

УДК 617.55-001-089.8-06:616.45-001.1/.3]-092.9
DOI: 10.24061/1727-0847.17.2.2018.6

В.О. Крилюк, В.К. Гродецький*, С.О. Сокольник, О.В. Федосєєва, Г.Ю. Цимбалюк*****
*Державний заклад «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України»; *ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет"; **Черкаська медична академія; ***ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"*

ОПЕРАЦІЙНИЙ СТРЕС ТА ЙОГО ВПЛИВ НА СИСТЕМНІ ЗМІНИ ПРИ ПОЄДНАНІЙ ТРАВМІ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. Резюме. У роботі вивчено вплив операційного стресу на ферментативну ланку антиоксидантного захисту в тканині нирок, печінки, легень та м'язів при моделі поєднаної травми органів черевної порожнини, ускладненою масивною кровотечею та ішемічно-реперфузійним синдромом кінцівки. Вивчали зміни показників супероксиддесмутази та каталази. Внаслідок експериментального дослідження доведено, що застосування біологічних гемостатиків значно скорочувало час хірургічного втручання. Можна зробити висновок, що біологічні гемостатики потенційно можуть розглядатися як засоби тимчасової зупинки кровотечі з ран паренхіматозних органів черевної порожнини при застосуванні тактики Damage control.

Ключові слова: поєднана травма; перекисне окислення ліпідів; Damage control; експеримент; хітозан.

Поєднана травма в цілому та органів черевної порожнини зокрема протягом останніх років залишається актуальною проблемою хірургії пошкоджень. Це зумовлено декількома факторами: стабільно висока кількість постраждалих, внаслідок дорожньо-транспортних пригод, виробничих травм, локальних воєнних конфліктів та терористичних актів; зміна характеру травм від цивільних до бойових, особливо мінно-вибухових [6,10]. Вищевказані травми в більшості випадків є тяжкими або вкрай тяжкими, супроводжуються масивною зовнішньою та внутрішньою кровотечею, що є причиною розвитку гіповолемічного шоку [2, 8]. Додатковим травмуючим фактором у цієї категорії постраждалих є наявність ішемічно-реперфузійного синдрому, як наслідок використання кровоспинних джгутів [3, 4]. Беззаперечним є факт ефективності використання кровоспинних джгутів на догоспітальному етапі, про що засвідчують численні наукові роботи. Водночас наслідки їх використання добре вивчено тільки при монотравмах, в основному це травма кінцівок із зовнішньою кровотечею [6,12]. Наукові дослідження, що описують вплив ішемічно-реперфузійного синдрому кінцівки при поєднаних травмах, мають поодинокий характер.

Іншою проблемою у хірургії пошкоджень є вибір правильної тактики хірургічного лікування у постраждалих з тяжкою поєднаною травмою органів черевної порожнини [11, 12,]. Беззаперечно, що найбільш оптимальним та ефективним вибором у таких постраждалих є Damage control, який добре вивчений науковцями [1, 9]. Його важливим етапом є швидка, тимчасова зупинка внутрішньої кровотечі та подальша стабілізація стану травмованого. Як правило, методом тимчасової зупинки кровотечі є тампонування рани марлевими тампонами [2, 5, 8]. Однак останнім часом розроблена значна кількість гемостатичних засобів хімічного та біологічного походження, які в основному використовуються та довели свою ефективність при зовнішніх масивних кровотечах (вузлові кровотечі) [7, 10]. На нашу думку, зважаючи на безпечність останніх генерацій біологічних гемостатичних засобів, їх ефективність та швидкість зупинки кровотечі варто розглянути можливість їх використання на першому етапі при застосуванні тактики Damage control. Зважаючи на аналіз літературних даних, найбільш безпечним біологічним гемостатиком є хітозан.

Мета дослідження: вивчити можливість використання біологічного гемостатичного засобу

для зупинки кровотечі з паренхіматозних органів черевної порожнини при використанні хірургічного методу Damage control.

