

ДВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

**Морфофункциональная характеристика
тонкой кишки
на фоне антигипоксантной терапии
при острой тонкокишечной непроходимости**

**В.Д. СКРИПКО, Е.И. ДЕЛЬЦОВА,
С.Б. ГЕРАЩЕНКО, М.Г. ГОНЧАР**

Морфофункциональная характеристика тонкой кишки на фоне антигипоксантаминой терапии при острой тонкокишечной непроходимости

Источник: ХИРУРГИЯ. Журнал им. Н.И. Пирогова 2013; 4: 74-77

Изучение этиологии, патогенеза, диагностики и лечения тонкокишечной непроходимости в современной хирургии является актуальным. Несмотря на достижения последних лет, смертность от этого заболевания составляет 15-52% [2]. При острой кишечной непроходимости возникают полиорганные поражения, которые связаны, прежде всего, с нарушением барьерной функции стенки кишки [3, 9]. Большинство данных о строении стенки кишки при кишечной непроходимости представлены экспериментальными исследованиями [6-8]. Данные об объективизации структурных нарушений, которые возникают в стенке тонкой кишки при острой кишечной непроходимости, и их коррекции у человека малочисленны, что и определило необходимость выполнения данной работы.

Цель – изучение состояния структур тканей стенки тонкой кишки при острой механической непроходимости у человека и ее коррекция в эксперименте раствором реамберина.

Ключевые слова: кишечная непроходимость, тонкая кишка, морфология, реамберин.

Материал и методы

С целью патогенетического обоснования использования препаратов с антигипоксантаминой и антиоксидантным действием при острой кишечной непроходимости нами выполнена экспериментальная часть работы на 40 свиньях вьетнамской породы массой 10-25 кг на базе Тернопольского государственного университета им. И.Я. Горбачевского на протяжении 2011-2012 гг. Все вмешательства, содержание и эвтаназию животных, проводили в соответствии с основными положениями Европейской конвенции защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, от 18.03.86, Директивы ЕС от 24.11.86 и приказа МОЗ Украины №960 от 23.09.09.

Моделирование острой тонкокишечной непроходимости выполняли по методике А.С. Шалимова (1989), а хирургическое восстановление проходимости тонкой кишки осуществляли через 12, 24, 48 и 72 ч путем резекции участка кишки с наложением межкишечного анастомоза бок в бок. Для возможности забора материала в динамике эксперимента при изучении патоморфологических изменений стенки кишки при непроходимости без и в сочетании с разработанным методом применения антиоксидантной и антигипоксантаминой терапии в лапаротомную рану вшивали «молнию» для прогнозированной лапаротомии. В соответствующий срок опыта инцизионным методом забирали кусочки стенки кишки – до 50 см приводящего и 30 см отводящего отделов соответственно, через каждые 10 см с последующим наложением касетного шва.

Животные были разделены на три группы. 1-ю группу составили подопытные животные, у которых изучали гистологические показатели стенки кишки при непроходимости; 2-ю – животные с механической острой тонкокишечной непроходимостью, у которых в отдельных подгруппах через 12, 24, 36, 48 и 72 ч (на 5–7-е и 12–14-е сутки) определяли динамику морфологических изменений при возобновлении проходимости тонкой кишки, и использованием общепринятых схем лечения; 3-ю – животные, которым после проведенного восстановления проходимости тонкой кишки через 12, 24, 36, 48 и 72 ч дополнительно к общепринятым препаратам в схемах лечения назначали внутривенное введение раствора реамберина по 50 мл/кг в сутки.

Материал для исследования (тонкая кишка 13 пациентов) был забран во время операции по поводу резекции тонкой кишки. По нозологическим единицам: по поводу острой кишечной непроходимости по странгуляционному типу – 7 случаев (ущемленная бедренная грыжа – 3 случая, паховая грыжа – 2, вентральная грыжа – 2), по поводу тромбоза ветвей верхней мезентериальной артерии и вены – 4 случая. В 2 случаях резекция выполнена по поводу спаечной кишечной непроходимости. В качестве контроля использовали фрагменты тонкой кишки, которые забирали на аутопсии у 7 больных через 3-9 ч после смерти от заболеваний, не связанных с патологией органов желудочно-кишечного тракта.

