

УДК 616.37-002,4:615,9,034,8-089,5-036,8]-092,9

© Ю. І. СУШКО, О. В. ОЛІЙНИК

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Порівняльна ефективність перитонеального діалізу та ентеральної оксигенотерапії в лікуванні експериментального панкреонекрозу

YU. I. SUSHKO, O. V. OLIYNYK

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

COMPARATIVE EFFICIENCY OF THE PERITONEAL DIALYSIS AND UNREMITTING INTESTINAL OXYGENATION IN TREATMENT OF EXPERIMENTAL PANCREATONECROSIS

Дана стаття присвячена вивченню порівняльної ефективності перитонеального діалізу та ентеральної оксигенотерапії в лікуванні експериментального панкреонекрозу в щурів. Встановлено, що використання ентеральної оксигенотерапії в комплексному лікуванні панкреонекрозу призводить до позитивних змін у стані хворих щурів, проте дещо менш виражених, ніж при застосуванні перитонеального діалізу.

This article is dedicated to reviewing of comparative efficiency of the peritoneal dialysis and unremitting intestinal oxygenation in treatment of experimental pancreatonecrosis of rats. It was determined, that the usage of unremitting intestinal oxygenation in complex treatment of pancreatonecrosis leads to positive changes in general condition of rats, but feebler marked than during usage of peritoneal dialysis.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Проблема лікування гострого панкреонекрозу залишається актуальною, перш за все з огляду на те, що гострий панкреатит як одне з найпоширеніших захворювань призводить до розвитку тяжких ускладнень, у тому числі сепсису і поліорганної недостатності [1]. Розповсюдженість цієї патології в ургентній патології органів черевної порожнини складає 5–10 %, а летальність (від 20 до 70 %) засвідчує високу медичну і соціальну значимість проблеми [2]. Незважаючи на досить велику кількість методів лікування гострого панкреонекрозу, можна стверджувати, що їх ефективність є недостатньою. Саме це й визначає значну увагу до проблем лікування гострого панкреонекрозу та розробки нових методів його лікування [3].

Важливою ланкою розвитку панкреонекрозу є синдром транслокації. Одним із головних його чинників є розвиток гіпоксії печінки та кишечника. Для корекції останньої, на нашу думку, є доцільним застосування методу ентеральної оксигенації. Існує дві точки зору щодо кількісного складу сумішей для ентерального введення. С. Gebhardt (1984) та К. Н. Конторщикова (1995) [2] використовували для корекції патології печінки кисневі коктейлі. Вони

вважали, що концентрація кисню в сумішах не повинна перевищувати 50 %.

С. І. Воротінцев (2003) [5] та В. В. Гнатів (2006) [4] використовували ентеральну оксигенацію 100 % киснем, який тривало, протягом кількох діб, подавався через спеціальний катетер під час комплексного лікування гострих перитонітів. В. В. Гнатів стверджує, що подача кисню в шлунок зі швидкістю $0,1 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1}$ попереджує розвиток токсичних ефектів кисню, а С. І. Воротінцев рекомендує використовувати спеціальну формулу, за якою можна вираховувати кількість кисню для оксигенотерапії залежно від градієнта сатурації крові.

Ми пропонуємо використовувати для ентеральної оксигенотерапії газову суміш із 40 % кисню, 5 % вуглекислого газу та 55 % повітря, яку вводимо зі швидкістю, що вираховуємо за модифікованою для щурів формулою С. І. Воротінцева, 2003:

$$\text{Flow O}_2 = 0,036 \text{ DSvO}_2 + 0,078,$$

де Flow O_2 – об'єм кисню ($\text{см}^3/30 \text{ хв}$);

DSvO_2 – градієнт сатурації порівняно з нормоксією (%).

