІАГ) – 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 мм водного стовбчика за допомогою стенду нашої конструкції. На тлі вказаних рівнів ІАГ вивчено локальний кровотік (КТ), дилататорну (KrCO<sub>2</sub>) та констрикторну (KrO<sub>2</sub>) реактивність судин методом кліренсу водню, а також напругу кисню у тканинах (pO<sub>2</sub>) стінки кишечника методом полярографії за допомогою спеціальних електродних блоків. Під впливом усіх модельованих рівнів ІАГ відбувається уповільнення КТ, пригнічення KrCO<sub>2</sub> та, ще більше, KrO<sub>2</sub>, а також зниження pO<sub>2</sub> у тканинах. Зіставлення швидкості розвитку вказаних зрушень свідчить про розвиток оборотного ішемічного ураження при 1 – 2 ступенях синдрому інтраабдомінальної гіпертензії, а при 3 – 4 ступенях – про прогностично несприятливі зміни, що ставлять під сумнів подальше виживання кишечника. Гордокс у вищевказаних умовах погіршує кровообіг та кисневий баланс тканин кишечника, але підвищує життєздатність тканин в умовах ішемії. Тому гордокс не може бути рекомендован хворим на ІАГ.

**Ключевые слова:** эксперимент, гордокс, кровообращение, кислородный баланс.

Синдром інтраабдомінальної гіпертензії (СІАГ), в англійській літературі – Abdominal Compartment Syndrome, – це симптомокомплекс, розвиваючийся внаслідок підвищення тиску в брюшній порожнині вище 12 мм ртутного столба і ведучий до порушення кровоснабження органів з розвитком поліорганної недостаточності (ПОН) [12]. При цьому, незважаючи на те, що кишечне кровоснабження страждає в першу чергу, СІАГ діагностується переважно на основі наявності ПОН. Компресія кишечника веде до пору-

шенню мікроциркуляції і тромбоемболоутворення в малих судинах з розвитком ішемії кишечної стінки і внутриклеточного ацидоза. Ацидоз порушує проникність мембран, сприяючи розвитку набряка, трансфузії і ексудативної жидкості, що усуває ІАГ, утворюючи порочний круг [6, 8]. Тому безпосередня оцінка стану кишечника і розробка на її основі хірургічної тактики і післяопераційної фармакотерапії являється дуже актуальною проблемою.

Важним етапом ішемічного пошкодження

любой ткани является ограниченный протеолиз в результате активации внутриклеточных протеолитических ферментов [4]. Для кишечника этот процесс усугубляется также за счёт проникновения панкреатических ферментов из просвета кишечника в следствии деградации слизистого муцинового барьера при ишемии кишечника [9]. Поэтому в комплексе послеоперационной фармакотерапии больных с СИАГ представляют интерес ингибиторы протеолитических ферментов.

Ингибиторы протеаз показали свою эффективность при нарушениях мозгового кровообращения [5, 11]. Они препятствуют ишемической смерти нейронов за счёт угнетения тканевого плазминогена [17], а также препятствуют протеолитической деградации внеклеточного матрикса в результате ингибирования металлопротеаз –  $Zn^{2+}$ -эндопептидаз [13]. В то же время они известны как ингибиторы фибринолиза за счёт подавления образования калликреина и тромбина [15], а также оказывают антиагрегантный эффект уменьшая экспрессию активных гликопротеиновых IIb-IIIa рецепторов [10, 16]. Поэтому наряду с цитопротекторным действием они могут способствовать тромбозу сосудов кишечника в условиях интраабдоминальной гипертензии (ИАГ). Следовательно рекомендовать их в клинике без экспериментального подтверждения на животных не следует.

