

УДК 616.34-007.272:616-098

ИНДУКТОРНЫЙ РЕПАРАТИВНЫЙ ЭФФЕКТ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Власов А.П., Шибитов В.А., Власов П.А., Аброськин Б.В., Кудрявцев П.В.

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

В работе на материалах экспериментальных исследований изучено влияние инфузий антиоксиданта/антигипоксанта ремаксола на процесс заживления тканей толстокишечного анастомоза в условиях острой кишечной непроходимости. В эксперименте выявлен замедленный темп заживления тканей толстокишечного анастомоза, сформированного в условиях моделированной острой толстокишечной непроходимости. Одной из причин несовершенного процесса заживления тканей явилось нарушение трофики тканей регенерирующих структур, установленное по результатам редокс-метрии и оценки диффузионной способности тканей для кислорода. Экспериментальными исследованиями показана индукция метаболической (антиоксидантной/антигипоксанта) терапии репаративной регенерации тканей толстокишечного анастомоза, сформированного в условиях моделированной острой толстокишечной непроходимости. Положительный регенераторный эффект такого рода терапии обусловлен ее способностью улучшать трофику тканей регенерирующих структур, которая особенно страдает в самые ранние сроки послеоперационного периода.

Ключевые слова: регенерация, ремаксол, анастомоз, кишечная непроходимость, трофика тканей

INDUCTOR REPARATIVE EFFECT METABOLIC THERAPY IN ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

Vlasov A.P., Shibitov V.A., Vlasov P.A., Abroskin B.V., Kudryavtsev P.V.

Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

In this paper, experimental studies on the materials studied the effect of infusion of antioxidant / antihypoxant remaksolum on healing process of colonic anastomosis in acute intestinal obstruction. The experiment revealed a slow rate of tissue healing of colonic anastomosis formed under simulated acute colonic obstruction. One of the reasons the imperfect process of tissue healing was a violation of the trophic tissue regenerating structures established by the results of the redox-metering and evaluation of tissue diffusion capacity for oxygen. Experimental studies have shown induction of metabolic (antioxidant / antihypoxanth) reparative therapy tissue regeneration colonic anastomosis formed under simulated acute colonic obstruction. Positive regenerative effect of this kind of therapy due to its ability to improve tissue regeneration trofiku structures, which is particularly vulnerable to the earliest periods of the postoperative period.

Keywords: regeneration remaksol anastomosis, intestinal obstruction, trophic tissues

Одной из наиболее грозных острых патологий брюшной полости до сих пор является острая кишечная непроходимость. Она стабильно занимает ведущее место в структуре хирургической летальности, что во многом обусловлено различными осложнениями, которые зачастую носят угрожающий для жизни характер [5, 8]. Известен факт, что одной из причин развития осложнений при острой кишечной непроходимости является нарушение заживления тканей, в том числе кишечного анастомоза [1, 3]. В отягощенных условиях срыв процесса репарации тканей обусловлен рядом факторов. Важнейшим из них являются выраженные морфофункциональные изменения со стороны кишечника, особенно приводящей петли, которые даже в условиях соблюдения объема резекции сохраняются. Немаловажное значение в ухудшении процесса заживления анастомоза имеет и то, что острая кишечная непроходимость зачастую сопровождается перитонитом. В настоящее время важное значение в замедлении заживления тканей кишечного анастомоза отводится энтеральной недостаточности, при которой пролонгируется эндогенная интоксикация,

происходит транслокация микроорганизмов в кровотоку и лимфоток, а также в свободную брюшную полость [4, 6].

В настоящее время внимание привлекают сведения о важности процесса перекисного окисления липидов в течении репаративного процесса кишечного анастомоза в отягощенных условиях [2, 3].

С целью уменьшения явлений липопероксидации используются препараты, обладающие антиоксидантной активностью. Однако их эффективность при острой кишечной непроходимости изучена недостаточно [2, 7].

Целью исследования явилось изучение эффективности инфузий антиоксиданта/антигипоксанта ремаксола на процесс заживления тканей толстокишечного анастомоза в условиях острой кишечной непроходимости.

Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты хронических опытов на 29 взрослых беспородных собаках, которые разделены на 2 группы. В первой группе (контрольная) ($n = 15$) изучалось заживление толстокишечного анастомоза после резекции толстой кишки в условиях острой кишечной непроходимости.