Метою даного дослідження було вивчення порівняльної ефективності перитонеального діалізу та двох варіантів безперервної кишкової оксигенації (за

В. В. Гнатівим та запропонованим нами) в комплексному лікуванні експериментального панкреонекрозу в щурів. Для порівняння ефективності ентеральної оксигенотерапії як еталон вирішено взяти результати, отримані після проведення щурам на фоні експериментального панкреонекрозу перитонеального діалізу.

Мета роботи: вивчення порівняльної ефективності перитонеального діалізу та безперервної кишкової оксигенації в комплексному лікуванні експериментального панкреонекрозу в щурів.

Матеріали і методи. У 30 білих щурів викликали експериментальний панкреонекроз згідно з методикою Г. В. Владимірова [1986] шляхом локального заморожування обох поверхонь підшлункової залози хлоретиллом протягом 10 с [6]. В умовах гіопенталнатрієвого знеболювання тваринам проведено серединну лапаротомію з метою отримання оперативного доступу до підшлункової залози. Контрольним тваринам проводили ідентичну лапаротомію. Рану зашивали пошарово. Через 12 год після ініціації захворювання тваринам вводили підшкірно сандостатин у дозі 2,0 мкг/кг та внутрішньом'язово – тіенам у дозі 10 мг/кг (www.apteka.ua/article) згідно з рекомендаціями протоколу терапії панкреонекрозу [1].

Через 24 год після ініціації захворювання 10 тваринам проводили безперервну ентеральну оксигенацію за методикою В. В. Гнатіва 100 % киснем, який подавали в шлунок зі швидкістю 0,1 мл·кг⁻¹·год⁻¹ [4], 10 – проводили безперервну ентеральну оксигенацію за запропонованою нами методикою, при якій використовували суміш з 40 % кисню, 5 % вуглекислого газу та 55 % повітря, яку вводили зі швидкістю, що вираховували за модифікованою для щурів формулою С. І. Воротінцева, 2003. 10 тваринам у комплексну терапію включали перитонеальний діаліз (розчином CAPD 2) за методикою К. Н. Сазонова [7]. 10 тварин залишалися нелікованими. Також обстежено 10 здорових тварин.

Досліджували концентрацію імуноглобулінів класів А, М, G за методом радіальної імунодифузії за G. Mancini та співавт. [8]. Циркуючі імунні комплекси визначали методом преципітації в 3,75 % розчині поліетиленгліколю з наступним фотометричним визначенням щільності преципітату за методикою Ю. А. Гриневича [9]. Про стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту судили за вмістом малонового діальдегіду (МДА) [10], дієнових кон'югатів [11], рівнем церулоплазміну (ЦП) в сироватці крові [12], супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах [13] та активності каталази (КТ) [14]. Активність аспартат- та алані-

намінотрансфераз (АлАТ та АсАТ), амілази, концентрацію загального білірубіну визначали на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі "Humalyzer 2000" за загальноприйнятими методиками, які використовуються при роботі з приладом.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою пакета програм STATISTIKA [15].

Такий експеримент, на нашу думку, відповідає вимогам Закону України № 3447-І від 21.02.06 р. "Про захист тварин від жорстокого поводження."

Результати досліджень та їх обговорення.

Розвиток панкреонекрозу у тварин супроводжувався достовірним погіршенням більшості досліджуваних показників біохімічного аналізу крові, а саме: маркера вираження панкреатиту – амілази, маркерів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, індикаторів запалення – імуноглобулінів та інших біологічно активних субстанцій (табл. 1). Зокрема, рівень амілази зростав у 1,55 раза (P<0,001), білірубіну – в 2,6 раза (P<0,001), імуноглобуліну М – в 1,8 раза (P<0,001), імуноглобуліну G – в 3,1 раза (P<0,001). Очевидно, що розвиток панкреонекрозу неможливий без виникнення реактивних порушень функціонального стану печінки, свідченням останнього є ріст білірубіну та трансаміназ. Показники, що характеризують рівень ендогенної інтоксикації, – церулоплазмін та циркулюючі імунні комплекси збільшувалися, відповідно, в 1,4 (P<0,001) та 4,5 (P<0,001) раза.