Таким образом, целью нашего исследования является изучение влияния ингибитора протеаз апротинина на нарушения локального кишечного кровообращения в условиях моделирования на кроликах ряда стандартных уровней повышения внутрибрюшного давления.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на кроликах породы шиншилла обоего пола с учётом требований биоэтики. С целью обеспечения стандартизации исследуемых ИАГ было использовано их моделирование с помощью разработанного нами специального стенда. Данный стенд представляет собой деревянный короб с полкой, устанавливаемой на переменной высоте. На этой полке устанавливается стеклянная ёмкость с водой, подкрашенной для удобства наблюдения бриллиантовым зелёным. На задней стенке короба установлена измерительная линейка и жесткая прозрачная полиуретановая трубка для измерения ВБД в миллиметрах водного столба. Стеклянная ёмкость через кран и тройник соединяется с измерительной полиуретановой трубкой и эластичным полиолефиновым контейнером от капельницы объёмом 100 мл. Этот контейнер в незаполненном состоянии вместе с измерительными электродами под кетаминным наркозом устанавливается в брюшную полость кролика. Трубка контейнера и провода электродов выводятся наружу, рана вокруг них ушивается. С целью уменьшения влияния на кровооб-

ращение дальнейшая регистрация показателей проводится после прекращения действия наркоза.

Для измерения скорости локального кровотока в стенки кишечника использован метод клиренса водорода [1, 2]. Насыщение тканей водородом осуществляли с помощью электрохимического генератора водорода «Кенго» путём ингаляции 5 % смеси  $H_2$  с воздухом с помощью специальной маски. Оценку регуляции кровообращения осуществляли путём определения реактивности сосудов – дилататорной на ингаляцию 7 % смеси  $CO_2$  с воздухом ( $KpCO_2$ ) и констрикторной на ингаляцию чистого  $O_2$  ( $KpO_2$ ) [1]. Кроме того изучали напряжение кислорода ( $pO_2$ ) в тканях методом полярографии [3].

При выполнении всех указанных методик использовали одинаковые электроды. В качестве измерительных использовали 2 электродных блока нашей конструкции, каждый из которых включал 4 игольчатых платиновых электрода. Конструкция электродов обеспечивает надёжную фиксацию концов электродов в мышечном слое кишки и надёжную герметизацию места спаивания платиновой проволоки с отводящими проводами, а также самих этих проводов от контакта с биологическими жидкостями в операционном поле. В качестве референтного использовали хлорсеребряный электрод, смонтированный в бельевую прищепку, которая обеспечивает его установку на брюшину в области швов передней брюшной стенки.

Апротинин вводился в виде препарата гордокс фирмы Гедеон Рихтер (Венгрия) в дозе 10000 ЕД/кг в/в.

Использовался следующий дизайн эксперимента. Под кетаминным наркозом (2 мг/кг в/в) производилось вскрытие брюшной полости. Электродные блоки пришивались к стенке кишечника четырьмя круговыми викриловыми швами через специальные прорезы в корпусе электродного блока – по одному шву между каждой парой электродов. Это обеспечивало прокалывание концами электродов серозной оболочки и надёжную фиксацию их концов в мышечном слое кишки. Такое расположение электродов обеспечивало регистрацию показателей локально – в непосредственной близости от концов электродов. После фиксации электродов в брюшную полость вводили эластичный полиолефиновый контейнер от вышеуказанного стенда, располагая его вдоль передней брюшной стенки. Трубку от стенда и кабели электродных блоков выводили наружу между швов передней брюшной стенки, оставляя также небольшой просвет для фиксации хлорсеребряного электрода. Кролика оставляли зафиксированным на столе в течение всего эксперимента. После выхода из наркоза и полчасового дрейфа остоточного тока регистрировали исходные показатели. После этого вводили исследуемый препарат и моделировали первый стандартный уровень ИАГ. Через полчаса регистрировали показатели для этого уровня ИАГ. Далее

действовали аналогично для следующего уровня ИАГ. Измерения производили при стандартных уровнях 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 мм водного столба. Эти уровни перекрывают диапазон ИАГ согласно извест-

ным ныне классификациям по J.M. Burch [7, 14] и предложенной II Всемирным конгрессом по СИАГ (Noosa, Australia, 6-8 декабрь 2004) (табл. 1).