Микроскопические срезы стенки кишки подвергали гистологическому (окраска срезов тонкой кишки гематоксилином и эозином), нейрогистологическому (для изучения нервных структур – импрегнация азотнокислым серебром по Бильшовскому–Гросс) согласно соответствующим прописям морфологического исследования. Гистохимическое исследование активности сукцинатдегидрогеназы и кислой фосфатазы проводили по Берстону [4].

Результаты и обсуждение

Тонкая кишка после резекции по поводу острой странгуляционной непроходимости была увеличена в диаметре, раздута, с тусклой серозной оболочкой, почти черного цвета, отводящая петля спазмирована. Во всех случаях клинически отмечались выраженные перитонеальные явления, которые характеризовали наличие острого разлитого перитонита разной степени тяжести. В ущемленной петле кишки на почве массивного геморрагического инфаркта отмечали некроз стенки кишки. Даже при незначительной продолжительности заболевания (6-9 ч) при окрашивании гематоксилином и эозином в стенке кишки наблюдали отек, лимфостаз, геморрагический инфаркт тканей с диффузным гнойным воспалением слизистой оболочки и очагами скопления бактерий. В расширенных сосудах подслизистой основы – стаз крови и мелкие кровоизлияния.

В ближайших от некротической зоны участках (5–10 см) приводящей петли тонкой кишки кровеносные сосуды переполнены кровью. Стенка кишки в состоянии отека. В слизистой оболочке наблюдаются значительные изменения. Эпителий кишечных ворсинок отделен от уплотненной стромы ворсинок на всем протяжении отечной жидкостью. Границы между столбчатыми абсорбтивными энтероцитами практически не различаются, их ядра часто смещены в апикальном направлении. Верхушки многих ворсинок «голые», их эпителий слущен, что соответствует III–IV степени тяжести морфологических повреждений эпителиальной выстилки ворсинок тонкой кишки по С. Chiu и соавт. [11]. В энтероцитах крипт наблюдаются некробиотические изменения. Активность ферментов сукцинатдегидрогеназы и кислой фосфатазы определить не удалось. При импрегнации азотнокислым серебром по Бильшовскому–Гросс нервные клетки в ганглиях мышечно-кишечного сплетения не выявляются. Определяются только их контуры и небольшое количество дегенерирующих нервных волокон.

В участках, взятых на границе резекции тонкой кишки в пределах жизнеспособных тканей (40 см), наблюдается отек всех оболочек стенки кишки. Микрогемососуды в состоянии стаза, повсеместно явления лейкодиapedеза. Рыхлая соединительная ткань стромы кишечных ворсинок уплотнена, инфильтрирована полиморфноклеточными элементами. В ворсинках повсюду явления подэпителиального отека. Столбчатые эпителиоциты отекшие, их высота уменьшена, цитоплазма мутная, ядра смещены в апикальном направлении.

Морфофункциональная характеристика тонкой кишки на фоне антигипоксантной терапии при острой тонкокишечной непроходимости

Количество бокаловидных клеток увеличивается. В этих же участках нервные элементы мышечно-кишечного нервного сплетения аргентофильные, ядра нейронов визуализируются не всегда. Отростки нейронов утолщаются, на их телах появляются дополнительные короткие шиповатые выросты.

Функциональные свойства энтероцитов нарушаются. Резко уменьшается активность сукцинат-дегидрогеназы, которая в контроле локализуется в виде темно-синих гранул в апикальном и базальном полюсе энтероцитов. На расстоянии 40 см от странгуляционной борозды количество гранул, которые свидетельствуют об активности фермента, незначительное, определяется только бледная мелкая зернистость. Локализация и выраженность окрашивания энтероцитов при определении кислой фосфатазы изменена с увеличением количества осаждаемого продукта реакции, по сравнению с контролем.

