

УДК 616-07+616.381-002+616.34-007.272

Скрипко В.Д., Клименко Ю.А., Клименко А.О., Атаманюк О.Ю.

**Особливості ранньої діагностики формування розвитку поліорганної дисфункції у хворих на гостру тонкокишкову непрохідність**

ДВНЗ Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме.** Досліджено і запропоновано критерії ранньої діагностики формування поліорганної дисфункції на основі визначення показників активності ферменту церулоплазміну, як маркера функціонального стану гепатоцитів на фоні інтенсифікації ендотоксикозу у хворих на гостру тонкокишкову непрохідність.

Проаналізовано результати обстеження 202 хворих на гостру тонкокишкову непрохідність. Встановлено, що на фоні наростання ендогенної інтоксикації в організмі по показниках лейкоцитарного індексу інтоксикації за Каль-Калифом, індексу інтоксикації, молекул середньої маси, малонового альдегіду і дієнових кон'югатів залежно від часу розвитку кишкової непрохідності через 12, 24, 36, 48 та 72 години, спостігалось прогресивне зниження активності ферменту церулоплазміну, який синтезується тільки в гепатоцитах за рахунок включення іонів міді в альфа-два-глобулінову фракцію з наступним поступленням в плазму крові. Церулоплазмін являється потужним антиоксидантом, одним із факторів природного захисту організму, що інактивує вільнорадикальні процеси, знешкоджує біологічно активні аміни, як фактори ендотоксикозу, блокує імундепресію та стимулює еритропоез, процеси тканинного дихання та енергозабезпечення, транспортуючи іони міді для синтезу дихальних ферментів. Тому прогресивне зниження його активності до  $16,5 \pm 0,75$  ум ОД при нормі  $29,4 \pm 0,78$  ум ОД в плазмі крові відбувається за рахунок сповільнення його синтезу, що вказує на виснаження функції гепатоцитів на фоні наростання ендотоксикозу і є реальною ознакою формування поліорганної дисфункції.

**Ключові слова:** тонкокишкова непрохідність, ендотоксикоз, церулоплазмін, гепатоцити, показники ендогенної інтоксикації.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

У структурі хірургічної патології гостра тонкокишкова непрохідність (ГТКН) відноситься до найбільш важких ускладнень органів черевної порожнини [4]. Гостре ураження органів черевної порожнини зумовлює виражені патологічні зміни метаболічного гомеостазу в організмі, що супроводжується розвитком вторинної вісцеральної патології, яка трактується в клініці як поліорганна дисфункція.

Незалежно від причин ГТКН, провідну роль у формуванні критичного стану в організмі хворого відіграє наростання ендогенної інтоксикації (ЕІ) в залежності від часу розвитку ентераргії кишечника, що викликає затримку проходження кишкового вмісту з наростанням процесів бродіння та гниття за рахунок активації бактеріальної флори, яка інтенсивно розмножується, з виділенням ендотоксинів, зумовлюючи утворення високотоксичних метаболічних компонентів, кишкових отрут, продуктів деструкції клітин слизової кишечника, концентрація яких наростає відповідно до тяжкості клінічного перебігу [2].

З проривом бар'єрної функції кишечника значно збільшується поступлення токсинів безпосередньо в кров, що перевищує можливості життєво важливих органів гомеостатичної системи, які не в змозі забезпечити їх природною детоксикацією і є патогенетичною основою формування дисфункції життєво важливих органів з пригніченням авторегуляції гомеостазу до рівня несумісного з життям [5]. Однак, пускові механізми цих функціональних порушень метаболічного гомеостазу дослідженні недостатньо різнобічно. У розвитку синдрому гострої поліорганної дисфункції основну роль відіграє гіпоксія, в основі якої лежить активація вільнорадикальних процесів, що призводять до uszkodження клітинних мембран, порушення структури і функції життєво важливих систем і органів. Від тривалості перебігу гіпоксії і ступеня її вираженості залежить результат клінічного перебігу патологічного процесу на фоні інтенсифікації ендотоксикозу [6].

