

© В.Д. Скрипко, А.О. Клименко, М.Г. Гончар, 2014

УДК 616-07+616.381-002+616.34-007.272

В.Д. СКРИПКО², А.О. КЛИМЕНКО¹, М.Г. ГОНЧАР³

Івано-Франківський національний медичний університет, ¹кафедра біологічної хімії, ²кафедра хірургії факультету післядипломної освіти, ³кафедра хірургії стоматологічного факультету, Івано-Франківськ

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН І КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА СТАНУ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ ТОНКОКИШКОВІЙ НЕПРОХІДНОСТІ

На 40 свинях в'єтнамської породи зі змодельованою гострою тонкокишковою непрохідністю вивчали показники ендогенної інтоксикації та патогістологічні зміни, які відбувалися в печінці залежно від часу тривалості захворювання. Встановлено, що перебіг захворювання і хірургічне відновлення прохідності тонкої кишки супроводжувалося значними змінами показників ендогенної інтоксикації з порушенням гістологічної структури печінки, що дає підстави до призначення антигіпоксантної, антиоксидантної та гепатопротекторної терапії.

Ключові слова: ендогенна інтоксикація, кишкова непрохідність, печінка, реамберин

Вступ. У структурі хірургічної патології гостра тонкокишкова непрохідність (ГТКН) належить до найбільш тяжких порушень функції органів черевної порожнини, про що свідчать високі показники післяопераційних ускладнень і летальності. Головну роль у прогресуванні ендогенної інтоксикації при ГТКН відіграє синдром ентеральної недостатності, який виникає внаслідок парезу кишки і характерним для якого є симптомокомплекс із порушенням всмоктувальної, рухової та секреторної функції тонкої кишки [2, 5, 7, 10].

У результаті прогресування ендогенної інтоксикації печінка бере на себе «токсичний удар» і гепатоцити підлягають прямій пошкоджуючій дії токсинів із порушенням мембранних структур [9, 11, 14].

На сьогоднішній день актуально залишається проблема лікування хворих на ГТКН, оскільки летальність при даній патології складає від 10,7 % до 64,6 % [2, 4, 7].

Виходячи з вищезазначеного, при ГТКН одним із основних завдань є детоксикація організму і відновлення його енергозабезпечення. Таким вимогам відповідає препарат реамберин, який володіє антигіпоксантною, антиоксидантною, дезінтоксикаційною та гепатопротекторною дією, позитивно впливаючи на аеробні процеси в клітині, зменшуючи продукцію вільних радикалів і відновлюючи енергетичний потенціал клітин [1, 6, 12].

Мета дослідження. Вивчити стан ендогенної інтоксикації та вплив її на морфофункціональний стан печінки при гострій експериментальній тонкокишкової непрохідності в процесі лікування.

Матеріали та методи. Враховуючи, що клінічні дослідження не дозволяють належно простежити всі етапи патогенезу порушення метаболічного гомеостазу в органах і системах організму хворих ГТКН залежно від часу формування ентерергії кишки та впроваджувати нові підходи до його лікування та профілактики, проведено узагальнення результатів дослідження в експери-

менті на 40 свинях в'єтнамської породи масою 15–25 кг у віварії Тернопільського державного медичного університету. Усі втручання, догляд та евтаназію проводили з дотриманням вимог по відношенню до тварин, що використовувалися для дослідження та інших наукових цілей від 18.03.1986 р. Директиви ЄС №609 від 24.x1.1986 р. і Наказу МОЗ України №609 від 23.09.2009 р.

Усіх тварин поділено на 3 групи. Першу групу складала піддослідні особини, в яких вивчали морфологічні зміни печінки та біохімічні показники крові в нормі. Другій групі тварин моделювали ГТКН (контрольна), в яких в окремих підгрупах через 12, 24, 36, 48 та 72 години, через 5–7 та 12–14 діб визначали динаміку показників ендогенної інтоксикації після відновлення прохідності тонкої кишки та застосування загальноприйнятих схем лікування. Третю групу склали тварини з ГТКН (основна), яким після проведеного відновлення прохідності тонкої кишки через 12, 24, 36, 48 та 72 години додатково застосовували препарат для інфузій – «Реамберин», що проявляє антигіпоксантну, антиоксидантну і опосередковану гепатопротекторну дію [9, 12].