При изучении стенки кишки, которая подвергалась резекции по поводу тромбоза ветвей верхней брыжеечной артерии и вены, нами выявлены тяжелые ишемические и воспалительные изменения ее приводящей петли на расстоянии 50 см от границ некроза. На расстоянии 10 см оральнее от некротически измененного участка кишки наблюдается отек всех оболочек стенки органа. В слизистой оболочке он проявляется значительным расширением субэпителиальных пространств. Кишечные ворсинки имеют неодинаковую длину, оголенные верхушки и в некоторых из них энтероциты слущены от верхушки до основания ворсинок. Энтероциты отекающие, их цитоплазма мутная, ядра разных размеров дислоцированы в направлении апикального полюса, выявляется кариопикноз отдельных ядер. Границы энтероцитов не различаются. Степень повреждения слизистой оболочки в основном III–IV, местами участки характеризуются V степенью повреждения, где наблюдается дезинтеграция собственной пластинки слизистой оболочки с кровоизлияниями и язвообразованием. Крипты укорочены и очагово разрушены. В строме ворсинок полиморфноклеточная инфильтрация.

Нервные элементы мышечнокишечного нервного сплетения слабо импрегнированы, имеют размытые контуры, их ядра определяются редко. Только отдельные нейроны имеют огрубевшие, деформированные отростки (рис.1).

На расстоянии 40 см приводящей петли в криптах клетки сохранены, и можно надеяться на регенерацию эпителиального слоя кишки. Активность сукцинатдегидрогеназы в энтероцитах резко снижена. При постановке реакции на кислую фосфатазу энтероциты окрашиваются неравномерно. Нейроны мышечно-кишечного нервного сплетения гиперхромные. Чаще выявляются длинноаксонные нейроны I типа Догеля, в которых короткие отростки утолщаются и содержат наплывы цитоплазмы типа колб. Строма нервных ганглиев просветляется. Только на расстоянии 50-55 см выше зоны некроза гистологическое строение кишки стабилизируется при сохранении незначительного отека и воспалительной лимфоцитарной инфильтрации (I–II степень повреждения). По сравнению с предыдущим участком, активность ферментов выше, но не достигает уровня нормы. В отводящей петле наиболее выраженные патогистологические нарушения отмечаются на расстоянии 30 см аборальнее зоны

Морфофункциональная характеристика тонкой кишки на фоне антигипоксантаминой терапии при острой тонкокишечной непроходимости

некроза. На расстоянии 40 см в слизистой оболочке наблюдается умеренный отек и лимфоплазмозитарная инфильтрация (I–II степени повреждения).

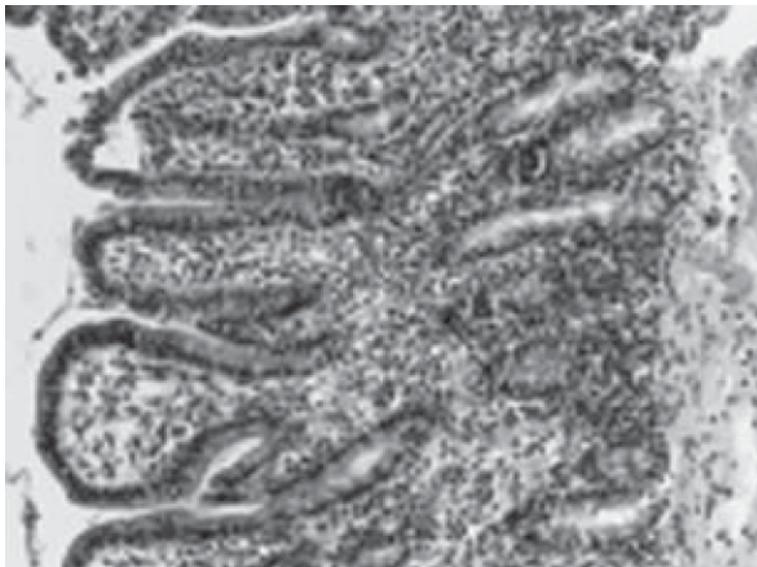


Рис. 1. Повреждения слизистой оболочки III–IV степени. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение ок. 10. об 40.