Домінуюча роль в адаптивних реакціях організму до факторів ендотоксикозу пов'язана з роллю печінки, що обумовлена, в першу чергу, детоксикаційною функцією гепатоцита та активацією процесів катаболізму. Тому рання об'єктивна діагностика порушення функціонального стану гепатоцитів визначає в подальшому тактику комплексного хірургічного лікування ГТКН і наслідок розв'язки патологічного процесу [3].

Загальноприйняті клінічні і біохімічні показники, що характеризують печінкову дисфункцію (жовтушність шкіри і видимих слизових, збільшення або зменшення розмірів печінки, гіпербілірубінемія, гіпопротеїнемія часто виявляються в стадії декомпенсації функції печінки і посугі є передвісниками неблагонадійного завершення захворювання [8].

Враховуючи, що синтез церулоплазміну (ЦП) здійснюється тільки в гепатоцитах [7] за рахунок включення іонів міді в альфа-два-глобулінову фракцію, з наступним поступленням ферменту в плазму крові і являється потужним антиоксидантом, одним із факторів природного захисту організму, що інактивує вільнорадикальні процеси, протидіючи перекисному окисленню ліпідів мембран, знешкоджує біологічно активні аміни, як фактори ендотоксикозу, блокує імундепресію та стимулює еритропоез, процеси тканинного дихання і енергозбереження, транспортуючи іони міді для синтезу дихальних ферментів. Тому порушення його синтезу, що супроводжується значним падінням його активності в плазмі крові, вказує на розвиток функціональної недостатності гепатоцитів та втратою специфічних функцій печінки і є ранньою ознакою формування поліорганної дисфункції.

**Метою дослідження** було пошук критерію оцінки порушення функціонального стану гепатоцитів у хворих на ГТКН, який би міг служити раннім об'єктивним маркером розвитку печінкової дисфункції на фоні наростання факторів ендотоксикозу в організмі.

**Матеріал і методи дослідження**

Проаналізовано результати обстеження 232 осіб, з них 202 хворих з ГТКН віком від 30 до 80 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ЦМКЛ м. Івано-Франківська в 2008-2012 роках. Серед пацієнтів було чоловіків 98 (48,5%), жінок 104 (51,4%) та 30 практично здорових осіб. Причинами ГТКН були зашкелені грижі - 56 (27,7%) хворих, в тому числі післяопераційні - 22(10,8%) пацієнтів, странгуляційна кишкова непрохідність - 44 (27,7%) пацієнтів, злукова кишкова непрохідність - 63(31%) хворих, обтураційна кишкова непрохідність - 17 (8,4%) хворих. Оцінка ендогенної інтоксикації (ЕІ) проводилась по визначенню показників лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за Кальф-Калифом Я.Я. (1941), індекс інтоксикації (ІІ) за методикою Тарелкіна М.М. (1991). Рівень молекул середньої маси (МСМ) за методом Габріелян Г.І. (1984). Рівень продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) - малонового альдегіду (МА) аналізували за тестом тубарбітуровою кислотою Коробейникова Е.І. (1989) та дієнових кон'югатів - за УФ поглинанням гептанових і ізопропанольних спектрів Гаврилов Р.Б. (1966). Визначення активності церулоплазміну проводили за методикою Г.О.Бабенка (1968). Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмно-математичного комплексу для ЕОМ і ВМ РС Excel-7,0 на базі Windows Microsoft 1985-2005, а також програми для статистичної обробки Analys+Soft, 2007. Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили при кількості варіації за допомогою критерію Шапіро-Вілкі (Герасимов, 2007). Для перевірки гіпотези про рівність середніх величин використовували критерії Стьюдента-Фішера для нормально розподілених вибірок і критерії Уїлкоксона-Манна-Уїтні для вибірок, розподіл яких відрізняється від нормального (Лех Ю.Е., 2006).

