

О.В.Ротар

## ВПЛИВ ПЕРФТОРАНА НА ЗАГОЄННЯ ТОВСТОКИШКОВИХ АНАСТОМОЗІВ В УМОВАХ ГОСТРОЇ НОРМОВОЛЕМІЧНОЇ АНЕМІЇ

Буковинська державна медична академія

### Реферат

Вплив внутрішньовенного введення перфторану на загоєння товстокишкових анастомозів в умовах гострої нормоволемічної анемії вивчали на 120 білих щурах та у 16 хворих з онкологічною патологією товстої кишки. Перші ознаки кисневої недостатності тканин анастомозів у дослідних тварин спостерігались при гемоглобіні 72,6 г/л і гематокриті 0,25 л/л; у тканинах анастомозів збільшувався вміст молочної кислоти на 7,7%, зменшувались концентрація оксипроліну на 7,86% та фізична міцність на 10,46%. При гемоглобіні 58,8 г/л та гематокриті 0,20 л/л вміст молочної кислоти підвищився на 52,4%, а концентрація оксипроліну та фізична міцність зменшувались, відповідно, на 35% та 33,2%. У 4 із 12 тварин виявлено неспроможність анастомозів. Внутрішньовенне введення перфторана дослідним тваринам з гемоглобіном 72,6 і 58,8 г/л збільшувало доставку кисню і покращувало загоєння анастомозів: концентрація оксипроліну та фізична міцність підвищувались і не відрізнялись від контрольної групи. Використання перфторана хірургічним хворим з гострою нормоволемічною анемією дозволило знизити критичний рівень гемоглобіну й обмежити переливання донорської крові.

**Ключові слова.** Товстокишкові анастомози, гостра нормоволемічна анемія, перфторан.

### Вступ

Анемія часто виникає у хворих з онкологічною патологією товстої кишки [5]. Зменшення доставки кисню ( $DO_2$ ) до тканин при анемії негативно впливає на загоєння товстокишкових анастомозів (ТА) і, за даними [5, 9, 12], сприяє розвитку їх неспроможності. Основна мета переливання крові при анемії – збільшити  $DO_2$  до тканин шляхом підвищення рівня гемоглобіну (Гб). Але критична величина Гб, при якій виникає гіпоксія і показано переливання крові під час операцій на товстій кишці не встановлена. За останні роки змінилось відношення до переливання донорської крові при операційній крововтраті і широко впроваджуються альтернативні методи підвищення  $DO_2$  до тканин [1, 3]. Серед них – інфузія плазмозамінників із газотранспортною функцією [3, 4, 11].

### Мета роботи

Визначити критичні величини гемоглобіну та гематокриту при операціях на товстій кишці і вивчити вплив препарату з газотранспортною функцією перфторана на загоєння товстокишкових анастомозів в умовах гострої нормоволемічної анемії.

### Матеріал та методи дослідження

Гостру нормоволемічну анемію (ГНА) моделювали в експерименті на 120 білих щурах-самцях, масою 150-200 г, загальноприйнятним методом нормоволемічної гемодилуції (НВГД), який широко використовується у

