

УДК 616.37-002.1:612.339-092

О.В.Ротар
В.І.РотарБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ
ПІДВИЩЕННЯ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОГО
ТИСКУ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ****Ключові слова:** панкреатит,
внутрішньочеревний тиск, транс-
локація**Резюме.** У тварин з набряковою формою гострого експериментального панкреатиту підвищення тиску в черевній порожнині до 15 мм рт. ст. супроводжується ішемією слизової оболонки тонкої кишки, а при тиску в черевній порожнині 20-25 мм рт. ст. розвивається панкреонекроз у 73,4% і синдром абдомінальної компресії в 28,54% експериментальних тварин, порушується бар'єрна функція тонкої кишки, що спричиняє міграцію *E.coli* і грамнегативних ентеробактерій у мезентеріальні лімфовузли і у вогнища деструкції підшлункової залози.**Вступ**

Підвищення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) зустрічається майже в кожного другого хворого на гострий панкреатит (ГП), перитоніт, травми органів черевної порожнини [6,7]. Внутрішньочеревна гіпертензія (ВЧГ) негативно впливає на функції всіх органів і систем, у першу чергу шлунково-кишкового тракту, що зумовлено особливістю його кровопостачання [6,8]. За даними [7] кровобіг по мезентеріальних артеріях падає непропорційно підвищенню ВЧТ, ішемія слизової оболонки тонкої кишки настає раніше клінічних проявів синдрому абдомінальної компресії (САК), що не дозволяє своєчасно виставляти діагноз і проводити адекватне лікування. Крім того, величина ВЧТ, при якій настає ішемія слизової оболонки тонкої кишки, практично не визначена.

Мета дослідження

Вивчити вплив підвищення внутрішньочеревного тиску на перебіг гострого експериментального панкреатиту, кровопостачання і бар'єрну функцію тонкої кишки.

Матеріал і методи

Робота виконана на білих щурах - самцях лінії Вістар, масою 200-250 г. Під загальною анестезією каліпсолом, малим розрізом, розкривали шкіру в ділянці передньої поверхні черевної стінки, на апоневроз накладали кисетний шов атравматичною монофіламентною ниткою, у центрі якого в черевну порожнину (ЧП) вводили катетер. Катетер проводили через «тунель» у підшкірній клітковині на потиличну ділянку і закривали «заглушкою». Індукцію гострого набрякового панкреатиту проводили L-аргініном за методом [10]. Через 3 години після індукції вимірювали ВЧТ [5] і поступово підвищували тиск у ЧП до 15 мм рт. ст. (II), до 20

© О.В.Ротар, В.І.Ротар, 2012

мм рт. ст. - (III), до 25 мм рт. ст. - (IV) групи тварин і утримували на такому рівні протягом наступних 3 годин. У 7 тварин (I група) ВЧТ не підвищували. Контрольною групою (КТ) слугували 7 тварин, яким проводили тільки лапаротомію. Перед закінченням експерименту під загальною анестезією проводили лапаротомію і забирали кров з аорти і мезентеріальної вени для дослідження газового вмісту, амілази (Ам), гематокриту (Гт). Тварин виводили з експерименту через 12 год шляхом передозування тіопенталу натрію. Експерименти проводили відповідно положень Конвенції ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р. Проводили макроскопічне і гістологічне дослідження тканин підшлункової залози (ПЗ) і тонкої кишки (ТК). Оцінювали ступінь набряку, інфільтрацію клітин і ацинарний некроз [1,2]. У тканинах ТК визначали молочну кислоту (МК), малоновий діальдегід (МД), дієнові кон'югати (ДК) [3]. Для мікробіологічного дослідження забирали портальну (ПК) і системну кров (СК), мезентеріальні лімфовузли (МЛФ), тканини ПЗ, легень (Лг), печінки (П), селезінки (С) і очеревинної порожнини (ОП). Усі отримані цифрові дані опрацьовані статистично із використанням критерію (t) Стьюдента при нормальному розподілі величин, що аналізуються, та критерію Вілкоксона – при відхиленні від нормального розподілу. Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

При лапаротомії в експериментальних тварин I групи спостерігалася гіперемія і набряк ПЗ, помірний набряк стінки ТК і незначна кількість (в середньому $1,5 \pm 0,6$ мл) світлої рідини в ЧП, що

Таблиця 1

Макроскопічні та мікроскопічні зміни тканин підшлункової залози та тонкої кишки при внутрішньочеревній гіпертензії у тварин із гострим експериментальним гострим панкреатитом (M±m)

