

УДК: 616.345-089.86:616.1]-08

Ротар О.В.

ВИКОРИСТАННЯ ПЕРФТОРАНУ ПРИ ФОРМУВАННІ ТОВСТОКИШКОВИХ АНАСТОМОЗІВ В УМОВАХ ПОРУШЕНОГО КРОВОПОСТАЧАННЯ

Буковинська державна медична академія

Реферат

В експерименті на 60 білих щурах моделювали гіперперфузію сегмента товстої кишки, формували товстокишкові анастомози і вивчали вплив перфторану на їх загоєння. При гіперперфузії товстої кишки зменшується синтез оксипроліну на 41,4% і фізична міцність анастомозів на 40%, у 4 із 12 дослідних тварин виникла неспроможність швів анастомозу. Внутрішньовенне введення 10% емульсії перфторану у дозі 10 мл/кг відновлювало до рівня контрольної групи концентрацію молочної кислоти, колагену та фізичну міцність анастомозів.

Ключові слова: товста кишка, анастомози, перфторан.

Вступ

Проблема загоєння міжкишкових анастомозів після операцій на товстій кишці – одна з найбільш актуальних в абдомінальній хірургії. Незважаючи на удосконалення техніки операцій та деякі досягнення хірургії шлунково-кишкового тракту, частота неспроможності швів анастомозів, яка виникає після операції на товстій кишці залишається досить високою і становить 3-20% [3,5]. Серед багатьох чинників, які несприятливо впливають на загоєння товстокишкових анастомозів, важливу роль відіграє тканинний дефіцит кисню, який виникає в результаті порушеного регіонального кровопостачання [11].

Існуючі методи підвищення доставки кисню до тканин (гіпербарооксія, введення оксигенованих розчинів у просвіт кишки) не знайшли використання при операції на товстій кишці. У теперішній час у клінічну практику впроваджуються плазмозамінники з газотранспортними властивостями. Серед них – модифікований гемоглобін і перфторвуглеводні [2].

Мета дослідження

Обґрунтувати використання препарату з газотранспортними властивостями перфторану для покращання загоєння товстокишкових анастомозів, сформованих в умовах недостатнього регіонального кровопостачання.

Матеріал та методи дослідження

В експерименті на 40 білих щурах моделювали недостатнє регіональне кровопостачання (гіперперфузію) сегмента товстої кишки [7]. Під загальною анестезією каліпсолом (40 мг/кг) проводили нижньосерединну лапаротомію, у рану виводили висхідну кишку, перев'язували прямі артерії і пересікали брижу кишки на протязі 4 см. Ішемічну ділянку кишки пересікали посередині і формували товстокишковий анастомоз (ТА) "кінець у кінець" однорядним безперервним швом. У дослідних тварин I групи під час формування ТА

внутрішньовенно вводили фізіологічний розчин у дозі 10 мл/кг, у II групі тварин – перфторан (ПФ) 10 мл/кг. У тварин контрольної групи (20) формували ТА без попереднього порушення кровопостачання.

Через 4 години після операції у 8 тварин кожної групи в тканинах ТА визначали концентрацію молочної кислоти [9]. Інших тварин виводили з експерименту на 7 добу. При релапаротомії проводили макроскопічний огляд черевної порожнини та анастомозів. Методом пневмопресії визначали фізичну міцність (ФМ) анастомозів, при цьому фіксували місце розриву. Гістологічне дослідження ТА проводили із забарвленням препаратів гематоксилін-еозином та по Ван-Гізону. В анастомозах визначали вміст колагену за концентрацією оксипроліну [10] та загальних глікопротеїдів - за концентрацією гексозамінів [6]. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням SPSS 9.0 [1].

Результати та їх обговорення

Результати обстеження показали, що вміст молочної кислоти (МК) у тканинах стінки товстої кишки тварин контрольної групи становив у середньому $4,46 \pm 0,32$ мкмоль/г. Після пересічення кишки і формування ТА вміст МК у тканинах анастомозу достовірно ($p > 0,05$) підвищувався до $8,34 \pm 0,23$ мкмоль/г. Тобто, пересічення кишки і формування ТА викликає порушення кровопостачання і тканинну гіпоксію, ступінь якої залежить від техніки шва [8].

Біохімічні процеси, які підвищують рівень МК у тканинах ТА при порушеному регіональному кровопостачанню, представлені на рисунку 1.

Енергія, яка необхідна для загоєння ТА, знаходиться у формі аденозинтрифосфата (АТФ) і утворюється у два етапи із глюкози (Г). На першому етапі в цитозолі Г перетворюється в піруват (П). При цьому утворюється 2 молекули АТФ. Другий етап проходить у мітохондріях і включає цикл Кребса та низку транспортних електронів (ТЕ): П у присутності O_2 повністю метаболізується до CO_2 і води, утворюється 34 молекули АТФ. Недостаток кисню на клітинному рівні блокує цикл Кребса і низку ТЕ: П конвертується в МК, яка накопичується в тканинах. При чому, спостерігається висока залежність продукції МК від кисневого забезпечення ТА. У дослідних тварин з недостатнім кровопостачанням ТА (I група) концентрація МК підвищилась до $15,28 \pm 0,24$ мкмоль/г, що в 1,83 рази перевищувало показник контрольної групи (табл. 1).

