

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕПТРАЛА И ЦИТОФЛАВИНА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

Изучена эффективность применения цитофлавина и гептрала после моделирования панкреонекроза для уменьшения нарушений реологических свойств крови. На 82 белых беспородных крысах-самцах моделировали панкреонекроз введением в поджелудочную железу аутожелчи, после чего в группах сравнения отдельно вводили цитофлавин и гептрал. Исследовательскими точками были 6, 24 и 48 часов. Установлено, что препараты улучшают реологические показатели цельной крови в основном за счет клеточной фракции, при этом на ранних сроках развития патологии эффективнее оказался цитофлавин, а к концу исследования — гептрал.

Ключевые слова: панкреонекроз, вязкость крови, цитофлавин, гептрал.

В настоящее время панкреонекроз, оставаясь одной из проблемных областей неотложной абдоминальной хирургии, по частоте заболеваний органов брюшной полости уступает только острому аппендициту и острому холециститу [1, 2]. Летальность при панкреонекрозе как осложнении острого панкреатита колеблется в пределах 20–85 %, а его ведущим патогенетическим фактором является полиорганная недостаточность [3, 4], вызванная абдоминальным сепсисом [5]. При панкреонекрозе с синдромом полиорганной недостаточности примерно с одинаковой частотой поражаются сердечно-сосудистая и нервная системы, почки и печень. Тяжесть общего состояния больных усугубляет острая печеночная недостаточность. В основе патогенеза поражения печени лежит чрезмерная активация процессов липопероксидации, нарушение биоэнергетики и электролитного баланса гепатоцитов [6], что неизбежно приводит к интоксикации, усилению процессов свободнорадикального окисления и бактериемии [3]. Печень становится первым органом-мишенью, принимающим основной удар панкреатогенной токсинемии вследствие попадания в кровь воротной вены активированных панкреатических и лизосомальных ферментов, продуктов распада ткани поджелудочной железы, компонентов калликреин-кининовой системы [7]. Кроме этого, печень является основным источником факторов свертывания крови, что должно отражаться на изменении ее реологических свойств. В связи с этим представляет интерес сравнительное изучение эффективности использования гепатопротектора S-аденозин-L-метионина (гептрала) и антигипоксанта цитофлавина для уменьшения реологических нарушений крови при панкреонекрозе.

Цель исследования — сравнение эффективности применения цитофлавина и гептрала на разных сроках после моделирования панкреонекроза для уменьшения тяжести нарушений, связанных с изменением реологических свойств крови.

Материал и методы исследования. Эксперименты выполнены на 82 беспородных крысах-сам-

цах, наркотизированных диэтиловым эфиром. Животные были разделены на 4 группы: I — контрольную ($n=8$), II — основную ($n=26$), III ($n=24$) и IV ($n=24$) — группы сравнения с цитофлавином и гептралом. У животных основной группы и группы сравнения моделировали панкреонекроз введением в поджелудочную железу аутожелчи из расчета 0,15 мл/кг (патент РФ № 2290702 «Способ моделирования панкреонекроза»).

Исследования проведены в два этапа. На первом этапе через 6, 24 и 48 часов после моделирования панкреонекроза измеряли вязкость крови с помощью ротационного вискозиметра Brookfield LV-DV pro II с компьютерным обеспечением WinGather V3.0 [8]. Отдельно исследовали показатели вязкости плазмы крови на скоростях сдвига 30 и 60 сек⁻¹ и вязкости цельной крови на скоростях сдвига 12 и 30 сек⁻¹. На втором этапе исследований с целью защиты печени от панкреатогенной эндотоксемии, ацидоза и гипоксии животным группы сравнения через 5 минут после моделирования панкреонекроза вводили цитофлавин в дозе 0,21 мл/кг (группа III) и гептрал в дозе 11,4 мг/кг (группа IV). Через 6, 24 и 48 часов изучали те же самые показатели, что и у животных основной и контрольной групп. Результаты обрабатывали с помощью программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0 [9]. Учитывая размеры выборок в экспериментальных группах, а также распределение параметров, отличное от нормального, рассчитывали медиану (P50), нижний (P25) и верхний (P75) квартили. Данные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни (для независимых групп) и критерия Уилкоксона (для зависимых групп — сравнение между показателями крови воротной и печеночной вен) [10].