Показник	Групи тварин, ВЧТ в мм рт ст.				
	Контрольна, 0 (n=7)	I, 5 (n=7)	II, 15 (n=7)	III, 20 (n=7)	IV, 25 (n=7)
Тканини підшлункової залози, макроскопічні ознаки					
Набряк, бали	0	1,7±0,1	2,1±0,2	2,6±0,3	2,8±0,2*
Жировий некроз, бали	0	0	0,7±0,2	1,7±0,2	2,6±0,3*
Геморагії, бали	0	0	0,7±0,2	1,7±0,2	2,7±0,3*
Тканини підшлункової залози, мікроскопічні ознаки					
Набряк, бали	0	1,2±0,1	2,3±0,2	2,6±0,3	2,7±0,2*
Судинні зміни, бали	0	0	0,5±0,2	1,3±0,2	1,6±0,3*
Ознаки запалення, бали	0	0,2±0,1	0,5±0,2	0,7±0,1	0,9±0,3*
Ацинарний некроз, бали	0	0,5±0,2	1,3±0,3	1,6±0,1	1,8±0,3*
Тканини тонкої кишки, макро- і мікроскопічні зміни					
Набряк, бали	0	1,2±0,1	2,3±0,2	2,8±0,3	2,9±0,1*
Геморагії, бали	0	0	0,5±0,2	1,3±0,2	1,6±0,3*
Виразкування, бали	0	0	0,5±0,2	0,7±0,1	1,9±0,2*
Асцит, мл	0	1,5±0,6	4,3±0,3	6,6±0,4	8,8±0,7¥

Примітки. *p<0,05 – у порівнянні з показниками тварин I або II груп; ¥<0,01- у порівнянні з показниками тварин I або II груп. ВЧТ – внутрішньочеревний тиск.

Таблиця 2

Частота виділення мікроорганізмів у тварин із гострим експериментальним панкреатитом при підвищенні внутрішньочеревного тиску

Середовище	Групи дослідних тварин, ВЧТ в мм рт ст.				
	Контрольна, 0 (n=7)	I, 5 (n=7)	II, 15 (n=7)	III, 20 (n=7)	IV, 25 (n=7)
Мезентеріальні лімфовузли, n (%)	0	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,2)	7 (100)
Ворітна вена, n (%)	0	0	1 (14,3)	2 (28,6)	5 (71,4)
Очеревинна порожнина, n (%)	0	1 (14,3)	1 (14,3)	2 (28,6)	3 (42,8)
Нижня порожниста вена, n (%)	0	0	0	1 (14,3)	2 (28,6)
Печінка, n (%)	0	0	0	2 (28,6)	3 (42,8)
Підшлункова залоза, n (%)	0	0	2 (28,6)	4 (57,2)	7 (100)

Примітка. ВЧТ – внутрішньочеревний тиск.

характерно для набрякової форми ГП. ВЧТ знаходився у межах від 0 до 5 мм рт. ст., що практично відповідав показникам КГ. Підвищення ВЧТ до 15 мм рт. ст. практично не впливало на загальний стан експериментальних тварин II групи, але морфологічні зміни у тканинах були більш значними (табл.1). У результаті набряку збільшувався простір між дольками ПЗ, виявлявся ацинарний розрив, спостерігалася перидуктальна інфільтрація і незначні осередкові геморагії (0,7±0,2 бала). Макроскопічно у тканинах ПЗ виявлялися поодинокі (0,7±0,2 бала) осередки жирового некрозу. Значно потовщувалася стінка ТК, особливо пристінковий слизовий шар, який легко відшаровувався у просвіт кишки. На деяких ділянках

ТК відбувалася втрата цілісності слизової оболонки по типу виразкового дефекту(0,5 ±0,2 бала). У просвіті ТК і ЧП збільшувалася кількість рідини. Загальний стан тварин значно погіршився при ВЧТ 20 мм рт. ст. і особливо при 25 мм рт. ст. У 3 із 7 тварин IV групи розвилися ознаки шоку, які проявлялися блідістю і ціанозом слизових оболонок, частим, поверхневим і аритмічним диханням, розширенням зіниць. Летальність до 12 годин експерименту в даній групі тварин становила 28,57%. Прогресивно збільшувався асцит (табл.1) і набряк органів ЧП не тільки в результаті підвищеної проникливості капілярів під дією активованих ферментів ПЗ[], але, в основному, за рахунок порушення рівноваги «фільтрація-реаб-

