

УДК 616.379-009.64-089.843:612.349.7.017.1

© О. Л. КОВАЛЬЧУК, А. О. КЛИМЕНКО, В. Д. СКРИПКО

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського", Івано-Франківський національний медичний університет

Аналіз змін показників ендогенної інтоксикації при експериментальній гострій тонкокишковій непрохідності в динаміці комплексного лікування

O. L. KOVALCHUK, A. O. KLYMENKO, V. D. SKRYPKO

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky", Ivano-Frankivsk National Medical University

ANALYSIS OF CHANGES OF INDICES OF ENDOGENOUS INTOXICATION AT EXPERIMENTAL ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION IN THE DYNAMICS OF COMPLEX TREATMENT

Узагальнено результати біохімічного дослідження крові у 40 свиней в'єтнамської породи зі змодельованою тонкокишковою непрохідністю. Встановлено, що перебіг захворювання і хірургічне відновлення прохідності тонкої кишки в умовах експерименту супроводжувались значними змінами біохімічних показників крові, які свідчать про наростання ендогенної інтоксикації, що є підставою для проведення дезінтоксикаційної та гепатопротекторної терапії, в поєднанні з інтестинальним лікуванням як в до-, так і в післяопераційному періодах.

There were analyzed the results of biochemical blood studying in 40 pigs of Vietnam breed with modelled intestinal obstruction. There was set, that the course of disease and surgical renewal of intestinal permeability in the conditions of experiment were accompanied by significant changes of blood biochemical changes, that testify to increase of endogenous intoxication that is a cause for conducting of desintoxical and hepatoprotective therapy in combination with intestinal treatment both in pre- and post-operative period.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Проблема лікування гострої тонкокишкової непрохідності (ГТКН) залишається однією з найактуальніших у невідкладній хірургії, про що свідчать високі показники післяопераційних ускладнень і летальності, які перебувають у межах, відповідно, 38,6–80, 25–46,1 % [1, 2].

Провідну роль у формуванні критичного стану при ГТКН відіграє інтенсивне наростання ендогенної інтоксикації (ЕІ), що включає значну різноманітність компонентів метаболічних порушень і є основною причиною розвитку поліорганної недостатності з пригніченням ауторегуляції гомеостазу до рівня, несумісного із життям [3, 5].

ГТКН супроводжується затримкою проходження кишкового вмісту, наростанням кількості і змін характеру мікроорганізмів, які починають інтенсивно розмножуватись та функціонувати, зумовлюючи утворення та викид в кров високотоксичних речовин, викликаючи розлади метаболічного гомеостазу на фоні інтенсифікації ендотоксикозу.

Мета роботи: проаналізувати зміну показників ЕІ при експериментальній ГТКН у піддослідних тварин в динаміці комплексного (медикаментозного та хірургічного) лікування.

Матеріали і методи. Експериментальні дослідження проведені на 40 свинях в'єтнамської породи масою 15–25 кг у віварії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського протягом 2011–2012 рр. Усі втручання, догляд та евтаназію тварин проводили з дотриманням основних положень, Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, від 18.03.1986 р., Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Усі тварини були поділені на 3 групи. Першу групу склали піддослідні, у яких вивчали показники біохімічного аналізу крові у нормі. Другу групу – тварини із ГТКН, у яких в окремих підгрупах через 12, 24, 36, 48, 72 год (5–7-му та 12–14-ту доби) визначали динаміку показників ЕІ з подальшим відновленням прохідності тонкої кишки та застосуванням загальноприйнятих схем лікування. Третю групу – тварини з ГТКН, яким після проведеного відновлення прохідності тонкої кишки через 12, 24, 36, 48 та 72 год додатково застосовували гепатопротекторну, антиоксидантну та інтестинальну терапію.