**Результати дослідження та їх обговорення**

Аналіз отриманих результатів показав, що наростання показників ендотоксикозу та клініко-патологічний перебіг захворювання залежить від часу розвитку ГТКН у хворих.

Встановлено, що загальна закономірність тяжкості клінічного перебігу ГТКН у хворих синхронно прогресувала з часом порушення кишкового пасажу, розвитком досліджених гістопатологічних змін у стінці привідного відділу тонкої кишки, наростанням показників ендотоксикозу та поступовим падінням активності церулоплазміну в сироватці крові.

Як видно з представлених результатів досліджень у таблиці 1, залежно від часу розвитку ГТКН виявлено інтенсивне наростання показників ендогенної інтоксикації. Так через 12 годин порушення кишкового пасажу рівень показників ЛШ, П, МСМ, МА, ДК відповідно зріс до 2,79±0,03 ум.од, 0,37±0,01 ум.од, 4,97±0,26 нмоль/мл та нмоль/мл при нормі 0,70±0,007 ум.од, 0,95±0,018 ум.од, 0,27±0,01 ум.од, 3,46±0,08 нмоль/мл та 1,42±0,04 ум.од що прогресивно наростав з віддаленням часу розвитку ГТКН і на третю добу (після 72 год), відповідно становило для ЛШ-6,09±0,32 ум.од, П 13,79±0,69 ум.од, МСМ 0,75±0,04 ум.од, МА 7,72±0,34 нмоль/мл, ДК 3,58±0,16 ум.од що об'єктивно співпадало з тяжкістю клінічного перебігу захворювання.

Поряд з цим, залежно від часу розвитку ентерергії привідного відділу тонкої кишки, спостерігалось прогресивне зниження активності церулоплазміну, яка після 12 годин розвитку патології становила 23,5±1,05 ум.од. З віддаленням часу поступлення хворих з ГТКН в клініку активність достовірно знижувалась і після третьої доби розвитку патології становила 16,5±0,75 ум.од. при нормі 29,4±0,88 ум.од. (p<0,05)

**Висновок**

На основі отриманих достовірних показників можна зробити висновок, що прогресивне зниження активності церулоплазміну, який синтезується тільки гепатоцитами, залежно від рівня наростання ендотоксикозу та тяжкості клінічного перебігу захворювання, свідчить про виснаження їх функції.

**Перспективи подальших досліджень**

Планується на отриманих об'єктивних результатах дослідження розробити клінічні протоколи надання допомоги хворим із ГТКН з включенням інтенсивної антигіпоксанти-антиоксидантної терапії в комплексне хірургічне лікування, як в до- так і післяопераційному періодах.

**Література**

1. Іфтодій А.Г Особливості патогенезу гострокишкової недостатності при гострій тонкокишкової непрохідності/ А.Г. Іфтодій, В.І. Гребенюк, О.М. Коломоєць //Шпитальна хірургія.- 2011.- №1., С. 45-49.
2. Коломоєць О.М. Транслокація умовно патогенних бактерій у печінку, нирки, легені та у периферійну кров залежно від терміну

гострої тонко кишкової непрохідності / Коломоєць О.М., // Актуальні проблеми сучасної медицини -2011,- Том 11, випуск 1(33), С.66-63

3. Гусак И.В. Профилактика и лечение печеночной недостаточности у больных с абдоминальным сепсисом. /Гусак И.В. Иванова Ю.Р. // Труды Крымского университета. – 2007. - Т.143. – С. 89-92.

4. Сипливиий В.А. Оценка тяжести состояния хирургического больного / Сипливиий В.А, Дронов А.И, Конь Е.В. // – Киев «Науковий світ» 2004,-С.101.

5. Дзюбановський І.Я. Профілактика поглибленні ентеральної недостатності: та ентрогенної інтоксикації у хворих на гостру непрохідність тонкого кишечника/Дзюбановський І.Я, Поляцко К.І. //Матеріали науково-практичної конференції хірургів Тернопілля. Тернопіль. «Укрмедкнига» - 2002. С.38-48.