Адреса для листування:

Ротарю О.В.
вул. Полетаєва 6Г, кв. 3
м. Чернівці, 58000, тел. 47410

© Асоціація хірургів-гепатологів України, 2003

Порушення кровопостачання ТА у дослідних тварин I групи негативно впливала на їх загоснення, особливо на процеси синтезу колагену (К) і гексозамінів (ГА), які вимагають високого енергетичного і кисневого забезпечення. Вміст

нижчий, ніж у тварин контрольної групи і складав тільки $8,2 \pm 0,37$ мкг/мг. Концентрація ГА в абсолютному значенні не змінилась, але збільшилось відношення ГА/ОП із $0,92 \pm 0,029$ до $1,62 \pm 0,046$ за рахунок ГА, що свідчить про недостатню зрілість

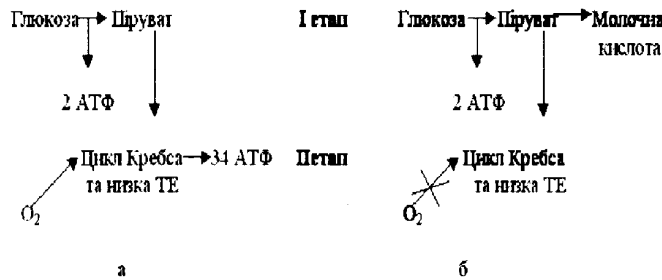


Рис. 1. Біохімічні процеси підвищення рівня молочної кислоти в тканинах товстокишкових анастомозів: а – у присутності O₂; б – при гіпоксії. (Пояснення в тексті).

оксипроліну (ОП), який служить прямим маркером К у тканинах ТА, на 7 день після операції був на 41,4%

грануляційної тканини.

Таблиця 1

Вміст молочної кислоти, оксипроліну, гексозамінів у тканинах товстокишкових анастомозів та їх фізична міцність у дослідних тварин (M+m)

Показник	Контрольна група, n ₁ -8, n ₂ -12	I група, n ₁ -8, n ₂ -12	II група, n ₁ -8, n ₂ -12
Молочна кислота, мкмоль/г	8,3±0,23	15,3±0,24*	9,0±0,35‡
Оксипролін, мкг/мг	14,0±0,45	8,2±0,37*	12,1±0,70‡
Гексозаміни, мкг/мг	12,8±0,28	13,1±0,45	13,8±0,21
Гексозаміни / оксипролін	0,92±0,029	1,62±0,046*	1,18±0,067*‡
Фізична міцність, мм рт ст	220±9,5	131,9±7,9*	195,8±7,9‡

* – p<0,05 у порівнянні з показниками контрольної групи;

‡ – p<0,05 у порівнянні з показниками I групи тварин;

n₁ – кількість тварин, у яких визначали вміст молочної кислоти;

n₂ – кількість тварин, у яких визначали вміст оксипроліну, гексозаміну, фізичну міцність

Зменшення концентрації К і недостатня зрілість грануляційної тканини були причиною низької толерантності ТА до фізичного навантаження: ФМ анастомозів складала тільки $131,9 \pm 7,9$ мм рт ст, що на 40% нижче показника ФМ анастомозів тварин контрольної групи. Неспроможність ТА виявлено у 4-х щурів. У всіх тварин спостерігався значний спайковий процес, спайки були інфільтровані, важко роз'єднувались. Відмічалось значне, у 3-4 рази, потовщення анастомозів, по лінії з'єднання – великі виразки. При гістологічному дослідженні у всіх тварин в зоні ТА виявлялись значні дефекти слизової оболонки, в усіх шарах зберігався помірний набряк та лейкоцитарна інфільтрація.

У дослідних тварин II групи, яким під час формування ТА переливали перфторан у дозі 10 мл/кг, вміст МК у тканинах ТА значно зменшився, у порівнянні з дослідними тваринами I групи тварин на 40% (p<0,01), і, практично, не відрізнявся від показників контрольної групи тварин (табл.). Зменшення продукції МК свідчить про покращання доставляння O₂ (ДO₂) до тканин ТА у тварин із порушенням регіональним кровопостачанням товстої кишки за рахунок ПФ. Протиішемична дія ПФ базується на властивості препарату розчиняти O₂ і

здібності субмікронних розмірів частинок емульсії ПФ розчинятися в клітинних мембранах, проникати в ендотелій судин та тканини ТА і ставати частиною транспортної системи O₂ від еритроцита до тканин [2, 4]. При чому, транспорт O₂ у тканини підвищується без попереднього підвищення кисневої ємності і парціального тиску O₂ в артеріальній крові [4].