Модельовання ГТКН виконували за методикою А. С. Шалімова (1989), а хірургічне відновлення

прохідності тонкої кишки здійснювали через 12, 24, 36, 48 та 72 год після моделювання хвороби шляхом резекції ділянки кишки з накладанням міжкишкового анастомозу бік у бік.

У післяопераційному періоді тварини отримували знеболювальну терапію ненаркотичними анальгетиками, а евтаназію тварин здійснювали шляхом внутрішньовенного введення розчину тіопенталу натрію.

Визначення лабораторних показників проводили загальноприйнятими методиками. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) розраховували за формулою Я. Я. Кальф-Каліфа (1941), індекс інтоксикації (ІІ) – за методикою М. Н. Тарелкіна (1991); молекули середньої маси (МСМ) у плазмі крові при довжині хвилі 254 нм за методом Г. І. Габріелян (1984) [6, 7]; малоновий альдегід (МА) – за тестом тіобарбітуровою кислотою (Е. І. Коробейникова, 1989); дієнові кон'югати (ДК) за УФ-поглинанням гептанових та ізопропанольних екстрактів (В. В. Гаврилов, 1986).

Для вивчення патоморфологічних ознак відновлення прохідності кишки в поєднанні із застосуванням розробленого методу корекції ГТКН у різні терміни експериментальних тварин оперували повторно з метою ліквідації непрохідності. В лапаротомну рану вшивали “блискавку” для прогнозованої лапаротомії. Інцизійним методом забирали стінку кишки до 50 см привідного кінця та до 30 см відвідного кінця кожні 10 см із подальшим накладанням касетного шва. Після депарафінізації серійні зрізи імпрегнували гематоксиліном та еозинном, триколірним методом Маллорі, за Ван-Гізона.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмно-математичного комплексу для ЕОМ і ВМ РС Exel-7,0 на базі Windows Mikrosoft 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 Уїлсона–Манна–Уїтні для вибірок, розподіл яких відрізняється від нормального (Ю. Е. Лех, 2006).

Результати досліджень та їх обговорення.

Встановлено, що загальна закономірність перебігу ГТКН у тварин синхронно прогресувала як із розвитком дистрофічних та деструктивних змін у стінці тонкої кишки, так із пропорційним наростанням показників ендотоксикозу сироватки крові залежно від часу накладання лігатури на кишку.

Розвиток стану ентерергії, що характеризується неспроможністю моторно-евакуаторної, секреторної та всмоктувальної функції кишок, зумовлює порушення процесу травлення, транспорту електролітів, посилення секреції в просвіт кишки. Впродовж короткого часу розвитку ГТКН інтенсивно наростають процеси бродіння і гниття, що призводить до надлишкового утворення високотоксичних речовин, кишкових отрут, продуктів деструкції клітин слизової кишки [2].

Розпад продуктів метаболічного гомеостазу на фоні наростання ЕІ зумовлює утворення і надходження у кров значної кількості неідентифікованих токсичних речовин із середньою молекулярною масою, яким притаманна нейротоксична дія, викликає стан імунодепресії та значно підвищує проникність мембран, стимулюючи процеси перикисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з утворенням проміжних і кінцевих продуктів вільнорадикального окиснення малонового альдегіду (МА та дієнових кон'югатів (ДК) як провідних факторів наростання ЕІ [4]. А наростання ендотоксикозу в макроорганізмі відіграє провідну роль в патогенезі ГТКН піддослідних.

Інтенсивне наростання ендотоксикозу в організмі тварин на фоні порушення кишкового пасажу залежить від тривалості ГТКН (табл. 1). Так, через 12 год рівень ЛІІ зріс до $(2,42 \pm 0,019)$ ум. од. при нормі $(0,72 \pm 0,04)$ ум. од. і неухильно підвищувався, досягаючи через 72 год експерименту перевищення норми в 9,5 раза. Аналогічні зміни спостерігались з іншими показниками ендотоксикозу, так ІІ на 12 год дослідження становив $(3,96 \pm 0,30)$ ум. од. при нормі $(0,89 \pm 0,04)$ ум. од.