Матеріал та методи. У статевозрілих самців білих щурів, лінії Вістар, середньою масою від 180 до 200 г, змодельовано поєднану травму органів черевної порожнини, що ускладнена масивною крововтратою та ішемічно-реперфузійним синдромом кінцівки: після проведення наркозу тіопенталом натрію (40мг/кг) тварині наносили дозований удар у ділянку черевної порожнини за допомогою спеціального пристрою, конструкція пристрою дає можливість моделювати забої та гематоми внутрішніх органів без розривів, що дає змогу точно розрахувати об'єм кровотечі; для моделювання поєднаної травми виконували удар спеціальним пристроєм в область стегнової кістки з метою формування її перелому; крововтрата досягала шляхом виконання операційного доступу і пересікання стегнових судин, після чого здійснювали забір від 20 до 22% об'єму циркулюючої крові тварини протягом 1 хвилини (гостра крововтрата); після моделювання гострої крововтрати у піддослідних тварин виконували лапаротомію та лезом скальпеля наносили рану розміром 1,5 – 2 см., в одній з доль печінки.

Піддослідні тварини розподілені на 3 групи дослідження (ГД): ГД - 1 (n=15) – кровотечу з рани печінки зупиняли шляхом накладання П - подібних швів; ГД - 2 (n=15) – кровотечу з рани печінки тампонували біологічним гемостатичним засобом – хітозаном (торгівельна назва «Ревул», Юрія-Фарм). Отримані дані порівнювалися з контрольною групою (КГ) (n=10) – тварин вводили тільки в наркоз. Контрольною точкою дослідження була перша доба після моделювання травми.

З метою визначення операційного стресу ми вивчали ферментативну ланку антиоксидантного захисту, а саме рівень каталази та супероксиддесмутази. Активність каталази (КАТ) (КФ 1.11.1.6) визначали за швидкістю утилізації перекису водню (H₂O₂) з використанням FOX-реактиву. Визначення активності супероксиддесмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1.) проводили методом, запропонованим В.А. Костюком. Усі дослідження проводились у Центральній дослідній лабораторії ТДМУ імені І.Я.Горбачевського. Для дослідження показників у всіх піддослідних тварин забирали такі тканини – нижня доля правої легені, частка печінки, де наносили поранення, литковий м'яз нижче накладання джгута та праву нирку.

Під час роботи з лабораторними тваринами

дотримувались міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами відповідно до правил “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою” (European Convention, 1984); методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України про “Доклінічні дослідження лікарських засобів”. Евтаназію щурів протягом усього експерименту проводили шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього наркозу тіопенталом натрію (40мг/кг).

Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми STATISTICA 8.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Тривалість хірургічного втручання (лапаротомія, ушивання рани печінки та зашивання лапаротомної рани) в ГД-1 становила 19,8±1,2хв., в ГД -2 – 12,5±0,5хв. (p<0,001).

У ГД-1 у 8 піддослідних тварин при зашиванні рани печінки виникали технічні труднощі, пов'язані з прорізанням швів. Причиною цього були забої тканин, викликані тупою травмою.

У ГД-2 у всіх випадках тампонування рани печінки хітозаном було успішним. Під час тампонування хітозан легко просочувався кров'ю та формував однорідний згусток желеподібної форми, який при необхідності легко видалявся з рани. При цьому тактильно зростання температури тканин не спостерігалось. У накладанні додаткових швів для фіксації хітозана в рані потреби не було.

Як в ГД-1 до кінця першої доби загинуло 4 тварини (26,6%), в ГД-2 до кінця першої доби загинула 1 тварина (6,6%). На секції у тварин ГД-1 та ГД-2 відновлення кровотечі не було.

Дані щодо рівня каталази та супероксиддесмутази у групах дослідження наведено в таблиці.

Так, рівень каталази в ГД-1 в тканинах печінки становив 0,57±0,02мкмоль/кг, що в 3 рази (p<0,001) перевищували дані у КГ, у тканинах нирки перевищував у 3,3 рази (p<0,001), в тканинах легень у 1,2 рази (p<0,001) та тканинах м'язів у 1,8 рази (p<0,001).