Зростання перекисного окиснення ліпідів супроводжувалось компенсаторним зростанням активності системи антиоксидантного захисту, а саме: каталази, пероксидази та супероксиддисмутази, відповідно, в 1,8 (P<0,001), 2,3 (P<0,001) та 3,7 (P<0,001) раза.

Лікування тварин трьома методами: ентеральною оксигенотерапією за методикою В. В. Гнатіва, оксигенотерапією за запропонованим нами способом та перитонеальним діалізом приводило до певної нормалізації більшості досліджуваних показників. Зокрема, рівень амілази зменшувався в 1,48 раза (P<0,001) (традиційне лікування з використанням перитонеального діалізу), 1,39 раза (методика В. В. Гнатіва) та 1,4 раза (P<0,001) (запропонований нами вид оксигенотерапії).

Рівень білірубіну зменшувався, відповідно, в 7,1 (P<0,001), 1,39 та 1,39 раза.

Усі види лікування зменшували активність ПОЛ, запропонований нами метод навіть більшою мірою. Відповідно, відбувалось зменшення активності антиоксидантної системи захисту, зокрема рівні каталази, пероксидази та супероксиддисмутази зменшу-

Таблиця 1. Показники біохімічного аналізу крові у щурів з експериментальним панкреонекрозом на фоні лікування

Показник	Інтактні	Панкреатит	Панкреатит, ентеральна оксигенотерапія за методикою В. В. Гнатіва	Панкреатит, ентеральна оксигенотерапія за запропонованою методикою	Панкреатит, перитонеальний діаліз
ЦК, ум.од.	51,85±1,26	234,1±24,9 *	76,4±6,2 * **	78,5±6,9 * **	81,8±2,5 * **
EI, %	38,6±0,6	74,2±0,3 *	40,1±1,88 **	38,44±1,87 **	24,75±1,45 * **
СОД, ум.од./мг	0,111±0,004	0,410±0,008 *	0,295±0,032 *	0,292±0,031 * **	0,297±0,03 *
Ig A, г/л	0,206±0,002	1,013±0,034 *	0,38±0,001* **	0,320±0,001 * **	0,265±0,006 **
Ig M, г/л	0,313±0,023	0,594±0,052 *	0,49±0,061 *	0,481±0,056 *	0,466±0,041 *
Ig G, г/л	1,963± 0,003	6,182±0,455 *	3,113±0,145 * **	3,061±0,112* **	4,091±0,161 * **
Амілаза, од/л	998,2±9,6	1582±13,4 *	1138±39,4	1130,0±38,7 **	1068,1±77,1 **
Загальний білірубін, мкмоль/л	2,71±0,16	7,1±0,2 *	5,1±0,1 *	5,1±0,1 *	1,0±0,1 * **
АсАТ, од/л	148, 2±6,2	342,1±60,1 *	299,1±32,1 *	298,5±31,1 *	173,8±6,9 **
АлАТ, од/л	84,06±4,97	300,1±10,2 *	164,8±14 * **	161,9±13,3 * **	92,12±2,43 **
Церулоплазмін, мг/л	7,53±0,22	10,88±0,19 *	7,78±0,40	7,77±0,35	3,24±0,17 * **
Каталаза, мкат/л	0,127±0,022	0,224±0,038 *	0,130±0,22 **	0,102±0,018 **	0,161±0,28
ПАК, мкмоль/(хв·л)	149,2±4,1	342,1±16,3 *	239,1±26,4 * **	238,3±11,4 * **	239,8±28,2 * **
МДА, мкмоль/л	2,63±0,05	4,98±0,42 *	3,12±0,30 **	3,05±0,30 **	2,32±0,20 **
ДК, мкмоль/л	4,48±0,11	13,91±0,21 *	7,23±0,89 * **	6,16±0,57 **	7,88±3,56 * **

Примітка. * – P<0,001 відносно інтактних тварин, ** – P<0,001 відносно нелікованих тварин.