При спаечной кишечной непроходимости объем резекции был разным – от 20 см до всей подвздошной кишки. Участок кишки, который подвергся резекции, как правило, был деформирован, сужен в диаметре, с утолщенной стенкой. Спайки состояли из плотной соединительной ткани, сращенной с серозной оболочкой стенки кишки. Мышечная оболочка умеренно гипертрофирована. В слизистой оболочке обнаружены значительные изменения – отек стромы ворсинок, набухание энтероцитов, уменьшение активности сукцинат-дегидрогеназы, что свидетельствовало о I–II степени повреждения. Нейроны гиперемированы, с утолщенными грубыми отростками.

Таким образом, морфофункциональные исследования стенки тонкой кишки в пределах ее резекции при тонкокишечной непроходимости показали разнообразие изменений в сосудах, нервных образованиях и слизистой оболочке, которые отличаются при странгуляции и обтурации.

В условиях острой непроходимости по странгуляционному типу при нарушении кровообращения преобладают ишемические изменения, которые осложняются воспалительными явлениями. При обтурационной кишечной непроходимости патогистологические признаки имели менее выраженный характер, который свидетельствует о том, что ишемия значительно утяжеляет странгуляцию [13]. Изменения в энтероцитах могут служить показателем повреждения слизистой оболочки кишки в сочетании с повреждением ее нервных структур [10]. В динамике восстановления структуры и функции слизистой оболочки после ликвидации тонкокишечной непроходимости эти моменты могут обуславливать недостаточность кишечных анастомозов из-за необъективной оценки состояния жизнеспособности стенки кишки [5, 12].

Морфофункциональная характеристика тонкой кишки на фоне антигипоксантной терапии при острой тонкокишечной непроходимости

Результаты экспериментального исследования показали, что нарушения кишечного пассажа продолжительностью 24-48 ч при механической кишечной непроходимости характеризуются значительными повреждениями в стенке кишки с развитием дистрофических и некробиотических изменений эпителия ворсинок слизистой оболочки (рис. 2). Через 72 ч наблюдалось углубление дистрофических и воспалительных процессов, которые приобретали необратимый характер с появлением нитчатых фибриновых наслоений на серозной оболочке.

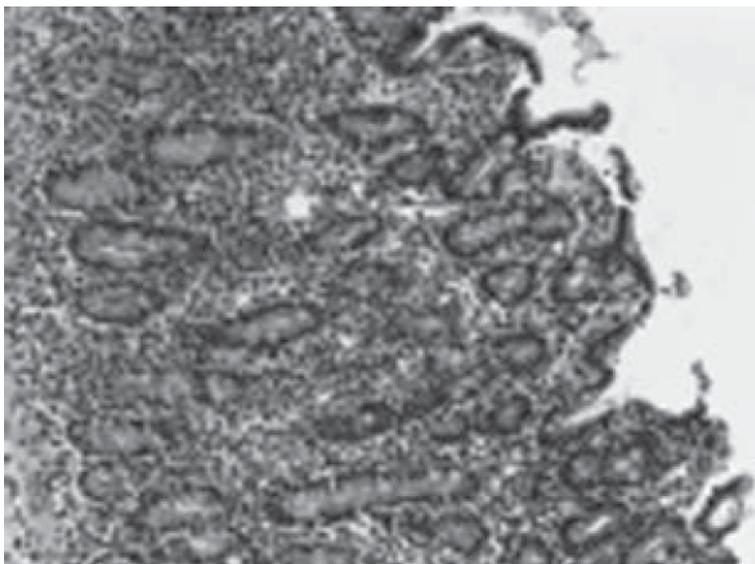


Рис. 2. Дистрофические и некробиотические изменения ворсинок слизистой оболочки. Увеличение ок. 10. об 40.