У ГД-2 рівень каталази також зростав у всіх досліджених тканинах. Усі показники достовірно відрізнялись від таких у КГ. По відношенню до показників у КГ у тканинах печінки показник зріс у 2,3 рази (p<0,001), у тканинах нирки у 1,8 рази (p<0,01), у тканинах легень у 1,1 рази (p<0,05) та у тканинах м'язів у 1,7 рази (p<0,001). По відношенню до ГД-1 у ГД-2 рівень каталази був достовірно меншим (p<0,001) у всіх досліджуваних тканинах.

Рівень показника каталази та супероксиддисмутази у групах дослідження

Показник	ГД	Тканини			
		печінка	нирка	легені	м'яз
Каталаза, мкмоль/кг	КГ	0,19±0,004	0,22±0,04	0,88±0,006	1,26±0,005
	ГД-1	0,57±0,02	0,73±0,02	1,06±0,024	2,22±0,017
	ГД-2	0,43±0,03	0,39±0,05	0,91±0,012	2,18±0,028
СОД, пит.од./мг	КГ	0,39±0,004	0,43±0,1	0,93±0,01	0,25±0,005
	ГД-1	0,64±0,03	0,89±0,04	1,93±0,014	0,82±0,037
	ГД-2	0,44±0,08#	0,61±0,05*	1,24±0,019*	0,55±0,024*

Рівень СОД в ГД-1 в тканинах печінки становив $0,64 \pm 0,03$ пит.од./мг, що було в 1,6 раза ($p < 0,001$) більше, ніж у КГ, в тканинах нирки $0,89 \pm 0,04$ пит.од./мг – у 2,1 раза ($p < 0,001$), у тканинах легень $1,93 \pm 0,014$ – у 2,1 раза ($p < 0,001$) та тканинах м'язів $0,82 \pm 0,037$ – у 3,3 раза ($p < 0,001$).

У ГД-2 рівень СОД аналогічно як і у ГД-1 зростав у всіх досліджених тканинах. По відношенню до показників в КГ у тканинах печінки показник зріс у 1,1 раза ($p < 0,01$), у тканинах нирки у 1,4 раза ($p < 0,001$), у тканинах легень у 1,3 раза ($p < 0,001$) та у тканинах м'язів у 2,2 раза ($p < 0,001$). По відношенню до ГД-1 у ГД-2 рівень каталази був достовірно меншим ($p < 0,001$) у всіх досліджуваних тканинах.

Таким чином, тампонування рани печінки хітозаном було швидким та дієвим засобом тимчасової зупинки кровотечі. Використання цього засобу дало можливість скоротити тривалість хірургічного втручання з 19,8 до 12,5хв (на 36,8%). Слід зазначити, що біологічний гемостатики був ефективним у всіх випадках його використання.

За рахунок зменшення тривалості хірургічного втручання, як показали дослідження, вдалося зменшити оксидний стрес у піддослідних тварин. Відомо, що у патогенезі поєднаної травми органів черевної порожнини важливу роль відіграє утворення активних форм кисню і, як наслідок, значне підвищення активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту у відповідь на хірургічне втручання.

Відхилення, що визначені у тканині легень, печінки, нирок та м'язів у ГД-1 є свідченням глибини їх ураження та дисфункції, що є сприятливим чинником подальшого розвитку пускових механізмів розвитку системної відповіді організму на запалення і поліорганної недостатності. На ві-

дміну у ГД-2 бурхливого розвитку системної відповіді вдалося уникнути.

Зважаючи на отримані дані, можна вважати, що ішемічно-реперфузійний синдром є стимулюючим фактором у розвитку системних змін, хоч це твердження потребує подальшого доведення. Також важливим є подальше перспективне вивчення цієї теми з точки зору таких питань: який вплив має хітозан на тканини печінки при тривалій дії (більше 2 діб) та який ефект має додаткове введення інфузійних розчинів як засіб лікування гіповолемічного шоку.