Таблица 1

Классификации степеней повышения ВБД

Степени повышения ВБД	ВБД в различных единицах			
	По Burch J.M.		По решению II Всемирного конгресса по СИАГ	
	мм Hg	мм H <sub>2</sub> O	мм Hg	мм H <sub>2</sub> O
1	10 – 15	136 – 204	12 – 15	163 – 204
2	16 – 25	204 – 340	16 – 20	218 – 271
3	26 – 35	340 – 476	21 – 25	285 – 340
4	35 и выше	476 и выше	25 и выше	340 и выше

Абсолютные результаты вычисления всех показателей переводили в  $\pm\%$  к исходному уровню и для полученных значений вычисляли средние величины. Методика оценки достоверности различий основывалась на следующем. Во-первых, полученные данные имеют распределение отличное от нормального. Во-вторых, в связи с тем, что контрольные и опытные данные были зарегистрированы в одном эксперименте у одних и тех же животных, полученные статистические выборки следует считать зависимыми. Поэтому достоверность различий оценивалась по непараметрическому Т-критерию Уилкоксона для зависимых выборок. Вычисление проводили с помощью электронных таблиц Lotus 1-2-3 for OS/2.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика показателей кровообращения представлена в таблице 2. Соответствие моделированных уровней ИАГ степеням СИАГ согласно классификации II Международного конгресса по СИАГ представлено во второй строке таблицы. Таким образом, при моделировании ИАГ без применения препаратов уже начиная с первого уровня локальный кишечный кровоток (КТ) достоверно снижается. До уровня 150 мм водного столба или до начала первой степени СИАГ его снижение происходит быстро, а далее оно замедляется. На этом же уровне ИАГ прекращается дальнейшее угнетение дилаторных реакций сосудов (КрСО<sub>2</sub>). Всё это свидетельствует о том, что к началу первой степени СИАГ экстравазальная компрессия кишечных сосудов приводит к почти максимально возможному сдавлению сосудов.

На фоне действия гордокса кровоток дополнительно замедляется по сравнению ИАГ без применения препаратов и скорость его замедления практически постоянна в течение всего периода наблюдения. В результате разница с ИАГ без применения препаратов имеет тенденцию к нарастанию. Снижение КрСО<sub>2</sub> на фоне действия гордокса вначале так-

же происходит быстрее, но прекращение дальнейшего его снижения происходит одновременно с ВБД без применения препаратов. Описанные данные могут свидетельствовать о сгущении крови за счёт антифибринолитического действия гордокса.

Однако состояние кровоснабжения характеризуется не только объёмной скоростью кровотока, но и кислородным балансом тканей.

Так при ИАГ без применения препаратов снижение рО<sub>2</sub> в тканях наблюдается на всех моделированных уровнях ИАГ. Однако наиболее быстро гипоксия нарастает между 100 и 250 мм водного столба, то есть в течение 1-2 степени СИАГ. После этого отмечается тенденция к замедлению нарастания гипоксии.

Одновременно с увеличением гипоксии ещё быстрее угнетаются констрикторные реакции сосудов (КрО<sub>2</sub>). Если уменьшение КрСО<sub>2</sub> в значительной степени обусловлено экстравазальной компрессией, то падение КрО<sub>2</sub> объясняется только угнетением сократительной активности гладких мышц сосудов. Это можно объяснить снижением энергообеспечения мышечного сокращения вследствие гипоксии.

Под действием гордокса падение рО<sub>2</sub> дополнительно усиливалось, несколько замедляясь только между 100 и 150 мм водного столба. Тем не менее, в отношении вазоконстрикторной реактивности гордокс выявил значительный протекторный эффект, особенно начиная с 150 мм водного столба и больше.

Таким образом, без применения препаратов, начиная с ВБД 100 мм в.с. ускоряются нарастание гипоксии и нарушений регуляции тонуса сосудов, в то время как уменьшение кровотока замедляется. Это свидетельствует о начале обратимого повреждения тканей. При 200 – 250 мм в.с. уменьшение всех показателей замедляется, что является прогностически неблагоприятным и указывает на начало гибели тканей.