Моделювання ГТКН виконували за методом А.С. Шалімова, яка полягала в накладанні лігатури на тонку кишку, що супроводжувалося прогресивним наростанням ендотоксикозу зумовленого розвитком ентерергії привідного відділу тонкої кишки і характеризувалося парезом з утворенням вмісту високотоксичних продуктів, викликаних формуванням застійних явищ та посилення процесів бродіння, гниття, деструкції тканини кишки, кишкових отрут та мікробних токсинів, що зумовлювало загибель нелікованих тварин на 3–4 добу експеримента.

Оцінка ендогенної інтоксикації (ЕІ) проводилася визначенням показників лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за Каль-Каліфом Я.Я. [6], індекс інтоксикації за методикою Тарелкіна М.М.

[13], вміст молекул середньої маси (МСМ) за методом Габріелян Г.І. [15], рівень продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – дієнових кон'югатів (ДК) – за УФ поглинанням гептанових і ізопропанольних екстрактів [16].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмно-математичного комплексу для ЕОМ і ВМ РС Excel-7,0 на базі Microsoft Windows 1985-2005, а також програми для статистичної обробки Analys+Soft, 2007. Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро-Вілкі. Для перевірки гіпотези про рівність середніх величин використовували критерій Стюдента-Фішера для нормально розподілених вибірок і критерій Вілкосона-Манна-Вітні для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального.

Матеріал (шматочки печінки) для патогістологічного дослідження забирали і обробляли відповідно загальноприйнятих методів – фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну з наступним забарвленням зрізів гематоксиліном і еозином [1].

Результати досліджень та їх обговорення. Інтенсивне наростання ендотоксикозу в організмі тварин на фоні порушення кишкового пасажу залежить від тривалості ГТКН (табл.1). Так, через 12 годин рівень ЛПІ зріс до $(2,42 \pm 0,019)$ ум. од., при нормі $(0,72 \pm 0,04)$ ум. од. і неухильно підвищувався, досягаючи через 72 години експерименту перевищення норми в 9,5 разу. Аналогічні зміни спостерігалися з іншими показниками ендотоксикозу – П через 12 годин дослідження становив $(3,96 \pm 0,30)$ ум. од., при нормі $(0,89 \pm 0,04)$ ум.од. Через 72 години після відновлення прохідності тонкої кишки він збільшився до $(7,10 \pm 0,35)$ ум. од.

Розлади метаболічного гомеостазу в піддослідних тварин також супроводжувалися наростанням вмісту токсичних речовин із середньою молекулярною масою. Рівень вмісту МСМ у сироватці крові через 12 годин дорівнював $(0,35 \pm 0,02)$

ум. од., при нормі $(0,232 \pm 0,014)$ ум. од. Досить потужним фактором, що зумовлює наростання ЕІ є посилення процесів ПОЛ та накопичення кінцевих продуктів вільнорадикального окислення ДК, що призводить до руйнування клітинних мембран, інактивації ферментативних систем та внутрішньосудинного згортання крові. Вміст дієнових кон'югатів у сироватці інтактних тварин становив $(1,41 \pm 0,08)$ ум. од. із подальшим наростанням через 12 годин до $(2,78 \pm 0,034)$ ум.од. та через 72 години до $(4,78 \pm 0,24)$ ум. од.

