

УДК 616.341-007.272-099-008-092.9

В.Д. Скрипко

СТАН ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ДИНАМІКА ЗМІН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ ТОНКОКИШКОВІЙ НЕПРОХІДНОСТІ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Узагальнено результати дослідження порушеної функції тонкої кишки залежно від часу розвитку гострої непрохідності в патогенезі формування показників ендогенної інтоксикації та мікроелементного гомеостазу в експерименті на 40 свинях в'єтнамської породи.

Установлено, що перебіг захворювання в умовах експерименту супроводжувався значними змінами біо-

хімічних показників та мікроелементного гомеостазу в організмі, які залежали від тривалості кишкової непрохідності.

Ключові слова: тонка кишка, інтоксикація, мікроелементний гомеостаз, біохімічні показники.

Вступ. Незважаючи на вдосконалення методів хірургічного лікування та інтенсивної терапії гостра тонкокишкова непрохідність (ГТКН) залишається однією з актуальних проблем невідкладної хірургії. І відноситься до найбільш тяжких порушень функції органів черевної порожнини, про що свідчать високі показники післяопераційних ускладнень і летальності.

У формуванні критичного стану при ГТКН провідна роль відводиться розвитку ентерергії, що супроводжується інтенсивним наростанням ендоінтоксикації, зумовленої комплексом метаболічних порушень, яка є основною причиною розвитку поліорганної недостатності з пригніченням авторегуляції гомеостазу до рівня, несумісного з життям [1, 2].

Однак пускові механізми цих функціональних порушень гомеостазу досліджено недостатньо різнобічно. Особливе значення у формуванні ендотоксикозу на фоні ГТКН відіграє порушення функціональної активності метал-металоферментних систем [3]. Проте дослідження, присвячені вивченню порушень метаболізму мікроелементів-металів, як біотиків, у патогенезі ендотоксикозу при ГТКН, відсутні.

Мета дослідження. Визначити патогенетичну суть формування ендогенної інтоксикації на основі встановлених метаболічних розладів та змін мікроелементного гомеостазу залежно від тривалості ГТКН.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведені у віварії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського впродовж 2011-2012 років на 40 свинях в'єтнамської породи масою 15-25 кг. Усі втручання, догляд та евтаназію тварин проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р.

Тварини були розподілені на дві групи. І група слугувала для контролю показників. До II

групи увійшли тварини із ГТКН, у яких після відновлення прохідності тонкої кишки застосовували загальноприйнятні схеми лікування.

Моделювання ГТКН виконували за методикою А.С.Шалімова (1989). Відновлення прохідності тонкої кишки здійснювали через 12, 24, 36, 48, 72 год шляхом резекції ділянки кишки з накладанням міжкишкового анастомозу бік у бік.

У післяопераційному періоді тварини отримували ненаркотичні анальгетики, а евтаназію здійснювали шляхом доведеного уведення розчину тіопенталу натрію в дозі, розрахованій на масу тіла тварини.

Визначення лабораторних показників проводили загальноприйнятими методиками. ЛШ розраховували за формулою Каль-Каліфа Я.Я. (1941). Уміст молекул середньої маси (МСМ) у плазмі крові визначали за методом Габрієлян Г.І. (1984), малонового альдегіду (МА) – тіобарбітуровою кислотою за тестом Коробейникова Е.І. (1989), дієнових кон'югатів (ДК) за УФ-поглинанням гептанових та ізопропанольних екстрактів (Гаврилов В.В., 1986). Уміст мікроелементів у тканинах визначали на атомно-адсорбційному спектрофотометрі С-115 ПК з комп'ютерним розшифруванням отриманих даних.

Забарвлення гістологічних зрізів проводили гематоксилін – еозином та азотнокислим сріблом за методом Більшовського-Гросс.