Рис. 3. Восстановление слизистой оболочки кишки. Увеличение ок. 10. об 40

Морфофункциональная характеристика тонкой кишки на фоне антигипоксантной терапии при острой тонкокишечной непроходимости

После возобновления проходимости тонкой кишки при использовании общепринятой схемы лечения структурные изменения кишечной стенки проявлялись регенерацией эпителия частично структурированных ворсинок. Обнаруживались диапедезные кровоизлияния в подслизистом и мышечном слоях, очаговый некроз, десквамация слизистой оболочки с распространением на ее глубокие слои.

После применения нами комплексного хирургического и консервативного лечения с использованием внутривенного введения раствора реамберина на 5–7-е сутки в супрастенотической части тонкой кишки обнаружено структурно сохраненные ворсинки, а в криптах наблюдалось возрастание количества клеток с фигурами митоза, незначительный отек подслизистого слоя. На 12–14-е сутки обнаружено морфофункциональное восстановление слизистой оболочки ворсинок кишки на фоне незначительных проявлений отека подслизистой основы (рис. 3).

Таким образом, в условиях применения медикаментозной коррекции ишемии тонкой кишки реамберинотерапией наблюдалась активация регенераторных процессов в слизистой оболочке супрастенотической части тонкой кишки, что обеспечивает функциональное восстановление резорбтивных и сосудистых процессов в кишечной стенке.

Выводы

1. Гистопатологические изменения приводящей и отводящей петли кишки человека и экспериментальных животных на разном расстоянии от некротизированной зоны имеют выраженные особенности. В пределах общепринятой резекции – 40 см приводящей и 20 см отводящей петли – они отличаются в зависимости от типа непроходимости.
2. Комплексное исследование стенки удаленного участка тонкой кишки гистологическим, гистохимическим и импрегнационным методами при странгуляции показало проблематичность ее резекции в общепринятых границах из-за ее недостаточной жизнеспособности.
3. Использование в комплексном хирургическом лечении острой кишечной непроходимости раствора реамберина в зависимости от времени возобновления проходимости способствовало уменьшению патологических морфофункциональных изменений с восстановлением барьерной, моторно-эвакуаторной, секреторной и всасывательной функции тонкой кишки, что дает возможность внедрения предложенного патогенетически обоснованного метода комплексного лечения острой тонкокишечной непроходимости в клиническую практику.

Литература

1. Богомолова Н.Н. Коррекция синдрома энтеральной недостаточности при кишечной непроходимости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск 2002; 22.
2. Галеев Ю.М., Лишманов Ю.Б., Апарцин К.А. и др. Морфофункциональная оценка тонкой кишки при механической непроходимости кишечника. РЖГГК 2008; 18: 5: 45–53.
3. Ерюхин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость. СПб: Питер 1999; 448.
4. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов, лабораторные методы. М: Мир 1982; 270.
5. Милуков В.Е. Динамика морфологических изменений стенки тонкой кишки после устранения тонкокишечной непроходимости в эксперименте. Вестн новых технологий 2008; 8: 2: 48–51.
6. Лігоненко О.В., Дігтяр І.І., Чорна І.О. та ін. Патоморфологічні зміни в стінці тонкої кишки при експериментальній кишковій непрохідності. Вісник проблем біології і медицини 2011; 2: 1: 190–191.
7. Півторак В.І., Шапринський Є.В., Вернигородський С.В. Морфологічні зміни тонкої кишки при експериментальній гострій кишковій непрохідності. Клін анатомія та операт хірургія 2007; 6: 2: 57–60.
8. Хажин Г.А. Морфофункциональные изменения тонкой кишки и легких при различных видах острой кишечной непроходимости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2005; 20.
9. Тотиков В.З., Хестанов А.К., Зураев К.Э. и др. Хирургическое лечение обтурационной непроходимости ободочной кишки. Хирургия 2001; 8: 51–54.
10. Viader A., Wright-Jin E.C., Vohra B.P. et al. Differential regional and subtype-specific vulnerability of enteric neurons to mitochondrial dysfunction. PLo One 2011; 6: 11: 27727.
11. Chiu C.J., McArdle B., Brown R. et al. Intestinal mucosae lesions in low-flow states/I/A morphological, hemodynamic and metabolic re-appraisal. Arch Surg 1970; 101: 478–483.
12. Matsui A., Winer Y.H., Laurence R.G. et al. Predicting of survival of experimental ischemic small bowel using intraoperative near-infrared fluorescence angiography. Br J Surg 2011; 98: 12: 1725–1728.
13. Wiesner W., Mortele K. Small bowel ischemia caused by strangulation in complicated small bowel obstruction. CT findings in 20 cases with histopathological correlation. JBR BTR 2011; 94: 6: 309–314.