Через 72 год після відновлення прохідності тонкої кишки він збільшився до $(7,10 \pm 0,35)$ ум. од.

Розлади метаболічного гомеостазу у піддослідних тварин також супроводжувались наростанням токсичних речовин з середнього молекулярною масою. Рівень вмісту МСМ у сироватці крові на 12 год 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 окиснення МА та ДК, що призводить до руйнування клітинних мембран, інактивації ферментативних систем та внутрішньосудинного згортання крові.

У таблиці 1 представлено динаміку показників ЕІ з врахуванням часу моделювання ГТКН у процесі лікування.

Рівень МА на 12-ту год дорівнював $(5,60 \pm 0,23)$ нмоль/л при нормі $(3,14 \pm 0,09)$ нмоль/л, поступово зростаючи до $(8,24 \pm 0,40)$ нмоль/л на 72 год

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1. Динаміка показників ЕІ з врахуванням часу моделювання ГТКН

Показники		ЛІІ, ум. од.		ІІ, ум. од.		МСМ ₂₅₄ , ум. од.		МА, ум. од.		ДК, ум. од.	
Групи (n=4)		ІІ	ІІІ	ІІ	ІІІ	ІІ	ІІІ	ІІ	ІІІ	ІІ	ІІІ
1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
І норма (n=10)		0,72±0,04		0,89±0,04		0,23±0,014		3,14±0,09		1,41±0,08	
12 год	До лікування	2,42±0,19	2,54±0,17	3,96±0,30*	3,88±0,16*	0,35±0,02*	0,36±0,02*	5,60±0,23*	5,72±0,17*	2,78±0,34*	2,75±0,22*
	5-та доба лікування	1,78±0,08*	1,26±0,07	2,04±0,21	1,32±0,18	0,29±0,04	0,26±0,04	4,02±0,30	3,60±0,20	2,05±0,26	1,88±0,15
	Після лікування	0,88±0,06	0,78±0,06	0,96±0,04	0,90±0,03	0,25±0,03	0,24±0,03	3,54±0,25	3,18±0,28	1,65±0,15	1,42±0,17
24 год	До лікування	3,70±0,20	3,46±0,19	4,68±0,33*	4,88±0,30*	0,41±0,04	0,42±0,03	6,45±0,22*	6,44±0,24*	3,14±0,26*	3,18±0,19*
	5-та доба лікування	2,98±0,19	2,08±0,16	3,84±0,19*	2,90±0,21*	0,31±0,03	0,27±0,03	4,40±0,25*	3,80±0,15*	2,36±0,22*	2,08±0,12*
	Після лікування	1,36±0,18	0,80±0,07	2,02±0,20	0,92±0,19	0,29±0,04	0,25±0,03	3,68±0,25	3,26±0,15	1,92±0,08	2,50±0,16
36 год	До лікування	5,54±0,25	5,58±0,23	5,48±0,28	5,52±0,22	0,58±0,08	0,57±0,03	7,20±0,38	7,36±0,12*	3,88±0,20	3,92±0,19
	5-та доба лікування	3,48±0,20	2,70±0,14	4,12±0,28*	3,18±0,19*	0,40±0,04	0,32±0,03	5,08±0,29*	3,38±0,23	2,95±0,20*	1,79±0,4*
	Після лікування	1,66±0,09	0,92±0,06	2,28±0,29	1,05±0,18	0,31±0,03	0,29±0,04	3,79±0,25	3,42±0,26	2,15±0,10*	1,78±0,15
48 год	До лікування	6,64±0,22	6,52±0,19	6,14±0,36	6,10±0,38	0,66±0,07	0,68±0,03	7,90±0,35	7,98±0,22*	4,10±0,23	4,12±0,17
	5-та доба лікування	3,94±0,17	2,80±0,13	5,66±0,25*	4,18±0,67*	0,41±0,04	0,33±0,02	5,64±0,25*	3,60±0,26	3,10±0,25*	1,95±0,26*
	Після лікування	1,76±0,12	1,05±0,09	2,66±0,18*	1,21±0,13*	0,32±0,03	0,29±0,04	3,88±0,26*	3,30±0,28	2,26±0,06*	1,78±0,15