клінічній практиці [2]. Під загальною анестезією каліпсолом у тварин 1-ї групи проводили поетапну ексфузію крові (ЕК) і її нормоволемічне заміщення 6%-м розчином гідроксиетилкрохмалю (ГЕК) і ізотонічним розчином натрію хлориду (НХ), поступово знижуючи Гк до 0,30, 0, 25 і 0,20 л/л. В 2-й групі тварин після досягнення Гк 0,25 та 0,20 л/л гемодилуції розчинами ГЕК і НХ вводили внутрішньовенно перфторан (ПФ) із розрахунку 1г/кг (10 мл/кг 10% емульсії). У всіх тварин проводили типові операції – резекцію сегмента товстої кишки і формували товстокишковий анастомоз (ТА) по типу “кінєць у кінєць”. У контрольній групі тварин проводили операції без попередньої НВГД. На всіх етапах НВГД визначали напругу кисню ( $pO_2$ ) і насичення гемоглобіну киснем ( $SO_2$ ) в артеріальній ( $PaO_2$  і  $SaO_2$ ) і змішаній венозній ( $PvO_2$  і  $SvO_2$ ) на апараті ABL –5 фірми “Радиометр” (Данія) і “Раделкіс” (Угорщина). Розраховували вміст  $O_2$  в артеріальній ( $CaO_2$ ) і венозній ( $CvO_2$ ) крові, артеріо-венозну різницю за киснем ( $Ca-vO_2$ ) і величину екстракції  $O_2$  із артеріальної крові ( $O_2ER$ ). Через 4-и години штучного підтримання досягнутого рівня гемодилуції після формування ТА під загальною анестезією видаляли анастомоз і у тканинах ТА визначали молочну кислоту (МК) за методом [6]. Інших тварин виводили з експерименту на 7 добу. Проводили макроскопічну оцінку стану черевної порожнини та анастомозу, визначали фізичну міцність (ФМ) ТА методом пневмопресії, вміст оксипроліну (ОП) у тканинах ТА – методом [13], забірвали матеріал на гістологічне дослідження. При виконанні експериментів дотримувались принципів Хельсінкської декларації про гуманне ставлення до тварин.

Обстежено 16 хворих, віком від 38 до 81 року (середній вік  $64,4 \pm 3,3$  роки), які оперувались з приводу онкологічної патології товстої кишки, ускладненою вторинною анемією. У 14 хворих виявлена супутня патологія: ішемічна хвороба серця – 8, хронічні обструктивні захворювання легень – 2, хронічний гепатит – 2 хворих. Перед операцією середня концентрація Гб становила  $86 \pm 6$  г/л (від 64 до 107 г/л). У хворих під загальною анестезією виконували наступні операції: у 10 – правобічну, у 4 – лівобічну геміколектомію й у 2 хворих – обхідний ілеотрансверзоанастомоз. Моніторинг проводили за допомогою пульсоксиметрії, ЕКГ, реоплетизмографії, визначення  $PO_2$  і  $SO_2$  венозної і капілярної крові. Інтраопераційну крововтрату заміщували розчинами ГЕК та НХ. Під кінець операції всім хворим вводили внутрішньовенно ПФ у дозі 5-7 мл/кг. Аналізували перебіг післяопераційного періоду, загоєння ТА,

### Адреса для листування:

Ротар О.В.  
вул. Полетаєва 6Г/3,  
м. Чернівці, 58000,  
тел. (03722) 4-74-10

тривалість лікування і необхідність у переливанні крові. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критеріїв Ст'юдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Поетапна ЕК та її нормоволемічне заміщення розчинами ГЕК та НХ приводила до прогресивного зниження концентрації Гб і, відповідно, кисневої ємності артеріальної крові ( $\text{CaO}_2$ ), тобто, до розвитку ГНА і апемічної гіпоксії (табл.1).

Таблиця 1.

#### Кисневе забезпечення дослідних тварин при різних ступенях нормоволемічної анемії (M+m)

Показник	Контрольна група n=20	Групи дослідних тварин	Ступені нормоволемічної анемії		
			I n=20	II n=20	III n=20
Гб, г/л	144,5±3,8	1	94±3,4	72,6±3,8	58,8±4,2
		2	-	72,8±2,4	59±3,9
Гк, л/л	0,48±0,02	1	0,30±0,02	0,25±0,019	0,20±0,016
		2	-	0,25±0,02	0,20±0,022
$\text{CaO}_2$ , мл/л	184,3±6,2	1	122,2±4,4	93,3±5,2	73,6±4,6
		2	-	93,7±4,2	74,8±3,8
$\text{Ca-vO}_2$ , мл	36,2±3,4	1	32,7±2,3	24,3±2,2*	22,1±2,6*
		2	-	24,4±2,6	25,7±2,8
$\text{PvO}_2$ , мм рт ст	47,2±3,2	1	46,4±1,8	42,4±2,2	39,1±2,3
		2	-	46,7±3,4	45,2±2,2
$\text{SvO}_2$ , %	76,6±2,4	1	70,9±2,5	70,8±2,7	65,2±3,0
		2	-	71,2±2,2	60,5±3,2
$\text{O}_2\text{ER}$ , %	19,6±2,1	1	26,7±1,6	26,3±2,2	30,2±2,4
		2	-	26,0±2,6	35,7±2,0

1 – гемодилуція розчинами ГЕК і НХ;

2 – гемодилуція із використанням перфторану;

\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з показниками контрольної групи.