Действие гордокса имеет две противоположно направленные составляющие. С одной стороны, как

фибринолитик он способствует ухудшению гемодинамики и кислородного баланса. С другой стороны, как цитопротектор, гордокс препятствует ишемическому повреждению тканей, за счёт чего угнетение констрикторной реактивности существенно уменьшается и практически не наблюдается ос-

тановки дальнейшего снижения, т.е. несмотря на гипоксию ткани остаются жизнеспособными. Однако повышение уже имеющей место при СИАГ склонности к тромбообразованию делает гордокс опасным и не позволяет рекомендовать его применение у больных.

Таблица 2

**Зависимость кровообращения в стенке кишечника от уровня ИАГ в  $\pm\%$  к исходному уровню без применения препаратов (ИАГ) и на фоне действия гордокса (ИАГ+Г), n=12**

Показатели		Степени ВБД	Моделируемые стандартные уровни ИАГ в мм водного столба							
			1-я ст.				2-я ст.		3-я ст.	4-я ст.
			50 мм	100 мм	150 мм	200 мм	250 мм	300 мм	350 мм	
Изменения показателя в $\pm\%$ к исходному уровню, принятому за 100%										
КТ	ИАГ	M	-7,39	-14,44	-18,80	-19,80	-23,20	-25,86	-26,79	
		$\pm m$	0,76	0,96	0,93	0,88	0,99	0,96	0,75	
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	ИАГ+Г	M	-13,02	-19,85	-22,49	-25,71	-28,24	-31,16	-32,76	
		$\pm m$	0,90	0,79	0,81	0,65	0,49	0,40	0,51	
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
pO <sub>2</sub>	ИАГ	M	-7,94	-11,82	-19,94	-26,44	-30,94	-32,85	-34,86	
		$\pm m$	0,32	0,40	0,44	0,60	0,72	0,76	0,83	
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	ИАГ+Г	M	-12,88	-19,06	-21,57	-29,11	-38,04	-43,14	-50,92	
		$\pm m$	1,24	1,23	1,46	1,58	1,65	1,61	1,51	
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
KpCO <sub>2</sub>	ИАГ	M	-5,58	-6,66	-9,12	-10,63	-8,86	-9,53	-10,70	
		$\pm m$	0,57	0,35	0,61	0,49	0,45	0,37	0,51	
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	ИАГ+Г	M	-4,36	-12,25	-14,82	-17,12	-17,54	-18,09	-19,60	
		$\pm m$	0,36	0,45	0,55	0,35	0,34	0,36	0,42	
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
KpO <sub>2</sub>	ИАГ	M	-29,49	-35,94	-62,38	-114,66	-122,18	-125,89	-132,82	
		$\pm m$	3,07	2,58	3,59	5,21	5,72	8,05	5,72	
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	ИАГ+Г	M	-18,11	-25,82	-31,40	-44,35	-46,59	-49,79	-54,76	
		$\pm m$	0,90	0,95	1,42	0,97	0,76	0,97	1,08	
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примечание: P – вероятность ошибки по T-критерию Уилкоксона

#### ВЫВОДЫ

1. Под влиянием всех моделируемых уровней интраабдоминальной гипертензии происходит замедление локального кишечного кровотока, угнетение дилататорной и, ещё больше, констрикторной реактивности сосудов, а также снижение напряжения кислорода в тканях.

2. Скорость развития указанных сдвигов имеет определённые фазы, сопоставление которых свидетельствует о развитии обратимого ишемического повреждения при 1 – 2 степенях повышения внутрибрюшного давления (необходима консервативная

или оперативная декомпрессия), а при 3 – 4 степенях – о развитии прогностически неблагоприятных изменений, ставящих под сомнение дальнейшее выживание кишечника (может потребоваться резекция кишечника).

3. Гордокс в вышеуказанных условиях ухудшает кровообращение и кислородный баланс тканей кишечника, но повышает жизнеспособность тканей в условиях ишемии.