Во второй группе (опытная) ($n = 14$) исследовалось заживление толстокишечного анастомоза после резекции толстой кишки в условиях острой кишечной непроходимости на фоне терапии ремаксолом.

Экспериментальные опыты проводились в соответствии с нравственными требованиями к работе с экспериментальными животными («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г.), Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики»), одобрены локальным этическим комитетом.

Эксперименты проведены по следующей схеме. Животным первой группы (контрольной) под наркозом выполняли срединный разрез вентральной стенки брюшной полости. В рану выводили толстую кишку, на расстоянии 8–10 см от ануса, ее перевязывали толстой лигатурой, создавая кишечную непроходимость. Брюшную полость ушивали наглухо. Через 2–е суток выполняли релапаротомию, резекцию кишки на протяжении 6–8 см, наложение первичного анастомоза «конец в конец», брюшную полость ушивали наглухо. Во второй группе при аналогичных условиях эксперимента животным в раннем послеоперационном периоде проводились инфузии ремаксолола из расчета 15 мл на 1 кг массы.

При формировании анастомоза во всех группах опытов был использован классический двухрядный шов Ламбера–Альберта. Оба ряда соустья образовывали узловым викриловым (3/0–4/0) швом: внутренний ряд – через все слои кишечной стенки; наружный ряд – серозно-мышечный. Брюшную полость промывали изотоническим раствором хлорида натрия (0,89%) и ушивали наглухо.

Во время операции после резекции толстой кишки и формирования кишечного соустья, а также на контрольных этапах периода наблюдения оценено функционально-метаболическое состояние тканей кишки в зоне анастомоза. С этой целью изучен их электрогенез путем измерения окислительно-восстановительного потенциала (редокс-метрия) и оценена диффузионная способность тканей для кислорода путем определения коэффициента диффузии кислорода. Для этого электрод (платиновый) помещали в ткани области анастомоза по его периметру в пяти точках. Полученные данные позволяли оценить трофику тканей соустья сразу же после его формирования и в динамике раннего послеоперационного периода.

В послеоперационном периоде животным указанных групп проводили антибактериальную и инфузионную терапию: внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела; внутривенно 1 раз в сутки 5% раствор глюкозы и 0,89% раствор хлорида натрия из расчета 50 мл/кг.

В раннем послеоперационном периоде наблюдали за общим состоянием животного, его поведением, аппетитом, характером и частотой стула, измеряли температуру тела, пальпировали брюшную полость. Этапы периода наблюдения за животными 1, 3, 5, 7–е сутки. В контрольные этапы наблюдения животным под наркозом производили релапаротомию.

В работе использованы: макроскопия на аутопсии и во время релапаротомии; измерение редокс-потенциала (окислительно-восстановительного потенциала, ОВП) для изучения электрогенеза тканей; определение коэффициента диффузии кислорода

в тканях на основе учета темпа падения диффузного тока восстановления.

Полученные цифровые экспериментальные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Вычисления и построение диаграмм, отражающих динамику изученных показателей, совершали с поддержкой программы Microsoft Excel XP. Применен текстовый процессор Microsoft Word XP.

Результаты исследования и их обсуждение

Отметим, что выбранный способ воспроизведения острой кишечной непроходимости полно и адекватно моделирует исследованную патологию. Наложение лигатуры на толстую кишку через двое суток приводило к формированию выраженной острой обтурационной толстокишечной непроходимости.

Отметим, что на фоне терапии ремаксолом (первое введение препарата производилось сразу же после операции) явления послеоперационного пареза кишечника в виде увеличения живота из-за вздутия, задержка стула и газов по сравнению с контролем разрешались быстрее. В первые двое суток после операции состояние подопытных животных заметно улучшалось, регистрировались признаки активизации кишечной деятельности. Они начинали принимать пищу, передвигаться по вольеру, появлялся стул, который был полуоформлен с незначительным количеством крови и слизи.