Застосування комплексного хірургічного лікування, яке полягало в оперативному втручанні по відновленню прохідності тонкої кишки через 12, 24, 36, 48, та 72 години та загальноприйнятої терапії, сприяло зниженню ступеня інтоксикації та досліджуваних показників через 5–7 діб лікування, але до нормального рівня вони не поверталися. Лише через 12–14 діб після проведеного курсу лікування спостерігалося видужання та нормалізація досліджуваних показників у тварин із ГТКН при відновленні прохідності тонкої кишки через 12, 24 та 36 годин (табл. 1). У тварин після третьої доби з моменту відновлення прохідності тонкої кишки, зниження показників ендотоксикозу відбувалося значно повільніше і після завершення лікування не всі показники відповідали фізіологічній нормі, особливо при відновленні функції кишки після 72 годин розвитку ГТКН.

Через 12 годин після моделювання ГТКН у печінкових часточках зберігалася радіальність розміщення печінкових пластинок, за їхнім ходом виявлялася поліморфноклітинна інфільтрація. Гепатоцити містили вакуолізовану цитоплазму з ознаками зернистої дистрофії. У часточках траплялися локальні ділянки некрозу гепатоцитів. Синусоїди повнокрівні з еритроцитарними складками. З'являється більша кількість двоядерних гепатоцитів. Наявна виражена інфільтрація в портальних трактах з окремими групами макрофагів, значне розширення і деформація вен (рис. 1).

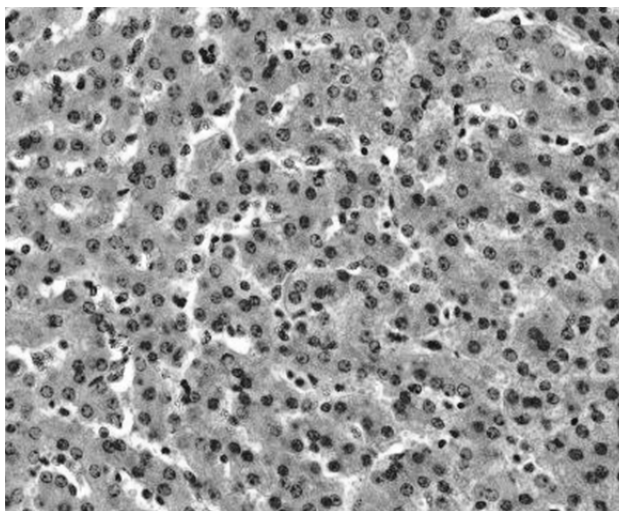


Рис. 1. Поліморфноклітинна інфільтрація печінкових часточок, зерниста дистрофія гепатоцитів, повнокрів'я синусоїдів, зерниста дистрофія гепатоцитів. Термін експериментальної тонкокишкової непрохідності – 12 год. Мікрофотографія. Гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 576$.

Таблиця 1

Динаміка показників ендогенної інтоксикації з врахуванням часу моделювання експериментальної тонкоклішкрової непрохідності