Висновки. 1. Використання гемостатичних засобів на основі хітозану (Ревул, Юрія-Фарм) в експерименті дало змогу скоротити час хірургічного втручання на 36,8% (з $19,8 \pm 1,2$ хв. до $12,5 \pm 0,5$ хв). 2. Традиційний метод гемостазу з рани печінки призводить до значної активації системи перекисного окислення ліпідів, зокрема рівнів каталази та СОД, що засвідчує про початок системних змін в організмі протягом першої доби після травматичного періоду. 3. Дане дослідження дає змогу розглянути можливість використання гемостатичних засобів на основі хітозану (Ревул, Юрія-Фарм) бригадами ЕМД, службою безпеки з надзвичайних ситуацій, службою безпеки на дорозі.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані дані, перспективним напрямком є вивчення відділених результатів застосування біологічних гемостатиків при зупинці кровотечі з паренхіматозних органів черевної порожнини. Потребують уточнення патоморфологічні зміни у внутрішніх органах. Уточнення вищевказаних моментів дасть змогу удосконалити тактику "Damage control" у постраждалих з травмою органів черевної порожнини.

Список використаної літератури

1. *Postoperative neuromuscular blocker use is associated with higher primary fascial closure rates after damage control laparotomy* / C. Abouassaly, W. Dutton, V. Zaydfudim [et al.] // *J. Trauma*. – 2010. – № 8: – P. 557–561.
2. *Experience with vacuum-pack temporary abdominal wound closure in 258 trauma and general and vascular*

- surgical patients / D.E.Barker, J.M.Green, R.A.Maxwell [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* –2007. – № 8. – P. 784–792.
3. Barnard A.R. *The classification and principles of management of wounds in trauma* / A.R. Barnard, Allison K. // *Trauma.* – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 163-176.
4. Boonkong W. *Rapidly stopping hemorrhage by enhancing blood clotting at an opened wound using chitosan/polylactic acid polycaprolactone wound dressing device* / W. Boonkong, A. Petsom, N. Thongchul // *J. Mater Sci Mater Med.* – 2013. – Vol. 24, № 6 – P. 1581-93.
5. *Management of the open abdomen: from initial operation to definitive closure* / A. Campbell, M. Chang, T. Fabian [et al.] // *Am Surg.* – 2009. – №8. – P. S1–S2.
6. Chen X.K. *Treatment of tourniquet-induced ischemia reperfusion injury with muscle progenitor cells* / X.K. Chen, C.R. Rathbone, T.J. Walters // *J Surg Res.* – 2011– № 170. – 65 p.
7. Clay J.G. *Comparative testing of new hemostatic agents in a swine model of extremity arterial and venous hemorrhage* / J.G. Clay, J.K. Grayson, D. Zierold // *Mil Med.* – 2010 – Vol.175, №4 – P. 280-284.
8. *Open abdominal management after damage-control laparotomy for trauma: a prospective observational American association for the surgery of trauma multicenter study* / J.J. Dubose, T.M. Scalea, J.B. Holcomb [et al.] // *Trauma Acute Care Surg.* – 2013 – № 8 – P. 113–120.
9. Fullen W. *Prophylactic antibiotics in penetrating wounds of the abdomen* / W. Fullen, J. Hunt, W. Altemeier // *J. Trauma.* – 1972. – № 8. – P. 282-289.
10. Gebhard F. *Polytrauma-pathophysiology and management principles. Langenbecks* / F. Gebhard, M. Huber-Lang // *Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 393, № 6 – P. 825-831.
11. *Prophylactic antibiotic use in penetrating abdominal trauma: An Eastern association for the surgery of trauma practice management guideline* / S.R. Goldberg, R.J. Anand, J.J. Como [et al.] // *Trauma Acute Care Surg.* – 2012. – № 8. – P. 321–S32.
12. *Duchesne Chasing 100%: the use of hypertonic saline to improve early, primary fascial closure after damage control laparotomy* / J.A. Harvin, M.M. Mims [et al.] // *Trauma Acute Care Surg.* – 2013. – № 8. – P. 426–430.