Нами установлено, что на фоне применения ремаксолола процесс репарации тканевых структур по линии толстокишечного соустья протекал быстрее и совершеннее. При релапаротомии через сутки после резекции толстой кишки и формирования анастомоза на фоне лечения ремаксолом в брюшной полости также как и в контроле имелся спаечный процесс. К области анастомоза были припаяны пряди большого сальника, которые легко отделялись от толстой кишки. Отметим, что выраженность спаек брюшной полости была меньшей, чем у животных контрольной группы. В брюшной полости имелось незначительное количество экссудата серозного характера.

В области толстокишечного анастомоза выявлялись обширные кровоизлияния и гиперемия тканей. Видимых дефектов по линии швов не было.

При макроскопическом исследовании толстой кишки со стороны слизистой оболочки по линии анастомоза имелись участки некроза тканей с образованием тканевого (язвенного) дефекта. Подчеркнем, что выраженность отторжения тканей из-за их некроза в этой группе животных была меньшей.

В срок трое суток после оперативного вмешательства, формирования

толстокишечного анастомоза и проведения комплексной терапии, включающей антиоксидант ремаксол, в брюшной полости также определялся спаечный процесс, который преимущественно был в области толстокишечного анастомоза. Отметим, что по линии швов кишечного соустья со стороны серозной оболочки отмечались воспалительные явления (гиперемия, участки кровоизлияний), однако их выраженность по сравнению с контролем была меньшей.

При исследовании зоны толстокишечного анастомоза со стороны слизистой оболочки по линии швов определялись участки с язвенным поражением, воспалительные явления в стенке кишки, прилежащей к области соустья, уменьшались.

В срок 5–7 суток после резекции толстой кишки на фоне ремаксолотерапии воспалительные явления в брюшной полости и в области толстокишечного анастомоза значительно уменьшались. Спаечный процесс в брюшной полости был незначительным. Единичные спайки прядей большого сальника отмечены только в области толстой кишки, где имелся анастомоз. В брюшной полости в указанные сроки раннего послеоперационного периода экссудата не было. По линии швов толстокишечного соустья со стороны серозной оболочки явления гиперемии и кровоизлияний уменьшались. К этому сроку со стороны слизистой оболочки воспалительные явления тканей были незначительными. По линии швов отмечались участки полноценного заживления тканей (эпителизация).

Отметим, что в этой экспериментальной группе на фоне терапии ремаксолом в одном случае также отмечена несостоятельность швов. При релапаротомии у этого животного через 3 суток после операции в брюшной полости отмечен массивный спаечный процесс. При разделении спаек в зоне толстокишечного анастомоза выяв-

лен абсцесс, который сформировался вследствие несостоятельности швов соустья: по линии анастомоза, прилежащей к брыжейке толстой кишки имелся дефект тканей. Однако общего перитонита не было.

Таким образом, в условиях острого толстокишечного илеуса после резекции толстой кишки и формирования первичного двухрядного анастомоза, применения в раннем послеоперационном периоде в комплексной терапии ремаксолом, заживление соустья по сравнению с контролем протекало быстрее и совершеннее. Отметим, что в целом характер заживления хотя и определялся по типу вторичного натяжения, однако язвенный дефект тканей по линии внутреннего ряда швов был незначительный. О сравнительно благоприятном течении заживления тканей в зоне толстокишечного соустья на фоне ремаксолотерапии свидетельствовало значительно меньшее образование в брюшной полости спаек.

Перед нами стояла задача установления механизмов индукторного репаративного эффекта препарата. С этой целью применены биофизические методы исследования, которые позволили оценить динамику трофических процессов в анастомозированных тканях толстокишечного соустья.

Отметим, что после формирования толстокишечного соустья регистрируемые показатели трофики тканей по линии соустья не отличались от таковых контрольной группы. В раннем послеоперационном периоде на фоне ремаксолотерапии отмечены меньшие изменения исследованных показателей трофики тканей.

Так, через сутки после операции при применении ремаксолом редокс-потенциал тканей толстокишечного соустья был снижен до $-48,45 \pm 1,21$ мВ, что на 27,6% ($p < 0,05$) было меньше, чем в норме и больше, чем в контроле на 10,5% ($p < 0,05$) (рис. 1).