вались, відповідно, в 1,4 (P<0,001); 1,4 (P<0,001); 1,38 раза на фоні традиційної терапії; в 1,7 (P<0,001); 1,43 (P<0,001); 1,39 раза на фоні терапії за В. В. Гнатівим та в 2,2 (P<0,001); 1,44 (P<0,001); 1,4 раза (P<0,001) на фоні запропованої.

Проведені дослідження вказують на значні порушення гомеостазу в щурів з експериментальним панкреонекрозом. Гіпоксія і запальний процес сприяють посиленню процесів ПОЛ, зокрема надлишковому накопиченню недоокиснених продуктів, що мають токсичний вплив на клітинні мембрани. [10]. При дослідженні рівня СОД в еритроцитах було встановлено, що у хворих щурів він був однозначно збільшений у 3,7 раза порівняно з контролем. Збільшення СОД в обстежуваних щурів, очевидно, зумовлено інгібуванням ферменту зі сторони перекисів вільних радикалів, що вивільняються в кров внаслідок вищезазначених ланок патогенезу панкреонекрозу. Важливим, на нашу думку, є факт, що в еритроцитах СОД гальмує процес окиснення гемоглобіну в метгемоглобін і таким чином попереджує розвиток інактиваційної гемічної гіпоксії.

При дослідженні активності каталази виявлено достовірне підвищення її порівняно з контролем. Це свідчить, що даний фермент знаходиться у стані підвищеної готовності, зумовленої інтенсивною активністю процесів ліпопероксидації. Для характеристики позаклітинної системи антиоксидантного захисту визначали в сироватці вміст ферменту це-

рулоплазміну (ЦП) – металопротеїну з вмістом атома міді [12]. ЦП поряд із цілим рядом інших функцій виконує роль основного антиоксиданта крові. ЦП, як ферментативний антиоксидант, інактивує вільні радикали, особливо ті, що містяться в міжклітинній рідині, а отже, недоступні для СОД та каталази [13, 14]. Виявлено закономірність у динаміці коливання кількості ЦП у сироватці крові та активності СОД. Значний ріст ЦП відмічено у нелікованих щурів: 10,88 мг/л, що перевищує показники інтактних тварин у 1,44 раза (P<0,001). Підвищений рівень ЦП відповідає зростанню показника МДА і вказує на високий адаптаційний вплив позаклітинної ланки АОСЗ на активацію процесів ПОЛ. Після лікування виявлено зменшення активності ЦП та каталази у сироватці крові. Проте навіть після лікування ці показники залишалися достовірно вищими порівняно з інтактними тваринами. Підвищений рівень ЦП відповідає зростанню показника МДА і вказує на високий адаптаційний вплив позаклітинної ланки АОСЗ на активацію процесів ПОЛ [16, 17].

Концентрація IgM була більшою від такої в інтактних тварин в 1,9 раза (P<0,001). Відомо, що імунна відповідь організму розпочинається із синтезу цього класу імуноглобулінів. Вони синтезуються швидко. Але імунологічна пам'ять у клітин, які їх синтезують, або відсутня, або зберігається короткотривало. Період розпаду цього імуноглобуліну – 5 діб [8].

Після синтезу IgM настає більш високий стан імунної відповіді – утворення IgG. Ми спостерігали достовірно, в середньому в 3,14 раза ($P < 0,001$), зростання концентрацій імуноглобуліну цього класу у хворих щурів. IgG нейтралізують токсини, зв'язують комплемент. Їх активність відносно токсинів у сотні разів вища, ніж у IgM [8].

Було отримано зростання концентрацій IgA у 4,9 раза ($P < 0,001$) відносно такого в інтактних щурів. Відомо, що секреторний IgA у декілька разів активніший відносно грамнегативної флори, ніж IgM, і в десятки разів порівняно з IgG [8].