сорбція» (закону Старлінга) у капілярах. При ВЧГ підвищується гідростатичний тиск у венозній системі ворітної вени (ВВ), при цьому збільшується фільтрація рідини в тканини і практично не відбувається її реабсорбція із міжклітинного простору (МП) у венозне русло. У порівнянні з тваринами I групи кількість рідини в ЧП у тварин IV групи збільшилася в 5,56 рази ($p < 0,01$). У просвіті кишки накопичувалася велика кількість рідини з геморагічним відтінком. Стінка ТК набрякла, потовщена і ригідна, достовірно ($p < 0,05$) збільшувалися крововиливи і виразкові дефекти слизової оболонки (табл. 1), які служать морфологічним субстратом для транслокації ендотоксину і бактерій у кров і лімфу. При ВЧГ 25 мм рт. ст. підвищувався Гт до $0,62 \pm 0,02$ л/л (контроль - $0,43 \pm 0,03$ л/л, $p < 0,01$) і розвивався «синдром капілярної втрати» [4], що проявлявся гемоконцентрацією, внутрішньокапілярним тромбуванням і порушенням кровопостачання органів ЧП. Ішемія тканин ТК і ПЗ супроводжувалася підвищенням активності анаеробного метаболізму, у першу чергу глюкози, і накопиченням у тканинах МК. У тварин КГ вміст МК у тканинах ТК становив $4,34 \pm 0,26$ мкмоль/г і недостовірно підвищувався ($p > 0,05$) до $5,76 \pm 0,62$ мкмоль/г через 3 години після індукції набрякової форми ГП (I група). При ВЧГ 15 мм рт. ст. концентрація МК у два рази ($p < 0,05$) перевищувала показники КГ, що свідчило про розвиток тканинної гіпоксії. При подальшій ВЧГ ішемія тканин ТК наростала і концентрація МК у тварин III і IV груп збільшувалася, відповідно до $11,36 \pm 0,66$ і $15,64 \pm 0,58$ мкмоль/г ($p < 0,01$). При ВЧГ вище 20 мм рт. ст. посилювалися некротичні і запальні зміни в ПЗ. Так, у тварин III і IV груп виявляли множинні осередки жирового некрозу ПЗ у вигляді білдожовтих плям різного розміру, які розповсюджувалися на ділянку сальника і парапанкреатичну клітковину, а також дифузні геморагії в паренхіму залози. При гістологічному дослідженні виявляли також лейкоцитарну інфільтрацію і лобулярний некроз, які займали більше 50% площі підшлункової залози. Підвищувалася активність амілази крові до $26,8 \pm 3,2$ мг/сек/л (контроль - $7,8 \pm 1,4$ мг/сек/л, $p < 0,02$), у тканинах ТК збільшувався вміст ДК до $12,86 \pm 0,87$ мкмоль/г (контроль - $8,13 \pm 0,91$ мкмоль/г, $p < 0,05$) і МД - до $9,6 \pm 6,63$ мкмоль/г (контроль - $5,62 \pm 4,91$ $p < 0,02$).

При бактеріологічному дослідженні портальної і системної крові, тканин ПЗ, МЛВ, П та ОП у тварин контрольної групи мікроорганізми не виділялися (табл. 2). У тварин I групи з набряковою формою ГП було виділено *E.coli* у вигляді монокультури із регіональних МЛВ і ексудату

ОП. При підвищенні ВЧГ до 15 мм рт. ст. у тварин II групи з набряковою формою ГП *E.coli* в асоціації з *S.epidermidis* мігрують із ТК у МЛВ, ОП і тканини ПЗ. Бактеріальна транслокація прогресивно збільшується при подальшому підвищенні ВЧГ і досягає 100% у МЛВ і деструктивні тканини ПЗ у тварин IV групи (табл.2). Розширюється спектр мікрофлори, яка заселяє МЛВ і тканини ПЗ, в основному, за рахунок грамнегативних ентеробактерій (*K.pneumonia*, *E.tarda*, *P.mirabilis*, *E.fecalis*), частота зустрічання яких становить від 18,8% до 39,6%, а популяційний рівень від $5,32 \pm 0,45$ Іг КУО/г в *E.coli* і до $6,08 \pm 0,23$ Іг КУО/г у *E.tarda*.

Висновок

Внутрішньочеревна гіпертензія несприятливо впливає на перебіг гострого панкреатиту в експериментальних тварин. При внутрішньочеревному тиску 15 мм рт. ст. у тварин із набряковою формою гострого експериментального панкреатиту настає ішемія слизової оболонки тонкої кишки. При подальшому підвищенні тиску в черевній порожнині до 20-25 мм рт. ст. розвивається панкреонекроз, порушується бар'єрна функція тонкої кишки, що проявляється бактеріальною транслокацією.

Перспективи подальших досліджень

Перспективний напрямок є обґрунтування і розробка хірургічних і консервативних методів лікування підвищеного внутрішньочеревного тиску при панкреатиті.