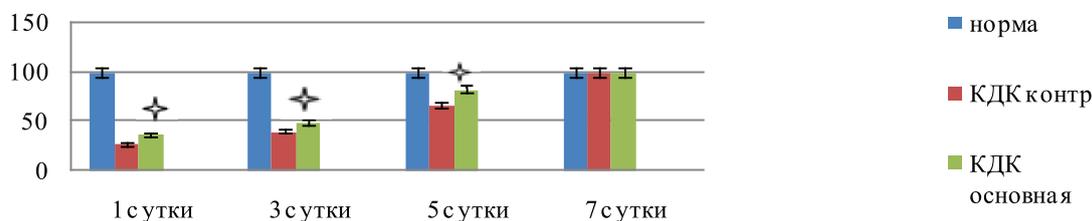


Рис. 1. Изменения коэффициента диффузии кислорода (КДК) тканей толстокишечного анастомоза в раннем послеоперационном периоде на фоне ремаксолотерапии.
* – достоверность по отношению к контролю при $p < 0,05$

Аналогичные изменения регистрированы и по отношению коэффициента диффузии кислорода. Оказалось, что уже после

первого введения препарата диффузионная способность тканей для кислорода возрастала. Так, коэффициент диффузии кислорода

в этот срок составил $1,19 \pm 0,11 \text{ см}^2/\text{с} \cdot 10^{-2}$, что на 63,2% ($p < 0,05$) было меньше, чем в норме и больше, чем в контроле на 38,3% ($p < 0,05$)

В срок 3 суток при применении инфузий ремаксолола окислительно-восстановительный потенциал тканей анастомоза повышался относительно контрольной группы на 10,5% ($p < 0,05$), но по отношению к норме был ниже на 12,6% ($p < 0,05$) и был равен $-40,14 \pm 1,28 \text{ мВ}$. Диффузионная способность тканей соустья составляла $1,57 \pm 0,12 \text{ см}^2/\text{с} \cdot 10^{-2}$ и была ниже относительно нормального показателя на 51,1% ($p < 0,05$). По сравнению с контрольной

группой на фоне ремаксолотерапии она возросла на 26,6% ($p < 0,05$).

На фоне применения препарата к пятым суткам произошло значительное улучшение трофики. Коэффициент диффузии кислорода в тканях соустья после анастомозирования составлял $1,57 \pm 0,12 \text{ см}^2/\text{с} \cdot 10^{-2}$, что было ниже относительно нормы на 17,7% ($p < 0,05$), однако показатель повысился относительно значений контрольной группы на 24,2% ($p < 0,05$).

Уровень редокс-потенциала соустья достоверно от нормы не отличался и составлял $-40,14 \pm 1,28 \text{ мВ}$, а по сравнению с контролем повышался на 15,4% ($p < 0,05$) (рис. 2).

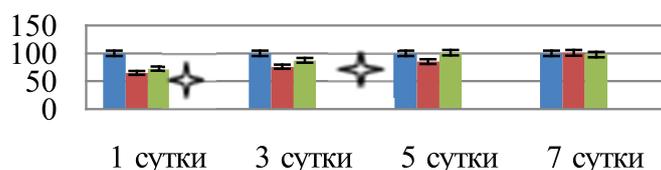


Рис. 2. Изменения окислительно-восстановительного потенциала тканей толстокишечного анастомоза в раннем послеоперационном периоде на фоне ремаксолотерапии. * – достоверность по отношению к контролю при $p < 0,05$

На седьмые сутки после операции трофика тканей полосы анастомоза на фоне антиоксидантной терапии толстой кишки восстановилась полностью. Уровень редокс-потенциала составлял $35,83 \pm 1,34 \text{ мВ}$, коэффициента диффузии кислорода $3,528 \pm 0,12 \text{ см}^2/\text{с}$.

Заключение

Анализ полученных данных показывает, что в отягощенных острой толстокишечной непроходимостью условиях применение ремаксолола существенно изменяет течение репаративного процесса толстокишечного анастомоза. Заживление тканей по линии швов на фоне такого рода консервативной терапии протекало благоприятнее. Одним из важнейших показателей является характер заживления тканей по линии внутреннего ряда швов. В отличие от контрольной группы при применении ремаксолола заживление протекало с незначительным некрозом тканей, захваченных шовным материалом, что указывало на сравнительно лучшие условия для репаративного процесса. В действительности, исследованные биохимические показатели свидетельствовали о сравнительно меньших нарушениях трофики тканей в зоне толстокишечного анастомоза.