Помірна (I ступінь) ГНА виникала при ЕК в об'ємі до 30 мл/кг: Гб знизився до 94±3,1 г/л, Гк – до 0,30±0,02 л/л, а  $\text{CaO}_2$  – на третину початкової величини. Компенсація кисневого дефіциту при Гк 0,30 л/л здійснюється, за даними [9, 11], тільки шляхом підвищення серцевого викиду (CI) за рахунок зменшення в'язкості крові.  $\text{DO}_2$  до тканин і загоєння ТА не порушувались:  $\text{Ca-vO}_2$  зменшилась лише на 9,66% ( $p > 0,05$ ). Фактично не змінились показники  $\text{PvO}_2$  і  $\text{SvO}_2$ , які є важливими фізіологічними критеріями адекватності  $\text{DO}_2$  до тканин: за даними [9, 11] критична величина  $\text{PvO}_2$  знаходиться у межах 40-42 мм рт ст, а  $\text{SvO}_2$  – 60%. Підтримувався на достатнім рівні і аеробний метаболізм у тканинах ТА: концентрація МК була на 4,4% ( $p > 0,05$ ) нижча, ніж у тканинах ТА контрольної групи. На 7 добу після операції у черевній порожнині виявлялись міжсерозні злуки, набряк у зоні міжкишкового з'єднання був незначний, а лінія швів із сторони слизової оболонки була повністю епітелізована.

При середньому (II) ступені ГНА концентрація Гб і  $\text{CaO}_2$  падали у два рази, спостерігались зміни в системній  $\text{DO}_2$  до тканин, про що свідчить зменшення  $\text{Ca-vO}_2$  на 32,8% ( $p < 0,05$ ). Фізіологічна адаптація здійснювалась за рахунок збільшення CI і підвищення  $\text{O}_2\text{ER}$  тканинами, була ефективною: показники  $\text{PvO}_2$  і  $\text{SvO}_2$  змішаної венозної крові були вище критичних

(Табл.1). Поряд із цим, концентрація МК у тканинах ТА даної групи тварин підвищувалась, у середньому лише на 7,7% ( $p > 0,05$ ), але це підвищення вказувало на початкові ознаки кисневої недостатності. Після пересічення кипки і формування ТА виникає набряк тканин, закупорка капілярів та відкладання фібрину у рані [12]. Ці процеси збільшують віддаль для дифузії  $\text{O}_2$  і блокують  $\text{DO}_2$  до тканин анастомозу, що викликає кисневу недостатність і інверсію метаболізму у тканинах ТА. При Гб 72,6±3,8 г/л виявлялись незначні порушення загоєння ТА. Сповільнювався процес епітелізації рани і синтезу колагену (К): у 3 із 14 тварин на 7 добу після операції виявлявся виразковий дефект по лінії швів, зберігався незначний діастаз між слизовими оболонками. Концентрація ОП, маркера К, зменшувалась на 7,86% ( $p > 0,05$ ), а ФМ до навантаження – на 10,46% ( $p > 0,05$ ), але спроможність ТА зберігалась у всіх тварин.