Література. 1.Криворучко І.А. Роль оксида азота і перекисного окислення ліпидів в патогенезі експериментального гострого панкреатита / І.А.Криворучко, А.А.Федорович // Клінічна хірургія. -2005. - №1. - С.58-62. 2.Лобенко О.А. NO-опосередковані механізми розвитку експериментального панкреатиту / О.А.Лобенко, В.М.Демидов, С.М.Демидов // Ж. Акад. мед. Наук України, 2002. -т.8. - №2. - С.385-393. 3.Магальяс В.М. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / В.М.Магальяс, А.О Міхеев, Ю.Е.Роговий, А.В.-Щербініна та інші // Навчально-методичний посібник, Чернівці - 42 с. 4.Маркс Г. И. Инфузионная терапия при сепсисе и синдром капиллярной утечки / Г.И.Маркс // ЕЖА, 2003. -V.20. -P.429-438. 5.Патент на корисну модель №25540 Україна, МПК А61В 5/02. Прилад для вимірювання внутрішньочеревного тиску / І.В.Мельник, М.Г.Гончар, Н.Я.Кобринська. - № 200703966; заявл.10.04.2007; опубл.10.08.2007, бюл. №12, 2007 р. 6.Шано В.П. Актуальність профілактики внутрішньочеревної гіпертензії у боліх острым деструктивним панкреатитом / В.П.Шано, С.В.Гладкая, И.В.Гуменюк, О.В.Демчук и др.// Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, 2010. -№2-д. -С.70-71. 7.Bongard F. Adverse Consequences of increased intra-abdominal pressure on bowel tissue oxygen / F. Bongard, N.Pianim, Dubecz, S.R. Klein // J Trauma, 1995. -V. 3. - P.519-525. 8.Diebel LN. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. / L.N. Diebel LN S.A. Dulchavsky, W.J. Brown // J Trauma, 1997. -V. 43. - P.852-855. 9.Kopelman T. Abdominal compartment syndrome in patients with isolated extraperitoneal injuries / T.Kopelman, C.Harris, R.Miller, R.Arrilaga // J. Trauma,

2000.-V.49.-P.744-749. 10.Hegyı P. L-arginine-induced experimental pancreatitis / P.Hegyı, J.Pakonczay, R.Sari et al. // World J. Gastroenterol.-2004.-V.10.-P.2003-2009.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПОВЫШЕНИЯ ВНУТРИБРЮШНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

А. В. Ротарь, В. И. Ротарь

Резюме. У животных с отеочной формой экспериментального панкреатита повышение давления в брюшной полости до 15 мм рт ст. вызывает ишемию слизистой тонкой кишки, а при давлении 20-25 мм рт ст. развивается панкреонекроз в 73,4% и синдром абдоминальной компрессии в 28,54% животных, нарушается барьерная функция тонкой кишки, что сопровождается миграцией E.coli и грамотрицательных энтеробактерий в мезентериальные лимфоузлы и в очаги деструкции поджелудочной железы.

Ключовые слова: панкреатит, внутрибрюшное давление, транслокация.

UDC 616.37-002.1:612.339-092

**PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF INCREASED
INTRA ABDOMINAL PRESSURE DURING ACUTE
PANCREATITIS**

O. V. Rotar, V. I. Rotar

Purpose. To investigate the influence of elevated intraabdominal pressure on progress of acute pancreatitis (AP), blood supply and barrier function of small intestine.

Design / approach. Experiments on 90 rats were performed. Edematous AP was induced by intraperitoneal injection

of 250 mg/100 g of 20% L-arginine solution. Intraabdominal pressure has been continuously measured through the catheter after initiation of AP (1st group) or elevated to the level of 15 mm Hg (2-nd group), 20 mm Hg (3-rd group) and 25 mm Hg (4-th group) during 3 hours. Changes of level lactic acid, malonedialdehyde and diene conjugates were evaluated in pancreatic and small intestinal tissues. Concentration of microorganism in internal organs were investigated by bacteriological methods.

Findings. Increase of intraabdominal pressure to the level of 15 mm Hg was followed with ischemia of mucosal layer of small bowel. In case of elevation of intraabdominal pressure to the level of 20-25 mm Hg pancreonecrosis appeared at 73,4% and abdominal compartment syndrome developed at 28,54% of experimental animals, translocation of E.coli and other Enterobacteria sp. occurred to mesenteric lymph nodes and pancreas.

Research limitation / implication. Clinical study is necessary to confirm the effects of elevated intraabdominal pressure on worsening of prognosis of acute edematous pancreatitis in patients.

Originality / value. Performed study has proved harmful influence of elevated intraabdominal pressure on progression of acute pancreatitis in rats due to disorders of intestinal wall metabolism and enhancing bacterial translocation to pancreatic tissue.

Keywords: pancreatitis, abdominal pressure, translocation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

E-mail: alrotar@i.ua

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №1 (39).-P.138-141.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – д. мед. н. І. В. Шварковський

© О.В.Ротар, В.І.Ротар, 2012