Мікробіологічні дослідження полягали у вивченні кількісного та видового складу мікрофлори вмісту тонкої кишки.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмно – математичного комплексу для ЕОМ і ВМ РС Excel-7,0 на базі Microsoft Windows 1985-2005, а також програми для статистичної обробки Analys+Soft, 2007. Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі (Герасимов, 2007). Для перевірки гіпотези про рівність середніх величин використовували критерії Стьюдента-Фішера для нормально розподілених вибірок і критерії Вілкоксона-Манна-Уїтні для вибірок,

розподіл яких відрізняється від нормального (Лех Ю.Е., 2006).

Результати дослідження та їх обговорення.

Установлено, що порушення кишкового пасажу тривалістю 12-24 год при ГТКН призводить до значних порушень мікроциркуляції в стінці кишки та дистрофічних й окремих некробіотичних змін у епітелії ворсинок слизової оболонки зі збереженням життєздатності привідного відділу тонкої кишки на відстані 20-30 см від місця обструкції.

Через 36-48 год після моделювання ГТКН виявлені виражені некробіотичні зміни епітелію ворсинок слизової оболонки з ознаками значних змін мікроциркуляції в стінці кишки, різким зменшенням кількості клітин дифузної ендокринної системи та вираженими набряками. Життєздатні ділянки привідного відділу кишки виявлені на відстані 40-50 см від місця обструкції.

У локусі кишки через 48-72 год з часу моделювання непрохідності спостерігалася значна десквамація епітелію, прояви незворотних некротичних змін на фоні ексудативних ознак, наявність вогнищевих некрозів, ульceraція слизових оболонок із розповсюдженням на глибинні шари, значне потовщення м'язового компонента, повнокров'я венозних судин, нитчасті фіброзні нашарування на серозній оболонці, зумовлюючи передперфоративний стан кишкової стінки впродовж 60-80 см привідного відділу кишки.

Ураховуючи, що вміст привідного відділу кишки є одним із джерел формування ендотоксикації і його функціональний стан, напряду впливає на результати комплексного хірургічного лікування, обсяг резекції життєздатного проксимального відділу тонкої кишки визначали шляхом відрхування із загального обсягу резекції довжини патоморфологічно зміненої ділянки, додаючи умовну довжину життєздатного проксимального відділу в розмірі 10 см, який видался.

Мікробіологічні дослідження свідчать, що в пристенотичному відділі тонкої кишки уже через 12 год з часу ініціації непрохідності кількість кишкової палички нарастає на 44,8 %, пептокока – на 68,5 %, клостридій – на 71,4 %, бактероїдів – на 14,2 %. Ендотоксини, які виділяють мікроорганізми, здатні проявляти властивості медіаторів гострого запалення, пошкоджувати ендотелій судин і сприяти розвитку системної коагулопатії, збільшувати проникливість клітинних і лізосомальних мембран, активізувати кінінову систему, у результаті чого порушується травлення, транспорт електrolітів, посилюється секреція в просвіт кишок [4]. Тут відбувається гниття, надлишкове утворення високотоксичних речовин: індолу, скатолу, фенолу, путресцину, кадаверину та ін., які після прориву кишкового бар'єра у великій кількості надходять у системний крово- і лімфообіг [5].

Особливе значення в прогресуванні ендотоксикозу та розвитку відповідних ускладнень при ГТКН належить порушенню мікроелементного

гомеостазу [6]. Мікроелементний гомеостаз відіграє важливу роль у регуляції діяльності всіх систем і органів організму. Мікроелементи не синтезуються в клітинах, а надходять в організм із харчовими продуктами та відіграють роль базисних модуляторів для синтезу органічних структур і біологічно активних речовин, підтримуючи стабільність гомеостазу в організмі. В умовах ГТКН зрушення в перерозподілі вмісту мікроелементів у тканинах розвиваються настільки швидко, що організм не встигає адаптуватись до змін метаболізму. Співвідношення, що виникають між вмістом мікроелементів-металів, які корегують специфічні процеси метаболізму, є сумарним відображенням тих змін, які виникають у кількісному вмісті їх у тканинах при ГТКН.