Результаты и их обсуждение. Для сравнения эффективности воздействия цитофлавина и гептрала на реологические свойства крови исследуемых животных оценивали значимость различий между показателями основной группы и групп сравнения по каждому сроку развития патологии (6, 24 и 48 ч), а также между обеими группами сравнения (с при-

Таблица

Изменение показателей вязкости плазмы и цельной крови воротной вены при панкреонекрозе на фоне применения цитофлавина и гептрала P50 [P25; P75]

Показатель, cПугз	Серия опытов	Контроль, n=8	6 ч, n=8	24 ч, n=8	48 ч, n=10
Плазма, $V_{\text{сдвига}} = 30 \text{ сек}^{-1}$	ПН	1,68 [1,61; 1,94]	1,53 [1,5; 1,58]	1,78 [1,66; 2,12]	2,07 [1,64; 2,85] [^]
	ПН + цит		1,65 [1,54; 1,76]	1,87 [1,79; 2,29] [^]	1,70 [1,49; 1,98]
	ПН + геп		1,51 [1,45; 1,56] [*]	2,23 [1,96; 2,47] ^{^*}	1,74 [1,54; 2,02]
Плазма, $V_{\text{сдвига}} = 60 \text{ сек}^{-1}$	ПН	1,63 [1,57; 1,85]	1,52 [1,5; 1,56]	2,24 [1,85; 2,5] ^{^*}	1,77 [1,52; 2,34]
	ПН + цит		1,50 [1,47; 1,61] [*]	1,78 [1,72; 1,99] [^]	1,71 [1,41; 1,95]
	ПН + геп		1,50 [1,45; 1,60] [*]	1,99 [1,80; 2,23] ^{^*}	1,70 [1,60; 1,99] [^]
Цельная кровь, $V_{\text{сдвига}} = 12 \text{ сек}^{-1}$	ПН	5,16 [4,7; 5,39]	6,13 [5,64; 6,77] [*]	8,60 [6,31; 9,86] ^{^*}	6,36 [5,8; 7,66] [*]
	ПН + цит		4,85 [4,55; 5,25] ⁺	5,00 [4,90; 6,50] ⁺	4,97 [4,87; 5,20] ⁺
	ПН + геп		5,16 [4,65; 5,47] ⁺	5,30 [4,69; 7,47] ⁺	4,96 [4,57; 5,35] ⁺
Цельная кровь, $V_{\text{сдвига}} = 30 \text{ сек}^{-1}$	ПН	4,43 [4,28; 4,84]	5,26 [4,94; 6,00] [*]	7,22 [5,24; 8,63] [*]	5,29 [5,02; 5,7] [*]
	ПН + цит		4,27 [4,09; 4,45] ⁺	4,49 [4,34; 5,16] ⁺	4,52 [4,25; 4,94] ⁺
	ПН + геп		4,67 [4,21; 4,73] ⁺	4,77 [4,47; 5,03] ⁺	4,41 [4,04; 4,82] ⁺

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; ^ — $p < 0,05$ по отношению к показателю 6 часов этой же серии; + — $p < 0,05$ по отношению к показателям аналогичного срока моделирования панкреонекроза без использования препарата. ПН — панкреонекроз, цит — цитофлавин, геп — гептрал.

менением цитофлавина и гептрала соответственно).

Изменение реологических свойств крови — важный фактор в патогенезе критических состояний, в том числе и при панкреонекрозе [11]. В ходе проведения первого этапа эксперимента было выявлено, что панкреонекроз вызывает статистически значимое изменение вязкости как цельной крови, так и плазмы на всех сроках наблюдения (табл.).