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
72 год	До лікування		7,90±0,33*	7,78±0,18*	7,10±0,35*	7,06±0,20*	0,71±0,07	0,72±0,04	8,24±0,40*	8,30±0,27*	4,78±0,29*	4,85±0,13
	5-та доба лікування		4,02±0,16	3,18±0,13	4,12±0,25*	3,85±0,25	0,48±0,06	0,39±0,04	5,74±0,22*	3,72±0,27	3,36±0,30	2,04±0,13*
	Після лікування		1,98±0,13	1,15±0,07	2,72±0,24*	1,84±0,10	0,33±0,03	0,30±0,01	4,02±0,33*	3,41±0,32	2,40±0,13	2,98±0,17*

Примітка. * – вірогідність різниці показників з величинами до норми (p<0,05).

дослідження. Вміст ДК у сироватці інтактних тварин становив (1,41±0,08) ум. од. з подальшим наростанням на 12 год до (2,78±0,034) ум. од. та на 72 год до (4,78±0,24) ум. од.

Застосування комплексного хірургічного лікування, яке полягало в оперативному втручанні для відновлення прохідності тонкої кишки через 12, 24, 36, 48 та 72 год та використанні загальноприйнятої терапії, сприяло зниженню ступеня інтоксикації та досліджуваних показників на 5–7-му добу лікування, але до показників норми вони не повертались. Лише на 12–14-ту добу після проведеного курсу лікування мали місце видужання та нормалізація досліджуваних показників у тварин із ГТКН з відновленням прохідності тонкої кишки на 12-ту, 24-ту та 36-ту год.

У тварин після п'ятої 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 через 72 год після розвитку ГТКН.

Під впливом запропонованого нами комплексного хірургічного лікування ГТКН із додатковим застосуванням препарату “Глютаргін” із гепатопротекторною дією в дозі 4 % – 5 мл внутрішньовенно струминно 1 раз на добу протягом 5–7 діб, природного антиоксиданту біоцируліну в дозі 1,5–2,0 мг/ кг маси у 200,0 мл 0,9 розчину натрію хлориду, внутрішньовенно краплинно із швидкістю 30 крапель за хвилину один раз на добу впродовж 5–7 діб, розчину реамберину, який має антигіпоксантну та антиоксидантну дію в дозі 100 мл на добу, та інтестинальної терапії (патент на корисну модель № 70491), спостерігали інтенсивне зниження ендотоксикозу з нормалізацією досліджуваних показників уже на 5–7-му добу в тварин із ГТКН, яким проводили відновлення прохідності тонкої кишки

на 12-ту та 24-ту год. В експериментальних тварин наставали нормалізація та видужання на 12–14-ту добу. У тварин через 72 год після ГТКН після проведеного лікування рівень П, МСМ, ДК у сироватці крові залишався дещо підвищеним.

Встановлено, що порушення кишкового пасажу тривалістю 24–48 год при ГТКН характеризується вираженими ознаками змін мікроциркуляції в стінці кишки, зумовленими внутрішньокішковою непрохідністю з розвитком дистрофічних та некробіотичних проявів епітелію ворсинок слизової оболонки. Спостерігається зменшення висоти кишкових ворсинок, руйнування їх верхівок та сильний набряк. Різко зменшується кількість клітин дифузно-ендокринної системи, здебільшого помітні були лише їх контури та ядро. Інші клітини були заповнені секреторними гранулами на дві третини об'єму.