Інтак тні	Групи n=4	12 год					24 год					36 год					48 год					72 год				
		До лікування	5 Доба лікування	Після лікування	До лікування	5 Доба лікування	Після лікування	До лікування	5 Доба лікування	Після лікування	До лікування	5 Доба лікування	Після лікування	До лікування	5 Доба лікування	Після лікування	До лікування	5 Доба лікування	Після лікування	До лікування	5 Доба лікування	Після лікування				
Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ум.од).																										
0,72±0,04	II	2,42±0,02	1,78±0,08	0,88±0,06	3,70±0,20	2,98±0,19	1,36±0,18	5,57±0,25	3,48±0,20	1,66±0,04	6,64±0,22	3,94±0,17	1,76±0,12	7,90±0,33	4,02±0,66	1,98±0,18										
	III	2,54±0,17	1,26±0,07	0,78±0,06	3,46±0,09	2,08±0,16	0,80±0,7	5,58±0,23	2,70±0,14	0,92±0,06	6,52±0,19	2,80±0,13	1,05±0,09	7,78±0,18	3,18±0,15	1,15±0,07										
Індекс інтоксикації (ум.од).																										
0,89±0,04	II	3,96±0,30	2,04±0,21	0,96±0,04	4,68±0,33	3,84±0,19	2,02±0,20	5,48±0,28	4,12±0,28	2,28±0,29	6,14±0,35	5,06±0,25	2,66±0,18	7,10±0,35	4,12±0,25											
	III	3,88±0,16	1,2±0,18	0,90±0,03	4,88±0,30	2,90±0,21	0,91±0,02	5,52±0,22	3,18±0,19	1,05±0,18	6,10±0,38	4,28±0,67	1,21±0,23	7,06±0,71	3,88±0,25											
Молекули середньої маси (ум.од).																										
0,23±0,01	II	0,35±0,02	0,29±0,04	0,25±0,03	0,41±0,04	0,32±0,08	0,29±0,04	0,58±0,08	0,40±0,04	0,31±0,03	0,66±0,07	0,46±0,04	0,32±0,03	0,71±0,07	0,48±0,02	0,33±0,03										
	III	0,36±0,02	0,26±0,04	0,27±0,03	0,42±0,03	0,27±0,03	0,25±0,03	0,57±0,03	0,32±0,03	0,29±0,04	0,68±0,03	0,33±0,02	0,29±0,04	0,72±0,04	0,39±0,04	0,30±0,01										
Дієнові кон'югати (ум.од)																										
1,41±0,08	II	2,78±0,34	2,05±0,26	1,65±0,15	3,14±0,28	2,36±0,22	1,92±0,08	3,88±0,20	2,95±0,20	2,15±0,10	4,10±0,23	3,10±0,15	2,26±0,26	4,78±0,29	3,36±0,37	2,40±0,13										
	III	2,75±0,22	1,88±0,25	1,42±0,17	3,18±0,19	2,08±0,12	1,50±0,16	3,92±0,19	1,79±0,11	1,74±0,15	4,12±0,17	1,95±0,21	1,78±0,15	4,85±0,13	2,04±0,13	1,98±0,17										

У групі тварин із застосуванням розчину реамберину спостерігалось зменшення або відсутність повнокрів'я синусоїдів печінкових часточок. Зменшується вакуолізація гепатоцитів, вакуолі переважно дрібні. Привертає увагу збільшення кількості гепатоцитів з двома і більше ядрами. Внутрішньочасточкова поліморфноклітинна інфільтрація стала менш вираженою. Судини печінкових тріад нормальні. В оточуючій сполучній тканині макро-

фагальна реакція відсутня, добре контуруються фібробласти.

При 36-годинній ГТКН у печінці визначалось зменшення розмірів часточок. Спостерігалися розширені центральні вени і синусоїди. Печінкові пластинки стоншені, а гепатоцити зменшені в розмірах та вакуолізовані. Наявні вогнища внутрішньочасточкового некрозу, які поширюються (рис. 2).

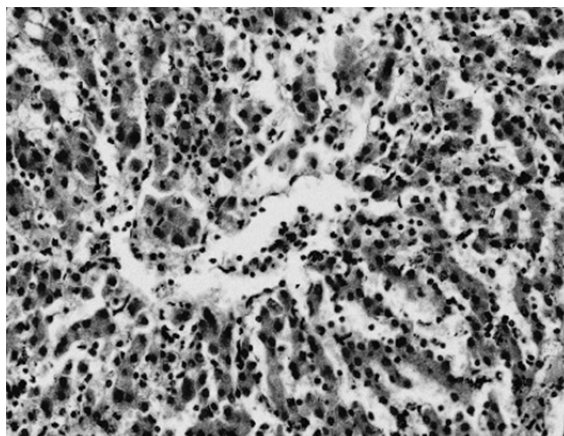


Рис. 2. Зменшення розмірів часточок, розширення центральних вен і синусоїдів, стоншення печінкових пластинок, вакуолізація гепатоцитів. Тонкокишкова непрохідність 36 год. Мікрофотографія. Гематоксилін і еозин. Зб.: x144.

При корекції реамберином при цьому терміні ГТКН розміри часточок залишаються зменшеними. Гепатоцити мають округлі ядра, їхня цитоплазма слабобазофільна, вакуолізована, наявні помірно виражені дистрофічні зміни. Навколо печінкових часточок присутня невелика кількість фібробластів і макрофагів. У деяких часточках окремі гепатоцити некротизовані.