References

1. Abouassaly CT, Dutton WD, Zaydfudim V, Dossett LA, Nunez TC, Fleming SB, et al. *Postoperative neuromuscular blocker use is associated with higher primary fascial closure rates after damage control laparotomy.* *J Trauma.* 2010 Sep;69(3):557-61. doi: 10.1097/TA.0b013e3181e77ca4.
2. Barker DE, Green JM, Maxwell RA, Smith PW, Mejia VA, Dart BW, et al. *Experience with vacuum-pack temporary abdominal wound closure in 258 trauma and general and vascular surgical patients.* *J Am Coll Surg.* 2007 May;204(5):784-92; discussion 792-3. Epub 2007 Mar 26.
3. Barnard AR, Allison K. *The classification and principles of management of wounds in trauma.* *Trauma.* 2009;11(3):163-76.
4. Boonkong W, Petsom A, Thongchul N. *Rapidly stopping hemorrhage by enhancing blood clotting at an opened wound using chitosan/polylactic acid/polycaprolactone wound dressing device.* *J Mater Sci Mater Med.* 2013 Jun;24(6):1581-93. doi: 10.1007/s10856-013-4864-y. Epub 2013 Apr 24.
5. *Open Abdomen Advisory Panel, Campbell A, Chang M, Fabian T, Franz M, Kaplan M, et al. Management of the open abdomen: from initial operation to definitive closure.* *Am Surg.* 2009 Nov;75(11 Suppl):S1-22.
6. Chen XK, Rathbone CR, Walters TJ. *Treatment of tourniquet-induced ischemia reperfusion injury with muscle progenitor cells.* *J Surg Res.* 2011 Sep;170(1):e65-73. doi: 10.1016/j.jss.2011.05.061. Epub 2011 Jun 25.
7. Clay JG, Grayson JK, Zierold D. *Comparative testing of new hemostatic agents in a swine model of extremity arterial and venous hemorrhage.* *Mil Med.* 2010 Apr;175(4):280-4.
8. Dubose JJ, Scalea TM, Holcomb JB, Shrestha B, Okoye O, Inaba K, et al. *Open abdominal management after damage-control laparotomy for trauma: a prospective observational American Association for the Surgery of Trauma multicenter study.* *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Jan;74(1):113-20; discussion 1120-2. doi: 10.1097/TA.0b013e31827891ce.
9. Fullen W, Hunt J, Altemeier W. *Prophylactic antibiotics in penetrating wounds of the abdomen.* *J Trauma.* 1972;8:282-9.
10. Gebhard F, Huber-Lang M. *Polytrauma-pathophysiology and management principles. Langenbecks Arch Surg.* 2008 Nov;393(6):825-31. doi: 10.1007/s00423-008-0334-2. Epub 2008 Apr 23.
11. Goldberg SR, Anand RJ, Como JJ, Dechert T, Dente C, Luchette FA, et al. *Prophylactic antibiotic use in*

penetrating abdominal trauma: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. J Trauma Acute Care Surg. 2012 Nov;73(5 Suppl 4):S321-5. doi: 10.1097/TA.0b013e3182701902

OPERATION STRESS AND ITS INFLUENCE ON THE SYSTEMIC CHANGES IN CASE OF ASSOCIATED ABDOMINAL TRAUMA (EXPERIMENTAL RESEARCH)