У локусі кишки при експериментальній непрохідності через 72 год спостерігається значна десквамація епітелію ворсинок (що набувають необоротного характеру). Після відновлення прохідності тонкої кишки виявлено структурні зміни кишкової стінки, що характеризуються дегенерацією епітелію частково дедуктивних ворсинок, повнокров'ям венозних судин, набряком підслизової основи, ексудативним запаленням з наявністю нитчастих фібринозних нашарувань на серозній оболонці. Спостерігали значне порушення венотної мікроциркуляції, що супроводжувалось виявленням діапедезних крововиливів у підслизовому та м'язовому шарах, вогнищевий некроз, поодинокі десквамацію слизової оболонки з поширенням на глибокі шари та значне стоншення м'язового компонента.

На 5–7-ту добу після застосованого комплексного хірургічного та консервативного лікування із використанням антиоксидантної, антигіпоксантної, гепатопротекторної терапії та інтестинальної терапії у супрастенотичній частині тонкої кишки виявлено струк-

турно збережені ворсинки, покриті поодинокими епітеліальними клітинами, а у криптах спостерігали наростання кількості клітинних асоціацій, незначний набряк підслизового шару та стоншення м'язового компонента. Після відновлення прохідності тонкої кишки на 12–14-ту добу виявлено позитивне морфофункціональне відновлення слизової оболонки на фоні незначного стоншення підслизового та м'язового шарів.

Отже, за умов застосованої медикаментозної корекції спостерігали поліпшення репаративного процесу у стінці супрастенотичної частини тонкої кишки, що свідчить про позитивне структурно-функціональне відновлення резорбтивних та судинних елементів кишкової стінки.

Висновки. 1. Проведені результати досліджень засвідчують чітку залежність між ступенем патоло-

гічних морфофункціональних змін тонкої кишки при ГТКН та інтенсифікацією формування ендогенної інтоксикації в організмі тварин, на що вказує наростання показників ЛШ, П, МСМ, МА та ДК.

2. Застосування в комплексному хірургічному лікуванні антиоксидантної, антигіпоксантичної, гепатопротекторної та інтестинальної терапії залежно від часу відновлення прохідності сприяло інтенсивному зменшенню патологічних морфофункціональних змін із відновленням бар'єрної, моторно-евакуаторної, секреторної та всмоктувальної функції тонкої кишки з відновленням показників, які вказують на ендотоксикоз, до фізіологічної норми при ураженні кишкової стінки до 72 год тривалості непрохідності, що дає можливість впровадження запропонованого методу комплексного лікування в клінічну практику.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Іфтодій А. Г. Особливості патогенезу гострої кишкової недостатності при гострій тонкокишковій непрохідності / А. Г. Іфтодій, В. Г. Гребенюк, О. М. Коломоець // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 1. – С. 45–49.
2. Дорохин К. М. Патофизиологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации / К. М. Дорохин, В. В. Спас // Анестезиология и реаниматология. – 1991. – № 1. – С. 56–60.
3. Коломоець О. М. Морфологічний стан органів черевної порожнини при експериментальній кишковій недостатності / О. М. Коломоець // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 40–43.
4. Кушкун А. А. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации / А. А. Кушкун, А. С. Кудинова, А. Д. Офитова // Военно-медицинский журнал. – 1990. – № 2. – С. 41–44.
5. Абдуллаев Э. Г. Критерии определения интоксикации организма у больных с острой непроходимостью кишечника / Э. Г. Абдуллаев, В. В. Бабышкин, А. А. Писаревский // Клиническая хирургия. – № 1. – С. 27–30.
6. Габриэлян Н. Н. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н. Н. Габриэлян, В. И. Липатова // Лабор. дело. – 1984. – № 3. – С. 138–140.
7. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации / А. А. Кишун, А. С. Кудрина, А. Д. Офитова, Р. Б. Мишурина // Воен.-мед. журн. – 1990. – № 2. – С. 41–44.

Отримано 14.08.12