Весьма важным является установленный факт, что достоверное положительное действие препарата определялось уже в первые сутки после операции. Именно в это время и должны быть созданы условия

трофики тканей, при которых не наступает некроза стенки кишки на вершине шовного валика из-за ухудшения ее кровоснабжения. Антиоксидант/антигипоксикс ремаксол обеспечивал указанное (первое введение препарата было сразу же после формирования анастомоза).

Таким образом, экспериментальные исследования со всей убедительностью показали, что с целью повышения надежности толстокишечного анастомоза при острой кишечной непроходимости применение антиоксиданта/антигипоксикс ремаксолола патогенетически обосновано. Использование препарата в раннем послеоперационном периоде приводит к существенному улучшению трофики тканей регенерирующих структур, что является весьма важным для поддержания репаративного процесса на должном уровне, повышая тем самым надежность анастомоза, сформированного в условиях острой кишечной непроходимости.

Список литературы

1. Власов А.П., Сараев В.А., Шибитов В.А. Оптимизация процесса заживления толстокишечного анастомоза // Материалы II съезда колопроктологов стран СНГ, III съезда колопроктологов Украины с участием стран Центральной и Восточной Европы. – Одесса, 2011. – С. 403–404.
2. Власов А.П., Шевалаев Г.А., Власов П.А. Индукция репаративной регенерации // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2012. – № 2. – С. 121–122.
3. Дурнов А.А. Заживление тканей толстокишечного анастомоза при перитоните на фоне ксимедонотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пенза, 2010. – 20 с.

4. Зубенков М.В. Патфизиологическое обоснование энтеропротекторной терапии при острой кишечной непроходимости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2011. – 19 с.

5. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике). – М., 2005. – 460 с.

6. Курилов В.П., Стручков Ю.В., Сотников Д.Н. Энтеральная недостаточность при острой кишечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде // Врач – аспирант. – 2010. – № 4.1. – С. 117–122.

7. Магомедов М.А. Антиоксидантная терапия в лечении послеоперационного пареза кишечника // Хирургия. – 2004. – № 1. – С. 43–45.

8. Петров В.П., Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость. – М.: Медицина, 1999. – 285 с.

References

1. Vlasov A.P., Saraev V.A., Shibitov V.A. *Optimizacija processa zashchivlenija tolstokishechnogo anastomoza* // Materialy II s'ezda koloproktologov stran SNG, III s'ezda koloproktologov Ukrainy s uchastiem stran Central'noj i Vostochnoj Evropy. Odessa, 2011. pp. 403–404.

2. Vlasov A.P., Shevalaev G.A., Vlasov P.A. *Indukcija reparativnoj regeneracii* // Vestnik hirurgicheskoy gastrojenterologii. no. 2. 2012. pp. 121–122.

3. Durnov A.A. *Zashchivlenie tkanej tolstokishechnogo anastomoza pri peritonite na fone ksimedonoterapii*: Avtoref. diss.... kand. med. nauk. Penza. 2010. 20 p.

4. Zubenkov M.V. *Patofiziologicheskoe obosnovanie jenteroprotektornoj terapii pri ostroj kishechnoj neprohodimosti*: Avtoref. diss.... kand. med. nauk. Nizhnij Novgorod. 2011. 19 p.

5. Ermolov A.C., Popova T.S., Pahomova G.V. *Sindrom kishechnoj nedostatochnosti v neotlozhnoj abdominal'noj hirurgii (ot teorii k praktike)*. Moskva, 2005. 460 p.

6. Kurilov V.P., Struchkov Ju.V., Sotnikov D.N. *Jeneral'naja nedostatochnost' pri ostroj kishechnoj neprohodimosti v rannem posleoperacionnom periode* // Vrach aspirant. 2010. no. 4.1. pp. 117–122.

7. Magomedov M. A. *Antioksidantnaja terapija v lechenii posleoperacionnogo pareza kishechnika* // Hirurgija. 2004. no. 1. pp. 43–45.

8. Petrov V.P., Erjuhin I.A. *Kishechnaja neprohodimost'*. M.: Medicina, 1999. 285 p.

Рецензенты:

Смолякина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 18.02.2014.