6.Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданти и антиоксиданты /Меньшикова Е.Б, Ланкин В.З, Зеньков Н.К.- М. //: - Слово, 2006, С 556.

7. Шапочников А.М. Органная и внутриклеточная локализации биосинтеза церулоплазмина / Шапочников А.М, Зубжицкий Ю.Н, Муха Г.В. // - Биохимия, -1968, №3, С.629-634.

8. Міміошвілі О.І. Печінкова макрогемодинаміка у хворих на розлитий гнійний перитоніт/ Міміошвілі О.І, Ярошак С.В., Український В.В// – Науковий вісник Ужгородського університету серія «Медицина». – 2003, Випуск 20. – С.177-178.

*Скрипко В.Д., Клименко Ю.А., Клименко А.О., Атаманюк О.Ю.*

**Особенности ранней диагностики формирования развития полиорганной дисфункции у больных острой тонкокишечную непроходимость**

ГВУЗ Ивано-Франковский национальный медицинский университет

**Резюме.** Исследовано и предложено критерии ранней диагностики формирования полиорганной недостаточности на основе определения показателей активности фермента церулоплазмина, как маркера функционального состояния гепатоцитов на фоне интенсификации эндотоксикоза у больных с острой тонкокишечной непроходимостью.

Проанализировано результаты исследования 202 больных с острой тонкокишечной непроходимостью. Установлено, что на фоне наростания эндогенной интоксикации в организме по показателях лейкоцитарного индекса интоксикации за Каль-Калифом, индекса интоксикации, молекул средней массы, малонового альдегида, и диеновых конъюгатов в зависимости от времени развития кишечной непроходимости через 12,24,36,48 и 72 часа, наблюдалось прогрессивное снижение фермента церулоплазмина, который синтезируется только в гепатоцитах за сет включения ионов меди в альфа-два-глобулиновую фракцию с последующим поступлением в плазму крови. Церулоплазмин является мощным антигипоксикантом одним из факторов природной защиты организма, что инактивирует свободорадикальные процессы, уничтожает биологически активные амины, как факторы эндотоксикоза, блокирует иммуннодепрессию и стимулирует эритропоз, процессы тканевого дыхания и энергосбережения, транспортируя ионы меди для синтеза дыхательных ферментов. Поэтому прогрессивное снижение его активности до 16,5 ± 0,75 ус ЕД при норме 29,4 ± 0,78 ус ЕД в плазме крови происходит задержка его синтеза, что указывает на истощение функции гепатоцитов на фоне наростания эндотоксикоза и есть реальным признаком формирования полиорганной недостаточности.

**Ключевые слова:** тонкокишечная непроходимость, эндотоксикоз, церулоплазмин, гепатоциты, показатели эндогенной интоксикации.

*V.D. Skrypko, Yu.A. Klymenko, A.O. Klymenko, O.Yu. Atamaniuk*

**Features of the Early Diagnostics of Polyorgananic Dysfunction in Patients with Acute Small Intestinal Obstruction**

SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University"

**Summary.** We have investigated and offered the criteria of early detection of the polyorgananic dysfunction on the basis of determining the activity index of ceruloplasmin enzyme

**Таблиця 1. Динаміка показників ендогенної інтоксикації та активності церулоплазміна залежно від часу розвитку гострої тонко кишкової непрохідності**