При збільшенні об'єму ЕК до 50 мл/кг виникала глибока (III ступінь) ГНА: Гб знижувався до 58,8±2,4 г/л, Гк – до 0,20±0,016 л/л. При таких величинах Гб вміст  $\text{O}_2$  в артеріальній крові падав у 2,5 рази, що приводило до змін кисневого забезпечення тканин, які за даними досліджень газового вмісту крові, складаються в картину гемічної гіпоксії. Тканинний дефіцит  $\text{O}_2$  активізував анаеробний метаболізм і негативно впливав на регенеративні процеси у

тканинах ТА. Концентрація МК у тканинах ТА підвищувалась і була на 52,4% ( $p < 0,01$ ) вища показників контрольної групи (Табл.2). Порушувався синтез колагену, який за даними [12] є основним компонентом підслизового шару і формує фізичну міцність анастомозу. На 7 день після операції концентрація ОПІ у дослідних тварин становила тільки 65%, а ФМ- 66,8% ( $p < 0,05$ ) показників контрольної

групи тварин (Табл.2). Після відкриття черевної порожнини і роз'єднання злук у 4 із 12 тварин даної групи виявлено прикрити неспроможність ТА. З боку слизової оболонки ТА виявився діастаз, виразки та пласти фібрину по лінії швів. Краї рани були набряклі, інфільтровані лейкоцитами, кількість фібробластів і фіброцитів зменшувалась.

Таблиця 2.

**Вміст молочної кислоти, оксипроліну та фізична міцність товстокишкових анастомозів дослідних тварин при різних ступенях нормоволемічної анемії (M+m)**

Показник	Контрольна група, $n_1=8$ $n_2=12$	Групи дослідних тварин	Ступені нормоволемічної анемії		
			I $n_1=8$ $n_2=12$	II $n_1=8$ $n_2=12$	III $n_1=8$ $n_2=12$
Гемоглобін, г/л	144,5±3,8	1	94±3,4	72,6±3,8	58,8±4,2
		2	-	72,8±2,4	59±3,9
Гематокрит, л/л	0,48±0,02	1	0,30±0,02	0,25±0,019	0,20±0,016
		2	-	0,25±0,02	0,20±0,022
Молочна кислота, мкмоль/г	8,34±0,23	1	7,97±0,24	8,98±0,56	12,71±0,35*
		2	-	7,97±0,28	8,60±0,48‡
Оксипролін, мкг/мл	14,0±0,46	1	13,9±0,31	12,9±0,43	9,1±0,38*
		2	-	13,9±0,29	13,0±0,42‡
Фізична міцність, мм рт ст	220±9,7	1	222±8,2	197±7,7	147±11*
		2	-	216±6,4	204±9‡

1 - гемодилуція розчинами ГЕК та ПХ;

2 - гемодилуція з використанням ПФ;

$n_1$  - кількість тварин, у яких визначали вміст МК в ТА;

$n_2$  - кількість тварин, у яких визначали вміст оксипроліну та фізичну міцність ТА;

\* -  $p < 0,05$  у порівнянні з показниками контрольної групи;

‡ -  $p < 0,05$  - у порівнянні з показниками I групи дослідних тварин.

Внутрішньовенна інфузія 10% емульсії ПФ у дозі 10 мл/кг (1 г/кг) дослідним тваринам, у яких досягнута II і III ступені ГНА, суттєво не підвищувала кисневу сміть артеріальної крові (Табл.1), що пов'язано з низькою концентрацією перфторуглеводнів в емульсії та значним розведенням емульсії ПФ кров'ю. Поряд із цим, транспорт  $O_2$  із крові у тканини покращувався: Са- $vO_2$ , як міра адекватності  $DO_2$  до тканин, збільшувалась у тварин із показниками Гб 58,8±4,2 г/л на 16,3% ( $p > 0,05$ ), Pv $O_2$  змішаної венозної крові на 15,6% ( $p > 0,05$ ), хоча вміст  $O_2$  в артеріальній крові був у 2,5 рази менше показників тварин контрольної групи. Субмікронні частинки емульсії ПФ, які введені у кровоток, завдяки своїм малим розмірам і високій здібності розчиняти  $O_2$ , одночасно утворюють велику кількість каналів між еритроцитами і стінками капілярів, які полегшують деоксигенацію Гб і збільшують масоперенос  $O_2$  до тканин [3, 4, 11]. Проникаючи в ендотелій судин і тканини ТА, мікрочастинки емульсії здійснюють каскадний транспорт  $O_2$  через дифузійний бар'єр [4] і підвищують вміст  $O_2$  у тканинах ТА. Після інфузії ПФ концентрація МК у тканинах ТА дослідних тварин знизилась, відповідно, на 11,2% ( $p > 0,05$ ) і 32,3% ( $p < 0,05$ ), а їх середні величини не відрізнялись від