Abstract. The aim of the research was to study the possibility of using a hemostatic biological agent to stop bleeding from the parenchymal organs of the abdominal cavity using the surgical method of Damage control. The experiment was performed on laboratory rats that were divided into three groups: the control group, the group where, after injury, the liver wound was sutured with standard sutures and the group where the wound was plastered with a biological hemostatic agent. In order to determine the operational stress, enzymatic link of antioxidant protection - the level of catalase and superoxide dismutase was determined. To study the indices in all experimental animals, the following tissues were taken: the lower lobe of the right lung, the wounded liver lobe, the gastrocnemius muscle below the harness and the right kidney. The control points of the study were 1, 3 and 7 days after injury. While working with experimental animals, all the ethical norms established by international rules were kept to. The effect of operational stress on the enzymatic component of antioxidant protection in the tissues of the kidneys, liver, lungs and muscles was examined in the study of the associated trauma of the abdominal cavity complicated by massive bleeding and ischemic-reperfusion syndrome of the extremity. The changes in the indices of superoxide dismutase and catalase were studied. The following result was obtained: tamponing the liver wound with chitosan was a quick and effective means of temporary arrest of bleeding. At the same time, the duration of the operation was reduced from 19.8 to 12.5 minutes (by 36.8%) ($p < 0.05$). In addition, the level of catalase and superoxide dismutase was significantly lower in the group where chitosan of the liver injury was used in comparison with the experimental group where standard stitches were applied. The deviations, which are determined in the lung, liver, kidney and muscle tissues in RG-1 are evidence of the depth of their lesion and dysfunction; it is a favorable factor for the further development of the triggering mechanisms of the body systemic response to inflammation and multiple organ failure. In contrast to the RG-2 rapid development of the systemic response was avoided. Ischemic-reperfusion syndrome is a stimulating factor in the development of systemic changes, although this statement requires further evidence. Further prospective study of this issue seems to be important in terms of the following questions: what effect is produced by chitosan on the liver tissue with prolonged exposure (more than 2 days) and what effect does additional injection of infusion solutions produce as an agent for the treatment of hypovolemic shock.

Key words: combined injury, peroxide lipid oxidation, Damage control, experiment, chitosan.

ОПЕРАЦИОННЫЙ СТРЕСС И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СИСТЕМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. В работе изучено влияние операционного стресса на ферментативное звено антиоксидантной защиты в ткани почек, печени, легких и мышц при моделировании сочетанной травмы органов брюшной полости, осложненной массивным кровотечением и ишемично-реперфузионным синдромом конечности. Изучали изменения показателей супероксиддесмутазы и каталазы. В результате экспериментального исследования доказано, что применение биологических гемостатиков значительно сокращает время хирургического вмешательства, как следствие уменьшения проявления системных изменений. Можно сделать вывод, что биологические гемостатики могут рассматриваться как средства временной остановки кровотечения из ран паренхиматозных органов брюшной полости при применении тактики Damage control.

Ключевые слова: сочетанная травма; перекисное окисление липидов; Damage control; эксперимент; хитозан.

Відомості про авторів:

Крилюк Віталій Омелянович – д.м.н., завідувач відділом підготовки інструкторів Державного закладу “Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України”, vo.krylyuk@gmail.com;

Гродецький Валентин Корнелійович – доцент кафедри хірургії №2 БДМУ;

Сокольник Сергій Олександрович – доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії та отоларингології, ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, Чернівці.

Федосєєва Ольга Вікторівна – лікар хірург, Черкаська медична академія;

Цимбалюк Галина Юрївна – лікар з медицини невідкладних станів, керівник центру симуляційної

медицини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Information about authors:

Krylyuk Vitaliy Omelyanovich – MD, PhD, Head of the training department of the GO “Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency and Disaster Medicine Ministry of Health of Ukraine”;

Grodetskyi Valentin Kornelievich – PhD in surgery, Associate professor, Department of general surgery and Urology Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Sokolnyk Serhii O. – doctor of medical sciences, Professor of the department of Pediatric Surgery and Otolaryngology, HSE of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi.

Fedoseeva Olga Viktorovna – otolaryngologist of Cherkassy Medical Academy;

Tsybaliuk Galina Yuryivna – doctor of emergency medicine, head of the simulation center of the Ternopil state medical university named after I.Ya.Gorbachevsky.

Надійшла 01.03.2018 р.

Рецензент – проф. Гринчук Ф.В. (Чернівці)