Особливість біологічної дії мікроелементів – металів полягає в тому, що вони активують більшість ферментативних систем у тканинах, впливають на процеси тканинного дихання, енергетичного обміну, кровотворення, імунологічні реакції, синтез біологічно активних речовин, метаболізм нуклеїнових кислот, білків, вуглеводів, ліпідів, а також корегують рівень вільно радикальних процесів та системи антиоксидантного захисту [7].

Розвиток ГТКН у тварин супроводжувався прогресивним наростанням ендотоксикозу та загибеллю тварин на 3-4-ту добу. Уже після 12 год розвитку ГТКН у тварин виявлялись ознаки ендотоксикації, що проявлялося кволістю, адинамією, відмовою від їжі, руховим збудженням при пальпації живота.

Результатами дослідження встановлено, що інтенсивне наростання ЕІ залежало від часу моделювання ГТКН. Так, через 12 год експерименту параметри показників ЛШ, МСМ зросли відповідно до 2,42±0,19 ум.од., 3,96±0,30 ум.од., 0,35±0,02 ум.од., при нормі 0,72±0,004 ум.од. та 0,32±0,014 ум.од., і прогресивно збільшувались. Через 72 год експерименту ЛШ зріс у 9,5 раза, тоді як вміст МСМ досягав 0,71±0,07 ум.од.

Значно зростали й параметри активності перекисного окиснення ліпідів. Так рівень МА та ДК через 12 год становив відповідно 5, 60±0,23 нмоль/мл та 2,78±0,03 ум.од. (при нормі 3,14±0,09 нмоль/мл та 1,14±0,08 ум.од.). На 72 год дослідження їхній вміст відповідно дорівнював 8,24±0,41 нмоль/мл та 4,78±0,02 ум.од.

Одночасно зростання рівня ЕІ в експериментальних тварин супроводжувалося прогресивним зниженням вмісту Fe, Cu, Zn у цільній крові, печінці та кістках. Кількість Zn із розвитком ГТКН поступово наростала в м'язовій тканині.

Уміст заліза прогресивно падав і через після 72 год становив у крові – 388,7±10,12 мг/кг, печінці – 78,2±1,80 мг/кг, м'язах – 11,5±0,78 мг/кг, кістках – 116,1±2,90 мг/кг при нормі відповідно – 514,5±11,7 мг/кг, 130,5±2,80 мг/кг, 18,4±0,91 мг/кг, 146,4±3,85 мг/кг. Наростання дефіциту заліза в крові зумовлює зменшення доставки кисню до клітин, гальмування залізозв'язуючих білків та пригнічення захисних сил організму, оскільки

залізодефіцитні стани ведуть до значного послаблення імунітету [10, 11]. Низький уміст заліза призводить до зниження насиченості тканин гранулоцитами й макрофагами з одночасним пригніченням фагоцитозу та відповіді лімфоцитів на стимуляцію утворення антитіл, синтезу інтерферону [6].

Через 12 год з часу моделювання ГТКН спостерігалось зниження вмісту міді в печінці, м'язах та кістках відповідно до $6,02 \pm 0,31$ мг/кг, $2,02 \pm 0,15$, $24,2 \pm 2,18$ мг/кг, при нормі $7,20 \pm 0,30$ мг/кг, $2,32 \pm 0,18$ мг/кг та $25,4 \pm 2,08$ ($p < 0,05$). Кількість міді в крові дещо зростала й через 12 год була $1,42 \pm 0,06$ мг/л при нормі $1,34 \pm 0,05$ мг/л. У подальшому, через 24, 36, 48 та 72 год рівень міді у всіх середовищах прогресивно знижувався і через 72 год становив у крові – $0,92 \pm 0,07$ мг/кг, печінці $4,30 \pm 0,044$ мг/кг, м'язах – $1,61 \pm 0,01$ мг/кг, кістках – $20,4 \pm 1,94$ мг/кг.