показників контрольної групи (Табл.2), що свідчило про адекватне забезпечення  $O_2$ . За даними [10] продукція енергії і синтез К в рані залежать від змін у забезпеченні  $O_2$ , а темп кумуляції К прямо пропорційний значенню  $pO_2$  в рані. У дослідних тварин концентрація ОПІ підвищилась, відповідно на 7,8% ( $p > 0,05$ ) і 42,9% ( $p < 0,01$ ), а ФМ анастомозів фактично наближалась до показників контрольної групи (Табл.2). Гістологічно спостерігалось зменшення набряку і запалення тканин, збільшення кількості фібробластів та утворення сполучнотканинного матриксу.

На 2-3 день після операції анемія виявлена у 14 із 16 оперованих хворих: у 6 хворих концентрація Гб була менша 100 г/л (від 100 до 80 г/л), у 8 – менша 80 г/л (80-66 г/л). Кров переливали тільки у 3 хворих із Гб менше 70 г/л, а також у 2 хворих з анемією, у яких спостерігались зміни на ЕКГ. Всього перелито 8 доз еритромаси по 120 мл. У 9 хворих з анемією донорську кров не переливали. Загальний стан їх зберігався задовільним, хоч середній рівень Гб становив 84±8 г/л. За даними [8] рівень Гб 80 г/л прийнятий як критичний для проведення гемотрансфузій у хірургічних хворих без факторів ризику, і 100 г/л – мінімальний для пацієнтів групи ризику. Інфузія ПФ сприятливо

впливала на перебіг післяопераційного періоду у хворих з анемією. Клінічно проявів неспроможності ТА не спостерігалось. Тільки у однієї хворої з Гб 80 г/л виявлено нагноєння післяопераційної рани. Середня тривалість післяопераційного періоду склала  $16,9 \pm 2,1$  днів.

### Висновки

Загоєння товстокишкових анастомозів в умовах гострої нормоволемічної анемії порушується: при гемоглобіні 70-80 г/л і гематокриті 0,24-0,25 л/л виникають початкові ознаки кисневої недостатності тканин анастомозу, а при гемоглобіні менше 60 г/л і гематокриті менше 0,20 л/л розвивається тканинна гіпоксія, зменшується синтез колагену і фізична міцність, збільшується частота неспроможності товстокишкових анастомозів.

Внутрішньовенна інфузія 10% емульсії перфторана дослідним тваринам в умовах гострої нормоволемічної анемії покращує транспорт кисню із крові у тканини анастомозів, що сприяє синтезу колагену та збільшенню їх фізичної міцності. Введення перфторана хірургічним хворим з гострою нормоволемічною анемією дозволяє знизити критичний рівень гемоглобіну і обмежити застосування донорської крові.