У міру продовження експерименту спостерігається прогресивне зменшення розмірів печінкових часток із порушенням гістоструктури частки. Просвіт центральної вени і прилеглих ділянок синусоїдів розширений. У багатьох гепатоцитах спостерігається багато ліпідних вакуоль (рис. 3а).

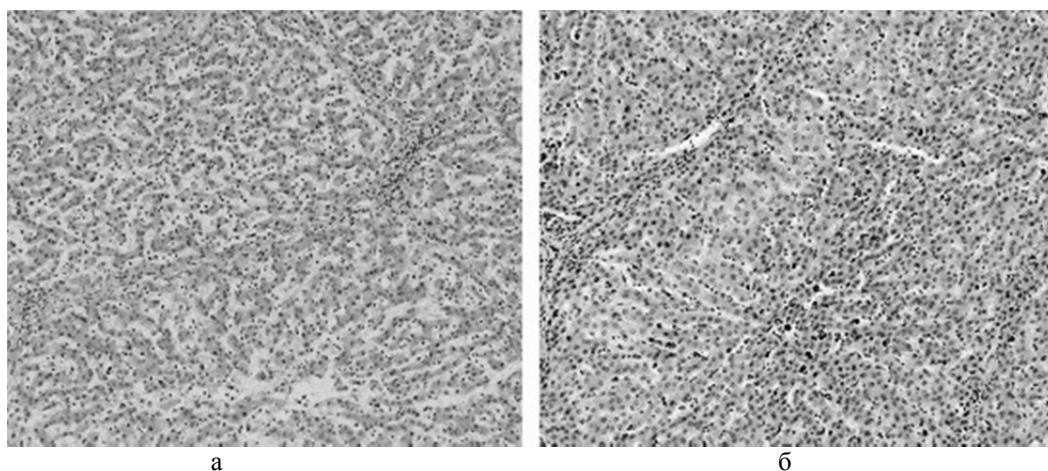


Рис. 3. Гістоструктура печінкової частки до лікування (а) і після проведенного курсу лікування (б) 48-год тонкокишкової непрохідності розчином реамберину. Мікрофотографії. Гематоксилін і еозин. Зб.: x144.

Корекція реамберином сприяла покращенню стану структур печінкової часточки, хоча зберігалися некротичні ділянки в їхній периферійній частині, а самі розміри часточок залишалися зменшеними (рис. 3б).

У міру наростання ГТКН до 72 годин спостерігались значні зміни в тканині печінки. Печінкові частки зливались, зменшувались у розмірах, в них спостерігалась дезорганізація печінкових пластинок з некрозом гепатоцитів. Ядра гепатоцитів

поліморфні. Спостерігалася внутрішньочасточкова лімфо-плазмоцитарна інфільтрація. Для багатьох гепатоцитів характерним був каріопікноз та каріорексис (рис. 4а). В портальних трактах ідентифікувалися множинні фібробласти і макрофаги.

Морфологічна картина печінки при використанні реамберину виглядає набагато краще, ніж у той же термін без його використання. Однак печінкові пластинки залишалися тонкими, гепатоцити поліморфні і гетерогенні (рис. 4б).