Такі втрати міді зумовлюють негативні наслідки. Це, зокрема, порушення окисно-відновних процесів [12], пригнічення активності Т- і В-лімфоцитів, зниження антимікробної активності макрофагів [13], спотворення процесів формування сполучної тканини, що призводить до утворення спайок [14].

Уміст цинку в крові, печінці та кістках через 12 год після моделювання непрохідності становив відповідно – $6,14 \pm 0,13$ мг/л, $2,72 \pm 1,75$ мг/кг, $140,4 \pm 3,95$ при нормі $6,32 \pm 0,18$, $30,25 \pm 1,25$ мг/кг та $152,4 \pm 4,12$ мг/кг. У м'язовій тканині вміст цинку дещо зростав і становив $19,4 \pm 0,5$ мг/кг при нормі $17,50 \pm 0,48$ мг/кг.

Через 72 год рівень цинку значно знизився й становив у крові $4,48 \pm 0,08$ мг/кг, у печінці – $2,58 \pm 0,64$ мг/кг і кістках $115,8 \pm 4,02$ мг/кг. Тоді як у м'язах рівень його збільшився до $25,8 \pm 0,64$ мг/кг.

Цинк є важливим елементом – регулятором активності імунної системи, модулює проникливість слизових оболонок органів травлення [12, 14]. При дефіциті цинку відбувається послаблення факторів неспецифічного імунного захисту, що полягає в зниженні фагоцитарної здатності макрофагів, моноцитів і поліморфноядерних нейтрофілів, активності природних кілерів. Навіть незначне пониження рівня цинку в крові супроводжується обмеженням продукування Т-лімфоцитами специфічних цитокінів, які регулюють імунну відповідь і діють як фактор росту для імунної системи. Одночасно спостерігається вивільнення окремих факторів ендогенної інтоксикації гістаміну, гепарину та кінінів із гранулоцитів, що поглиблюють клінічний перебіг патологічного процесу при ГТКН [6].

Висновки

1. У формуванні та прогресуванні ендогенної інтоксикації при експериментальній гострій тонкокишкової непрохідності важливу роль відіграють порушення гомеостазу мікроелементів – металів, що є одним із пускових механізмів формування факторів ендоінтоксикації.

2. Установлено чіткий взаємозв'язок між часом розвитку непрохідності, наростанням ступеня ентерергії, та глибиною порушень обміну мікроелементів на фоні наростання ендотоксикозу.

3. Отримані дані можуть створити основу для корекції комплексного хірургічного лікування із застосуванням антиоксидантної, гепатопротекторної, антигіпоксикантної та інтестинальної терапії, залежно від термінів відновлення прохідності тонкої кишки.

Перспективи подальших досліджень. На підставі отриманих даних планується сформулювати концепцію визначення факторів становлення, прогресування та взаємообтяження перебігу ГТКН та розробити критерії дисфункції печінки у хворих на ГТКН за показниками активності органоспецифічних ферментів сироватки крові, як маркерів стану клітинних мембран, білоксинтезувальної, сечоутворювальної, детоксикаційної, енергозабезпечуючої та видільної функції геатоцитів. Будуть сформульовані прогностичні критерії та розроблені протоколи надання невідкладної хірургічної допомоги з урахуванням перебігу ГТКН.