Години та кількість хворих	ЛШ ум.од	П ум.од	МСМ ум.од	МА нмоль/мл	ДК ум.од	ЦП ум.од
12 год n=24	2,79±0,03*	6,12±0,12*	0,37±0,01*	4,97±0,26*	1,96±0,07*	23,5±1,05*
24 год n=50	3,25±0,08*	7,60±0,15*	0,48±0,02*	5,13±0,10*	2,04±0,49*	22,1±0,42*
36 год n=70	4,19±0,11*	9,28±0,17*	0,55±0,013*	5,36±0,09*	2,61±0,07*	19,3±0,40*
48 год n=44	5,53±0,08*	11,78±0,22*	0,61±0,02*	6,58±0,09*	3,03±0,09*	17,5±0,30*
72 год n=14	6,09±0,32*	13,79±0,69*	0,75±0,04*	7,72±0,34*	3,58±0,16*	16,5±0,75*
Норма	0,70±0,007	0,95±0,018	0,27±0,01	3,46±0,08	1,42±0,04	29,4±0,88

Примітка: \*p<0,05- вірогідність різниці показників до норми

as the marker of the functional state of hepatocytes during the endotoxemia intensification in patients with acute small intestinal obstruction. We have analyzed the results of examinations of 202 patients with acute small intestine obstruction. We have found that the background growth of endogenous intoxication in the body measured by the Index of leukocytic intoxication of Kal-Kalyfa, intoxication index, the average molecular mass, malonic aldehyde and operation of new conjugates depending on the time of intestinal obstruction development (after 12, 24, 36, 48 and 72 hours) a progressive reduction of enzyme ceruloplasmin, which is synthesized only in the hepatocytes by the inclusion of copper ions in  $\alpha_2$  globulin fraction with subsequent admission to the plasma. Ceruloplasmin is a powerful antioxidant, one of the factors of the natural defense system, which

inactivates free radical processes, neutralizes bioactive amines as factors of endotoxemia, blocks immunosuppression and stimulates erythropoiesis, the processes of tissue respiration and energy saving, transporting copper ions for the synthesis of respiratory enzymes.

Therefore, the progressive decrease in its activity to  $16,5 \pm 0,75$  units at a rate of  $29,4 \pm 0,78$  units in plasma tends to slow its synthesis, indicating depletion of hepatocyte function due to the growth of endotoxemia and is a real sign of the formation of the polyorgan dysfunction.

**Key words:** *intestinal obstruction, endotoxemia, ceruloplasmin, hepatocytes, indicators of endogenous intoxication.*

Надійшла 25.11.2013 року.

УДК 616.24+616.37-002+616-092.9+616-08

*Федорків М.Б., Багрій М.М., Перцович В.М.*

### **Морфологічні прояви гострого панкреатит-асоційованого легеневого пошкодження в експерименті та їх корекція**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** На 42 білих щурах проведено гістологічне та електронно-мікроскопічне дослідження легеневої тканини в контрольній групі та при змодельованому гострому панкреатиті на 12, 24, 48, 72 та 96 год після його відтворення в експерименті та після медикаментозної корекції «Цитофлавіном». Встановлено, що у легенях щурів з експериментально відтвореним гострим панкреатитом розвиваються і поступово посилюються явища альтерації легеневої паренхіми: виникають мікроателектази, гіаліномембраноз, мікротромбоз судин гемомікроциркуляторного русла, в судинах легень та паренхімі з'являються скупчення нейтрофільних лейкоцитів та альвеолярних макрофагів, кількість яких збільшується в колабованих ділянках легень. Вже в перші 48 год експерименту в процесі лікування «Цитофлавіном» під час дослідження легеневої тканини у просвіті альвеол візуалізуються лише невеликі фрагменти «гіалінових мембран», відмічено домінування альвеолярних макрофагів у просвіті альвеол і зменшення поліморфноядерних лейкоцитів у стромі та просвіті альвеол. Тобто, застосування «Цитофлавіну» при медикаментозній корекції гострого панкреатиту зменшувало руйнівний вплив ендогенної інтоксикації та гіпоксії на гемомікроциркуляторне русло та морфологічну картину респіраторного відділу легень при експериментально відтвореному гострому панкреатиті.