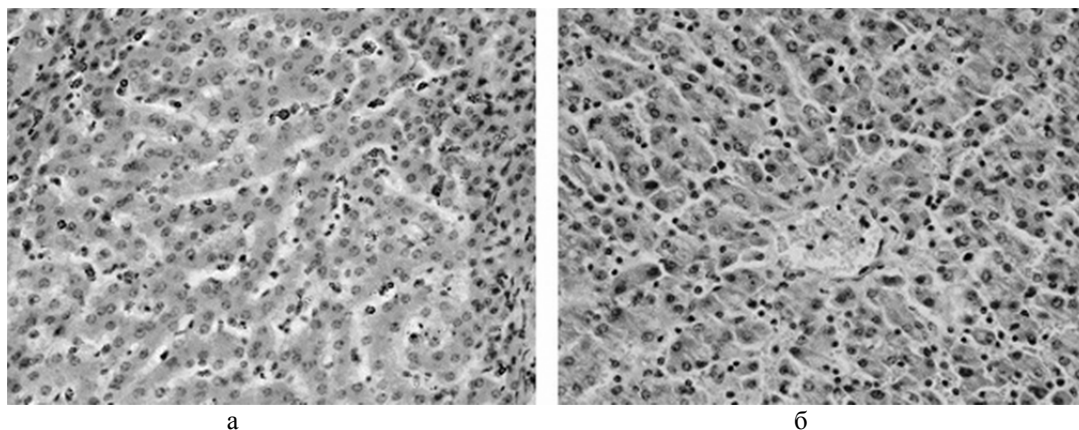


Рис. 4. Дистрофічні зміни гепатоцитів до (а) і після проведенного лікування (б) реамберином 72-годинної кишкової непрохідності. Мікрофотографії. Гематоксилін і еозин. Зб.: а,б – х288.

Проведені експериментальні дослідження вказують, що вже в ранньому терміні експерименту виникає функціональне напруження і активація компенсаторних механізмів, про що свідчать дистрофічні поліморфні зміни гепатоцитів. У міру віддалення терміну експерименту прояви гідропічної дистрофії свідчать про зрив адаптаційних можливостей гепатоцитів, і частина гепатоцитів підлягає некрозу. Відбувається порушення реологічних властивостей крові (повнокрів'я і стаз) на фоні наростання ендогенної інтоксикації. Поліморфноклітинна інфільтрація не тільки портальних трактів, але і внутрішньочасточкова, вказує на запальний компонент у перебігу процесу. Збільшення кількості двоядерних гепатоцитів, імовірно, пов'язано з появою регенераторних процесів у гепатоцитах. Із наростанням тривалості ГТКН патоморфологічні зміни в гепатоцитах часто стають незворотними. Вищеописані зміни гепатоцитів при лікуванні розчином реамберину в ранні терміни ГТКН не є деструктивними і в більшому ступені свідчать про зворотні дистрофічні зміни в морфофункціональному стані цих структур. Із продовженням ГТКН до терміну 36

годин дистрофічні і деструктивні зміни коригуються вже менш ефективно. Пошкодження печінки є серйозною проблемою у хворих на ГТКН, тому при лікуванні цього захворювання слід враховувати стан печінки і коригувати його відповідними середниками, які мають антигіпоксанти-антиоксидантну та гепатопротекторну дію, одним з яких є реамберин.

Висновки. 1. Застосування в комплексному хірургічному лікуванні розчину реамберину залежно від часу відновлення прохідності сприяло інтенсивному зменшенню патологічних змін із відновленням бар'єрної, моторно-евакуаторної, секреторної та всмоктувальної функції тонкої кишки з одночасною зміною показників ендотоксикозу.

2. Виявлені зміни морфо-функціонального стану гепатоцитів при моделюванні гострої тонкокишкової непрохідності характеризуються як токсична дистрофія органа з ознаками вторинного гепатиту. У міру наростання непрохідності патоморфологічні відхилення в гепатоцитах часто набували незворотного характеру на фоні порушення реологічних властивостей крові і посилення запальної реакції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Антопольская Е.В. Морфометрические показатели состояния ткани печени при полиорганной недостаточности на фоне острой патологии органов брюшной полости / Е.В. Антопольская, И.А. Швейнов // Курский научно-практ. вестник. — 2009. — №4. — С. 76—80.
2. Василюк М.Д. Ендотоксикоз у хворих з перитонітом і прогнозування його перебігу / М.Д. Василюк, В.О. Кавин // Галицький лікарський вісник. — 2004. — №4. — С. 104—107.
3. Габриэлян Н.И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях / Н.И. Габриэлян, Э.Р. Левицкий, А.А. Дмитриев // Методические рекомендации. — М., 1985. — 18 с.
4. Гаврилов Б.В. Изменения диеновых конюгатов в плазме крови по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, И.Д.Хмара // Лабораторное дело. — 1988. — №2. — С. 60—63.
5. Дзюбановський І.Я. Роль синдрому ентєральної недостатності у розвитку абдомінального сепсису в хворих на гострий поширений перитоніт / І.Я. Дзюбановський, Б.О. Мігєнько // Шпитальна хірургія. — 2005. — №4. — С. 71—73.

6. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я.Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. — 1941. — №1. — С. 31—36.
7. Косинец В.А. Синдром энтеральной недостаточности: патогенез и современные принципы диагностики и лечения / В.А. Косинец // Новости хирургии. — Витебск. — 2008. — Т.16, №2. — С. 130—138.
8. Крадинов А.И. Диагностические критерии острой кишечной непроходимости / А.И. Крадинов, Е.Б. Чемоданов // Крымский журнал эксперим. и клин. медицины. — 2011. — Т.1, №1 (1). — С. 73—78.
9. Инструкция по применению Реамберин 1,5 % для инфузий. Регистрационное удостоверение Российской Федерации № 99/363/2 от 8 июля 1999 г.
10. Лазаренко В.А. Современная семиотика острой спаечной непроходимости / В.А. Лазаренко, В.А. Липатов, А.С. Сотников [и др.] // Вестник эксперим. и клин. хирургии. — 2012. — Т. V, №2. — С. 292—296.
11. Малов А.А. Печеночная недостаточность: основные аспекты патогенеза, диагностики и терапии / А.А. Малов, Т.В. Мухоедова // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2002. — №3. — С. 58—63.
12. Милюков В.Е. Функциональное состояние печени при синдроме полиорганной недостаточности у больных острой тонкокишечной непроходимостью / В.Е. Милюков, Е.Н. Долгов, Х.М. Муршудова [и др.] // Вестник эксперим. и клин. хирургии. — 2013. — Т. VI, №2. — С. 264—270.
13. Оболенский С.В. Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: метод. реком / С.В. Оболенский. — С.-Пб., 2002. — 23 с.
14. Переходов С.Н. Некоторые аспекты патогенеза полиорганной недостаточности при острой кишечной непроходимости / С.Н. Переходов, В.Е. Милюков, Д.Н. Телепанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2010. — №12. — С. 70—72.
15. Романцов М.Г. Реамберин 1,5 % для инфузий — применение в клинической практике: руководство для врачей / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, А.Л. Коваленко. — СПб.: Изд-во Минимакс, 2000. — 158 с.
16. Тарелкина М.Н. Интоксикация при шокогенной механической травме и ее осложнениях: Автореф. дис. докт. мед. наук. — 1991. — 23 с.
17. Томнюк Н.Д. Перитонит, как одна из основных причин летальных исходов / Н.Д. Томнюк, Е.П. Даниленко, А.Н. Черных [и др.] // Современные наукоемкие технологии. — 2010. — №10. — С. 81—84.

V.D. SKRYPKO², A. KLYMENKO¹, M.G. GONCHAR³

Ivano-Frankivsk National Medical University, ¹Department of Biological Chemistry, ²Department of Surgery of Postgraduate Faculty, ³Department of Surgery of Dental Faculty, Ivano-Frankivsk

CHARACTERISTICS OF DISTURBANCES, CORRECTION OF METABOLIC HOMEOSTASIS VIOLATION AND THE STATE OF PATHOLOGICAL CHANGES OF THE LIVER IN EXPERIMENTAL ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

In 40 pigs of Vietnamese breed in simulated acute intestinal obstruction the parameters of endogenous intoxication and histopathological changes that occurred in the liver were studied, depending on the duration of the disease. It was established that the disease and surgical restoration of patency of the small intestine accompanied by significant changes parameters of endogenous intoxication in violation of the histological structure of the liver, which gives rise to the appointment of antioxidant and hepatoprotective therapy.

Key words: endogenous intoxication, intestinal obstruction, liver, reamberin

Стаття надійшла до редакції: 28.04.2014 р.