Використання перитонеального діалізу та ентеральної оксигенотерапії в комплексній терапії панкреонекрозу викликало поліпшення більшості маркерних показників біохімічного аналізу крові. Загалом, лікувальна ефективність перитонеального діалізу була дещо вищою порівняно з ефективністю двох модифікацій ентеральної оксигенотерапії. Про-

те останні більшою мірою нормалізували процеси ПОЛ та пов'язану з ними активність антиоксидантної системи крові.

Висновки. 1. У щурів із модельованим панкреонекрозом спостерігається зростання маркерів захворювань системи травлення, а саме амілази – в 1,55 раза ($P < 0,001$), білірубину – в 2,6 раза ($P < 0,001$), ендогенної інтоксикації – циркулюючих імунних комплексів у 4,5 раза ($P < 0,001$), церулоплазміну – в 1,4 раза ($P < 0,001$), перекисного окиснення ліпідів – концентрації дієнових кон'югатів в 3,1 раза ($P < 0,001$), малонового діальдегіду – в 1,9 раза ($P < 0,001$).

2. Включення в комплексне лікування щурів із панкреонекрозом перитонеального діалізу та двох різних модифікацій ентеральної оксигенотерапії приводить до поліпшення показників функціонального стану підшлункової залози та печінки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гостищев В. К. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики / В. К. Гостищев, В. А. Глушко // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 50–54.
2. Клинико-морфологическая характеристика панкреонекроза в свете хирургического лечения / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд, С. З. Бурневич // Анналы хир. – 2001. – № 3. – С. 58–62.
3. Филимонов М. И. Хирургия панкреонекроза. 50 лекций по хирургии / М. И. Филимонов, С. З. Бурневич / под ред. В. С. Савельева. – М. : Медиа Медика, 2003. – С. 241–248.
4. Безперервна тривала гастроінтестинальна оксигенотерапія в абдомінальній хірургії / В. В. Гнатів, А. Д. Беденюк, І. І. Басистюк, О. М. Гусак : матеріали науково-практ. конф. хірургів Тернопілля. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 99–100.
5. Воротинцев С. І. Ентеральна оксигенація в інтенсивній терапії критичних станів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / С. І. Воротинцев. – Дніпропетровськ, 2003. – 24 с.
6. Острый панкреатит (экспериментально-клинические исследования) / Г. В. Владимиров, В. И. Сергеевко. – М. : Медицина, 1986. – 240 с.
7. Сазонов К. Н. Высоочастотная инсуффляция лекарственного аэрозоля в брюшную полость в комплексном лечении острого распространенного перитонита / К. Н. Сазонов, Б. П. Филиленко, И. И. Борсак // Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2003. – № 4. – С. 102–107.
8. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические методы исследований в клинике / Е. Ф. Чернушенко. – К. : Здоров'я, 1978. – 159 с.
9. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. М. Алферов // Лабораторное дело. – 1981. – № 8. – С. 493–495.
10. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Медицина, 1972. – 252 с.
11. Колесова О. Е. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лабораторное дело. – 1984. – № 9. – С. 540–546.
12. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – М. : Минск, 1982. – 311 с.
13. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Сеней // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
14. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
15. Гойго О. В. Практичне використання пакета STATISTIKA для аналізу медико-біологічних даних / О. В. Гойго. – К., 2004. – 76 с.
16. Попов Т. Метод определения пероксидазной активности крови / Т. Попов, Л. Нейковська // Гигиена и санитария. – 1971. – № 10. – С. 89–93.
17. Погосян Е. М. Влияние искусственного повышения липидной пероксидации на повышение уровня антиоксидантов, среднемолекулярных пептидов и циркулирующих иммунных комплексов в эксперименте / Е. М. Погосян, В. Г. Амутани // Экспер. и клин. медицина. – 1990. – № 6. – С. 566–570.

Отримано 24.02.11