**Ключові слова:** *гострий панкреатит, гостре панкреатит-асоційоване легеневе пошкодження, легені, «Цитофлавін».*

#### **Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Синдром гострого легеневого пошкодження (СГЛП) – це клінічний синдром неспецифічного ураження легень, зумовлений пошкодженням ендотелію активними медіаторами та дефіцитом сурфактанту, призводить до прогресуючої киснево-залежної гіпоксії, що виникає внаслідок зниження легеневого комплайнсу, блоку дифузії кисню через альвеоло-капілярну мембрану, венозно-артеріального шунтування крові; потребує респіраторної підтримки та інших методів корекції киснево-транспортної функції крові [6, 7, 8]. Це одна з найважливіших форм гострої дихальної недостатності, яка виникає на фоні важкої травми, сепсису, перитоніту, гострого панкреатиту (ГП), масивної крововтрати, аспірації та в 50-60% випадків є причиною летальності [5, 6].

СГЛП у хворих із ГП є одним із характерних ускладнень, частота якого складає 20%, а летальність в перші 7 днів досягає 60% [10]. Не дивлячись на те, що при СГЛП сьогодні застосовується весь арсенал методів інтенсивної терапії, дослідження А.Р. Крафт [2] вказують на відсутність покращення виживання пацієнтів із СГЛП протягом періоду спостереження (1980-2012 рр.).

Пусковими механізмами СГЛП є порушення мікроциркуляції, гіпоксія, активація медіаторів агресії організму в умовах порушеної авторегуляції. Основними мішенями для пошкоджуючих факторів у розвитку СГЛП є компоненти альвеоло-капілярної мембрани, легеневий інтерстицій, клітини локального імунного захисту та фактори системи гемостазу [4]. Структурні пошкодження альвеоли виникають вже через 30-60 хв. від початку ГП, а світлооптичні зміни – через 10-15 год. у вигляді повнокрів'я легневих капілярів, інтерстиційного набряку, мікрокрововиливів, лейкоцитарних інфільтратів [9].

**Метою дослідження** було встановити закономірності морфо-функціональних змін респіраторного відділу легень при експериментальному ГП та вплив на них препарату енерготропної, антигіпоксантичної та антиоксидантної дії «Цитофлавін».

#### **Матеріал і методи дослідження**

Досліди проведені за умов гострого експерименту на 42 білих статевозрілих нелінійних щурах масою 190-230 г, що утримувалися на стандартному раціоні віварію ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Тварин розподілено на три групи: I група – контрольна, в якій тваринам внутрішньоочередово (після нічного голодування) вводили 0,9% розч. NaCl; II група – дослідна, в якій тваринам моделювали ГП двома внутрішньоочередовими ін'єкціями 20% розч. L-аргініну (сумарна доза 5 г/кг, з одногодинним інтервалом) за методикою Л. Czako [3] та виводили з експерименту через 12, 24, 48, 72 та 96 год.; III група – дослідна, у якій тваринам через 5 хв. після моделювання ГП вводили «Цитофлавін» («Полісан», Російська Федерація) у дозі 0,21 мл/кг маси тіла.

Після закінчення експерименту всі тварини піддавалися евтаназії (передозуванням ефірного наркозу). Забір матеріалу (легені з нижніх часток із найбільш вираженими макроскопічними змінами та підшлункова залоза) для дослідження здійснювався у тварин в найкоротший термін (20-40 хв.) на 12, 24, 48, 72 та 96 год після введення 20% розч. L-аргініну.

Для гістологічного дослідження матеріал фіксували в 10% водному р-ні нейтрального формаліну, потім проводили через батарею спиртів і заклали в парафін за загальноприйнятою методикою. Зрізи фарбували гематоксилином і еозином, а також досліджували за методикою елективного виявлення фібрину в модифікаціях Д.Д. Зербіно та Л.Л. Лукасевич (1984) [1]. Усі зрізи вивчалися за допомогою мікроскопу з біокулярною насадкою та електричним освітленням.

Для електронномікроскопічного дослідження легені фіксували