Вязкость цельной крови оказалась повышенной при обеих скоростях сдвига (через 6 ч — на 18,8 %, через 24 ч — на 66,7 %, через 48 ч — на 23,3 %), что свидетельствует о большем вкладе эритроцитов, чем плазменных белков, в повышение вязкостных показателей крови в раннем периоде формирования патологического процесса. Вязкость плазмы значимо повышалась только по прошествии одних суток (на 37,4 %). Это может быть обусловлено накоплением в крови продуктов некротического распада клеток, токсических веществ инфекционной природы, протеолитических ферментов, компонентов комплемента и активации системы гемостаза [12].

Гемоконцентрация, скорее всего, является следствием выхода жидкой части крови за пределы сосуда (из-за повышенной сосудистой проницаемости, приводящей к экссудации в брюшную полость и забрюшинную клетчатку) и снижения эластических свойств мембран эритроцитов [3].

На втором этапе исследования оценивали эффективность препаратов на каждом сроке наблюдения (табл. 1). При непосредственном сравнении III и IV групп статистически значимых результатов обнаружено не было. На фоне цитофлавина и гептрала отмечалось значимое снижение вязкости цельной крови на всех сроках наблюдения по отношению к показателю при панкреонекрозе, что, безусловно, является положительным эффектом ввиду возникшего кризиса микроциркуляции и гипоксии.

После 6 часов эксперимента вязкость цельной крови снизилась на 18,8 % при использовании цитофлавина и на 11,2 % — гептрала. Через сутки эффект препаратов был наиболее заметен, но лидировал по-прежнему цитофлавин: он улучшал реологические показатели крови на 41,9 %, а гептрал —

на 38,3 %. Эти данные подтверждают результаты первого этапа исследования, где было установлено, что нарушают реологические свойства крови преимущественно эритроциты [13]. Возможно, компоненты цитофлавина улучшают физико-химические свойства гликокаликса эритроцитов, а также уменьшают содержание веществ низкой и средней молекулярной массы на их мембране. На конечном этапе эксперимента (48 ч) цитофлавин снижал показатель вязкости цельной крови на 14,5 %, гептрал — на 16,7 %. Вязкость плазмы статистически оставалась на том же уровне, что и при панкреонекрозе, в течение всего периода наблюдения.

Заключение. После моделирования панкреонекроза и попытки коррекции возникающей эндотоксемии выбранными патогенетическими средствами терапии установлено, что они статистически значимо улучшают реологические показатели цельной крови в основном за счет клеточной фракции. При этом на ранних сроках развития патологии эффективнее оказывается цитофлавин, а к концу исследования — гептрал.

Библиографический список

- Брискин, Б. С. Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита / Б. С. Брискин, О. Х. Хамидов, Ю. Р. Алияров // Анналы хирургической гепатологии. — 2009. — Т. 14, № 3. — С. 63–69.
- Management strategy for acute pancreatitis / T. Mayumi [et al.] // JPN Guidelines. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. — 2006. — Vol. 13 (1). — P. 61–67.
- Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. — М.: МИА, 2008. — 264 с.
- Imrie, C. W. Prognostic indicators in acute pancreatitis / C. W. Imrie // Can. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 17, № 5. — P. 325–328.
- Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis / J. P. Derikx [et al.] // Shock. — 2007. — Vol. 28, № 5. — P. 544–548.
- Плоткин, Л. А. Органная дисфункция у пациентов с абдоминальным сепсисом / Л. А. Плоткин. — Челябинск: Книга, 2007. — 351 с.

7. Cell death serum biomarkers are early predictors for survival in severe septic patients with hepatic dysfunction / S. Hofer [et al.] // Crit. Care. — 2009. — Vol. 13, № 3. — P. 93–104.