### Література

1. Виньон Д. Риск, связанный с переливанием крови// Анестезиология и реаниматология. Приложение. М.: Медицина.-1999.-С.27-42.
2. Лубнин А.Ю., Тома Г.И. Изоволемическая гемодилюция // Вестник хирургии им. И.И.Грекова.-1994.-№3.-С.60-68.
3. Мороз В.В., Крылов Н.Л., Иваницкий Г.Р. и др. Применение перфторана в клинической медицине// Анестезиология и реаниматология.-1995.-№6.-С.12-17.
4. Мороз В.В., Остапенко Д.А., Мещеряков Г.Н., Радаев С.М. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему// Анестезиология и реаниматология.-2002.-№6.-С.4-9.
5. Benoist S., Panis Y., Pannegeon V. et al. Predictive factors for perioperative blood transfusions in rectal resection for cancer: A multivariate analysis of a group of 212 patients// Surgery.-2001.-V.129(4).- P.433-439.
6. Beutler E. Red Cell Metabolism: A Manual of Biochemical Methods, 2nd ed. Grune and Stratton, New York, 1975. P.119-120.
7. Buchmiller-Craig T.L., Kim C.S., Won N.H. et al. Effect of acute anemia on the healing of intestinae anastomoses in the rabbit// J. Trauma.-2001.-V.51(2).-P. 363-368.
8. Consensus Conference. Perioperative red blood cell transfusion// JAMA.-1988.-V.260.- P.2700-2703.
9. Greenburg A. Pathophysiology of anemia// Am. J. Med.-1996.-V.101(1).- P.75-115.
10. Erlich H.P., Glisli G., Hunt T.K. Metabolic and circulatory contributions to oxygen gradients wounds// Surgery.-1972.-V.72(4).-P.578-583.
11. Kreimer U., Messmer K. Perioperative hemodilution// Transfusion and Apheresis Science.-2002.-V.14(1).-P.1-14.
12. Meyer G., Lang K.A. Anastomosenheilung// Viszeralchirurgie.-2000.-V.35(1).-P.153-165.

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

14. Van Woerkens E.C.S.M., Trouwboomst A., Van Lanschoot J.J.B. Profound hemodilution: What is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in anesthetized humans// Anesth.Analg.-1992.-V.75.-P.818-821.

### ВЛИЯНИЕ ПЕРФТОРАНА НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ НОРМОВОЛЕМИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Ротар А.В.

Буковинская государственная медицинская академия

#### Реферат

Влияние перфторана на заживление толстокишечных анастомозов в условиях острой нормоволемической анемии изучено на 120 крысах и у 16 больных с онкологической патологией толстой кишки. Первые признаки кислородной недостаточности у исследуемых животных выявлялись при гемоглобине 72,6 г/л и гематокрите 0,25 л/л: в тканях анастомозов увеличивалось содержание молочной кислоты на 7,7%, уменьшалась концентрация оксипролина на 7,86% и физическая прочность на 10,46%. При гемоглобине 58,8 г/л и гематокрите 0,20 л/л содержание молочной кислоты возрастало на 47%, а концентрация оксипролина и физическая прочность уменьшались, соответственно, на 35% и 33,2%. У 4 из 12 животных выявлено несостоятельность анастомозов. Внутривенное введение перфторана исследуемым животным с гемоглобином 72,6 и 58,8 г/л увеличивало доставку кислорода и улучшало заживление анастомозов: концентрация оксипролина и физическая прочность увеличивались и не отличались от контрольной группы. Использование перфторана у хирургических больных с острой нормоволемической анемией позволяет снизить критический уровень гемоглобина и ограничить переливание донорской крови.

**Ключевые слова:** толстокишечные анастомозы, острая нормоволемическая анемия, доставка кислорода, перфторан.

### INFLUENCE OF PERFTORAN ON LARGE BOWEL ANASTOMOSES HEALING IN CONDITION OF ACUTE NORMOVOLEMIC ANEMIA

Rotar O.V.

Bucovinian State Medical Academy

#### Abstract

Influence of intravenous administration of perftoran on large bowel anastomoses healing in conditions of acute normovolemic anemia have been studied on 120 rats and at 16 patient with oncological pathology of colon. First signs of oxygen insufficiency were seen at hemoglobin 72,6 g/l and hematocrit 0,25 l/l: lactate content in anastomoses tissue rose on 7,7%, hydroxyproline concentration and bursting pressure declined on 7,86% and 10,46%. At hemoglobin 58,8 g/l and hematocrit 0,20 l/l lactate content of anastomoses increased on 47%, hydroxyproline concentration and bursting pressure decreased, accordingly, on 35% and 33,2%. In 4 from 12 animals leakage of anastomoses were seen. Intravenous administration of perftoran augmented oxygen delivery and improved anastomoses healing: hydroxyproline concentration and bursting pressure increased and did not differ from control group. Perftoran application in surgical patients decreased hemoglobin critical level and restricted allogeneic blood transfusion.

**Key words:** large bowel anastomoses, acute normovolemic anemia, perftoran.