4. В связи с склонностью к тромбозу сосудов кишечника в условиях повышения внутрибрюшно-

го давления гордокс не может быть рекомендован больным с этим синдромом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетов А. И. Унификация исследований мозгового кровообращения: Методические рекомендации / [Бекетов А.И., Вайнштейн Г.Б., Гайдар Б.В. и др.]; Под ред. Ю.Е. Москаленко. – Л.: Наука, 1986. – 36 с.
2. Демченко И.Т. Измерение органного кровотока с помощью водородного клиренса // Физиол. ж. СССР. – 1981. – Т. 67, №1. – С. 178 – 183.
3. Коваленко Е. А. Полярографическое определение кислорода в организме / Коваленко Е. А., Березовский В. А., Эпштейн И. М. – М.: Медицина, 1975. – 231 с.
4. Проценко В. А. Влияние контрикала на динамику показателей системы протеолиза при постишемической токсемии [Текст] / Проценко В. А., Харченко В. З., Колесников Ю. Н. и др. // Фармакология и токсикология. – 1987. – №1. – С. 64-66.
5. Proteolytic enzyme activity in patients with severe head injury and the effect of a proteinase inhibitor / Auer LM, Marth E, Heppner F, Holasek A. // Acta Neurochir (Wien). – 1979. – V.49, №3-4 – P.207-17.
6. Barnes G.E. Cardiovascular responses to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure / Barnes G.E., Laine G.A., Giam P.Y., Smith E.E., Granger H.J. // Am. J. Physiol. – 1988. – № 248. – P. 208 – 213.
7. Burch J.M. The abdominal compartment syndrome / [Burch J. M., Moore E. E., Moore F. A., Franciose R.] // Surg. Clin. North. Am. – 1996. – Vol. 76, № 4. – P. 833 – 842.
8. Caldwell C.B. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure / Caldwell C.B., Ricotta J.J. // J. Surg. Research. – 1987. – № 43. – P. 14 – 20.
9. Chang M. Disruption of the mucosal barrier during gut ischemia allows entry of digestive enzymes into the intestinal wall / Chang M., Kistler E.B., Schmid-Schonbein G.W. // Shock. – 2012. – V. 37, № 3. – P. 297-305.
10. Harmon, D. The effect of aprotinin on hypoxia-reoxygenation-induced changes in neutrophil and endothelial function [Text] / D. Harmon, W. Lan, G. Shorten // Eur J Anaesthesiol. – 2004. – V.21, №12. – P.973-979.
11. Aprotinin to improve cerebral outcome after hypothermic circulatory arrest: a study in a surviving porcine model / Heikkinen J, Kaakinen T, Dahlbacka S, Kiviluoma K, Salomaki T, Laurila P, Biancari F, Tuominen H, Anttila V, Juvonen T. // Heart Surg. Forum. – 2006. – V.9, №4. – P.719-724.
12. Howdieshell T. R. Abdominal compartment syndrome / T. R. Howdieshell, R. Watson // South. Med. J. – 1998. – Vol. 91, № 4. – P. 326 – 332.
13. Production of MMPs in human cerebral endothelial cells and their role in shedding adhesion molecules [Text] / V. Hummel, B.A. Kallmann, S. Wagner, T. Fuller, A. Bayas, J. C. Tonn, E. N. Benveniste, K.V. Toyka, P. Rieckmann // J. Neuropathol Exp. Neurol. – 2001. – V.60, №4. – P.320-327.
14. Hunter J. D. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome / J. D. Hunter, Z. Damani // Anaesthesia. – 2004. – № 59. – P. 899 – 907.
15. Aprotinin inhibits thrombin formation and monocyte tissue factor in simulated cardiopulmonary bypass [Text] / M. M. Khan, N. Gikakis, S. Miyamoto [et al.] // Ann. Thora.c Surg. – 1999. – Vol. 68, №2. – P.473-478.
16. The effects of aprotinin on platelets in vitro using whole blood flow cytometry [Text] / S. A. Kozek-Langenecker, S. F. Mohammad, T. Masaki [et al.] // Anesth Analg – 2000. – V.90, №1. – P.12-16.
17. Takahashi, H. Role of tissue plasminogen activator/plasmin cascade in delayed neuronal death after transient forebrain ischemia [Text] / H. Takahashi, N. Nagai, T. Urano // Neurosci Lett. – 2005. – V.381, №1-2. – P.189-193.