8. More solutions to sticky problems. A guide to getting more from your Brookfield Viscometer / Brookfield Engineering Labs., Inc. — 2005. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.chc.utah.edu/departement_equipment/Projects_Lab/A_Viscometers/MIS_Brookfield_Viscometry_Guide.pdf (дата обращения: 01.04.2013).

9. Халафян, А. А. Statistica 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. — М.: Бином-Пресс, 2008. — 512 с.

10. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика : учебное пособие / В. М. Зайцев, В. Г. Лиляндский, В. И. Маринкин. — СПб.: Фолиант, 2006. — 432 с.

11. Неговский, В. А. Очерки по реаниматологии / В. А. Неговский. — М.: Медицина, 1986. — 254 с.

12. Шабанов, В. А. Общие и клинические вопросы гемореологии : учебное пособие для врачей и студентов / В. А. Шабанов. — Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 1996. — 33 с.

13. Сукач, М. С. Влияние гептрала на коагуляционную активность крови и эндотоксемию при панкреонекрозе / М. С. Сукач, В. Т. Долгих // Общая реаниматология. — 2011. — № 6. — С. 63–68.

СУКАЧ Михаил Сергеевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии.
Адрес для переписки 110sam@mail.ru

Статья поступила в редакцию 04.04.2013 г.

© М. С. Сукач

УДК 616-092:616-036.882-08

Т. П. ХРАМЫХ

Омская государственная
медицинская академия

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ДИСФУНКЦИИ ЩЕТОЧНОЙ КАЙМЫ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ

Выявлено, что с первой минуты геморрагической гипотензии происходит реперфузия поддиафрагмально расположенных внутренних органов, в частности тонкой кишки, что приводит к дальнейшему ее повреждению с нарушением функции щеточной каймы слизистой оболочки тонкой кишки и формированию синдрома кишечной недостаточности.

Ключевые слова: геморрагическая гипотензия, сердечно-сосудистая система, тонкая кишка, кишечная недостаточность.

Острая массивная кровопотеря по-прежнему остается одной из важнейших проблем современной медицины и является ведущим патогенетическим фактором, затрагивающим все интегративные системы организма, вызывая изменения, требующие оказания реанимационной помощи [1]. Гипоксия, возникающая при острой кровопотере, служит фактором развития сложного комплекса патологических и компенсаторно-приспособительных реакций [2]. Длительно сохраняющаяся централизация кровообращения ограничивает доставку кислорода к органам поддиафрагмального пространства, в частности к желудочно-кишечному тракту [3]. Исследования последних лет существенно меняют представление о значении для организма функционального статуса кишечника при экстремальных и терминальных состояниях, доли его участия в повреждающих и компенсаторно-приспособительных реакциях [4].

В настоящее время известно, что синдром кишечной недостаточности при острой массивной кровопотере неизбежно сопряжен с возникновением опасных метаболических расстройств как общего характера, касающегося всего организма, так и регионарного, относящегося непосредственно к по-

раженному органу [5]. При этом остаются неизученными механизмы повреждения щеточной каймы слизистой оболочки тонкой кишки в постгеморрагическом периоде и связанное с ними изменение ее функции и структуры, ведущее, с одной стороны, к нарушению процессов пищеварения, а с другой — к повреждению гистогематического барьера и развитию эндотоксемии.

Цель исследования — выявление взаимосвязи между гемодинамическими нарушениями и функциональными изменениями щеточной каймы тонкой кишки в ранние сроки геморрагической гипотензии.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 граммов. Животных в эксперимент брали спустя 10–12 часов после еды при свободном доступе к воде. Крыс наркотизировали тиопенталом натрия из расчета 25 мг/кг массы внутривенно, катетеризировали левую общую сонную артерию. Для предупреждения свертывания крови вводили гепарин-натрий из расчета 500 МЕ/кг массы. У 40 животных моделировали геморрагическую гипотензию острым кровопусканием и поддерживали артериальное давление на