Збільшення ДO₂ позитивно впливало на загоснення ТА: вміст ОП у тканинах ТА підвищувався до $12,1 \pm 0,70$ мкг/мг, що на 47,6% перевищувало показники дослідних тварин I групи, а співвідношення ГА/ОП змінювалось за рахунок ОП. Збільшення вмісту К поєднувалось із зростанням ФМ ТА до $195,8 \pm 7,9$ мм рт ст. У всіх дослідних тварин II групи товстокишкові анастомози в післяопераційному періоді були спроможними. При релапаротомії на 7-й день виявлялись досить щільні спайки в зоні лінії швів, ТА були помірно деформовані і в 1,5-2 рази товщі нормальної кишкової стінки. Між краями слизової тканин ТА спостерігався діастаз до 0,2-0,3 см, дном якого була молода сполучна тканина, виразки невеликих розмірів визначались у місці прорізання швів у трьох дослідних тварин.

Висновки

При недостатньому регіональному кровопостачанню розвивається інверсія метаболізму в тканинах товстокишкових анастомозів за рахунок кисневої недостатності, зменшується синтез колагену і фізична міцність анастомозів, що лежить в основі розвитку їх неспроможності в 4 із 12 дослідних тварин.

Внутрішньовенна інфузія 10% емульсії перфторану з розрахунку 10 мл/кг маси при операції на товстій кишці в умовах недостатнього регіонального кровопостачання покращує доставку кисню до тканин товстокишкових анастомозів, підвищує синтез колагену і толерантність анастомозів до фізичного навантаження.

Література

1. Бююль Ахим, Цефель Петер. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых возможностей: Пер. с нем.-Спб.: ДиаСофт ЮП.- 2002.-608 с.
2. Иваницкий Г.Р., Воробьев С.И. Куровозаменитель «Перфторан»// Вестник Российской Академии Наук.-1997.-т.67.-№11.-С.998-1013
3. Тотиков В.З., Хестаков А.К., Зураев К.Е. и др. Хирургическое лечение обтурационной непроходимости ободочной кишки// Хирургия.-2001.-№8.-С.51-55.
4. Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н., Криштафор А.А., Царев А.В. Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине. Часть 1. Клиническая фармакология перфторорганических соединений// Украинський медичний часопис.-2000.-№3.-С.56-60.
5. Alves A., Panis Y., Trancart D. et al. Factor Associatea with clinically Signicant Anastomotic Lea Kage after Large Bowel Resection: Multivariate Analysis of 707 Patients// Wordl. J. Surg.-2001.-V.26.-P.419-502
6. Exley D. The determination of 10-100 mg Quantities of Hexosamine// Biochem J.-1957.-V.67.-P.52-60.
7. Hamzaoglu I., Karahasanoglu T., Ayдын S. et al. The Effects of Hyperbaric Oxygen on Normal and Ischemic Colon Anastomoses //Am J Surg.-1998.-V.176.-P.458-461.
8. Meyer G., Lang K.A. Anastomosenheilung //Visceralchirurgie – 2000 - V.35.-P.135-165.
9. Recommendations of the German Society for Clinical Chemistry. Standardization of methods for the determination of

enzyme activities in biological fluids//Z Klin Chem Klin Biochem.-1970.-V.8.-P.658-60.

10. Stegemann H. Mikrobestimmung von Hydroxyprolin mit Chloramin-T und P-Dimethylaminobensaldehyd// Physio. Chemic. – 1958.-Bd.311.-S.41-45.

11. Vignali A., Gianotti L., Braga M. et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leakage// Dis Colon Rectum.-2000.-V.43.-P.76-82.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРАНА ПРИ
ФОРМИРОВАНИИ ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ
АНАСТОМОЗОВ В УСЛОВИЯХ НЕДОСТАТОЧНОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Ротарь А.В.

Буковинская государственная медицинская академия

Реферат

В эксперименте на 60 белых крысах моделировали гипоперфузию сегмента толстой кишки, формировали толстокишечные анастомозы и изучали влияние перфторана на их заживление. При гипоперфузии толстой кишки уменьшается синтез оксипролина на 41,4% и физическая прочность анастомозов на 40%, у 4 из 12 исследуемых животных выявлено несостоятельность швов анастомоза. Внутривенное введение 10% эмульсии перфторана в дозе 10 мл/кг восстанавливало до уровня контрольной группы концентрацию молочной кислоты, коллагена и физическую герметичность анастомозов.

Ключевые слова: толстая кишка, анастомозы, перфторан.

**APPLICATION OF PERFTORAN DURING LARGE
BOWEL ANASTOMOSES FORMATION IN CONDITION
OF INSUFFICIENT BLOOD SUPPLY**

Rotar O.V.

Bukovinian State Medical Academy

Abstract

The influence of perftoran on large bowel anastomoses healing in condition of insufficient blood supply have been studied in 60 white rats. Reduction of hydroxyproline synthesis on 41,4% and bursting pressure on 40%, so as 4 case of leakage in 12 rats were found when hypoperfusion had applied to large bowel. Intravenous administration of 10% perftoran emulsion in a dose of 10 ml/kg has restored lactate and hydroxyproline concentration and bursting pressure of anastomoses to control level.

Key words: large bowel, anastomoses, perftoran.