Література

1. Ничитайло М.Ю. Діагностична та лікувальна лапаротомія при гострих панкреатитах, ускладнених перитонітом / М.Ю. Ничитайло, О.П. Кондратюк, Н.Д. Волошенкова // Клін. хірургія. – 2004. – № 4-5. – С. 53-54.
2. Иммунокорекция у больных старших возрастных групп с распространенными формами перитонита / Б.С. Брыскин, Н.Н. Хачатрян, В.О. Ханов [и др.] // Хірургія. – 2008. – № 10. – С. 19-26.
3. Клименко Ю.А. Характеристика змін і корекція порушень мікроелементного гомеостазу та профілактика ускладнень при експериментальному перитоніті / Ю.А. Клименко // Гал. лікар. вісник. – 2000. – № 1. – С. 31-35.
4. Ерухин И.А. Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальности клинической проблемы / И.А. Ерухин, С.Ф. Багненко, Е.Г. Григорьева // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 5. – С. 8-12.
5. Гусак И.В. Профилактика и лечение печеночной недостаточности у больных с абдоминальным сепсисом / И.В. Гусак, Ю.Р. Иванова // Труды Крымского госуниверситета. – 2007. – Т. 143. – С. 89-92.
6. Микроэлементозы человека. Этиология, классификация, органопатология / А.Г. Авцин, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, А.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
7. Барашков Г.К. Микроэлементы в теории и практике медицины / Г.К. Барашков, Л.И. Зайцева // Врач. – 2004. – № 10. – С. 45-47.
8. Крючина Є.А. Стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи та вмісту мікроелементів при гострому панкреатиті / Є.А. Крючина // Лікувал. справа. – 2000. – № 2. – С. 34-37.

9. Григорьева А.С. Роль микроэлементов в коррекции нарушения иммунитета, антирадикальной и антиперекисной защиты организма. Опыт клинического применения нового микроэлементного препарата "Витан" у детей / А.С. Григорьева, В.П. Радионов, Н.Ф. Конахович // Микроэлементы в мед. – 2004. – Т. 5, вып. 4. – С. 43-46.
10. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М.: Оникс 21 век; Мир, 2004. – С. 216.
11. Шкала А.В. Микроэлементы: біологічна роль в організмі людини / А.В. Шкала // Гал. лікар. вісник. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 125-127.
12. Кудрин А.В. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков. – М.: изд-во КМК, 2000. – С. 537.
13. Башкірова Г.М. Біологічна роль деяких есенційних макро- та мікроелементів / Г.М. Башкірова, Л.І. Руденко // Ліки України. – 2004. – № 10. – С. 59-65.
14. Орібко І.Б. Біологічна роль міді в окисно-відновних процесах в організмі людини / І.Б. Орібко // Нов. стоматол. – 2000. – Т. 23, № 2. – С. 61-62.

ОЦЕНКА УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

В.Д. Скрипко

Резюме. Обобщены результаты исследования нарушений функции тонкой кишки в зависимости от времени развития непроходимости в патогенезе формирования показателей эндотоксикоза и микроэлементного гомеостаза в эксперименте на 40 свиньях вьетнамской породы. Установлено, что протекание болезни и хирургическое возобновление проходимости тонкой кишки в условиях эксперимента сопровождалось значительными изменениями биохимических показателей и микроэлементного гомеостаза в организме, которые зависели от продолжительности кишечной непроходимости.

Ключевые слова: тонкая кишка, интоксикация, микроэлементный гомеостаз, биохимические показатели.

THE STATE OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND THE DYNAMICS OF CHANGES OF TRACE ELEMENT HOMEOSTASIS IN EXPERIMENTAL ACUTE SMALL BOWEL OBSTRUCTION

V.D. Skrypko

Abstract. The author has generalized the results of an investigation of an impaired function of the small intestine, depending on the time of the development of acute intestinal obstruction in the pathogenesis of the formation of the indicators of endogenous intoxication and trace element homeostasis in an experiment on 40 pigs of the Vietnamese breed. It has been established that the course of the disease under the experimental conditions is accompanied with essential changes of the biochemical parameters and trace elements homeostasis in the organism that were dependent on the duration of intestinal obstruction.

Key words: small intestine, intoxication, trace element homeostasis, biochemical parameters.

SHEE "National Medical University" (Ivano-Frankivs'k)

Рецензент – проф. Ф.В. Гринчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 122-125

Надійшла до редакції 03.12.2012 року