Реамберин®

(REAMBERIN)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
20.07.06 № 499
Реєстраційне посвідчення
№ UA/0530/01/01

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин;

склад: 1 мл розчину містить: М-(1-дезоксі-В-глюцитол-1-іл)-К-метиламонію, натрію сукцинату 0,015 г (15 мг), натрію хлориду 0,006 г (6 мг), калію хлориду 0,0003 г (0,3 мг), магнію хлориду 0,00012 г (0,12 мг); *допоміжні речовини:* вода для ін'єкцій.

ФОРМА ВИПУСКУ

Розчин для інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Розчини для внутрішньовенного введення. Код АТС В05Х А31.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка. Препарат має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату зумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок. У постінфарктний період препарат стимулює репараційні процеси в міокарді. При ураженні тканини печінки препарат сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів-маркерів цитолітичного синдрому.

Фармакокінетика. Не вивчалась.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, значна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, різні порушення кровообігу органів і тканин; порушення мікроциркуляції;
- інтоксикація різної етіології: отруєння ксенобіотиками або ендогенна інтоксикація;
- шок: геморагічний, кардіогенний, опіковий, травматичний, інфекційно-токсичний;
- комплексна терапія токсичних гепатитів, холестазу, затяжних форм вірусних гепатитів з жовтухою.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенно (краплинно), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більше 90 крап./хв (1-4,5 мл/хв). Дорослим зазвичай призначають 400-800 мл/добу. Швидкість введення препарату і дозування визначають відповідно до стану хворого.

При тяжких формах шоку, гіпоксії та інтоксикації рекомендується поєднання з колоїдними кровозамінниками та іншими розчинами для інфузій.

При гепатитах дорослим призначають у добовій дозі 200-400 мл розчину, протягом 2-10 днів, залежно від форми і тяжкості захворювання, з контролем маркерних ферментів ураження печінки. Залежно від ступеня тяжкості захворювання курс лікування становить 7-11 днів.

Дітям першого року життя вводиться внутрішньовенно крапельно з розрахунку 2-5 мл/кг маси тіла щодня один раз на добу.

Недоношеним дітям доцільно вводити розчин зі швидкістю 3-6 мл/год.

Дітям від 1 до 14 років призначають в добовій дозі 10 мл/кг маси тіла зі швидкістю 3-4 мл/хв, але не більше 400 мл на добу. Дозу ділять на 2 введення. Тривалість курсу лікування становить 5 діб.

ПОБІЧНА ДІЯ

Можливі алергічні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короткочасні реакції у вигляді відчуття жару та почервоніння верхньої частини тіла.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Індивідуальна непереносимість, черепно-мозкова травма з набряком головного мозку.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Може виникнути артеріальна гіпотензія, що потребує припинення вливання препарату, а за необхідності – введення ефедрину, серцевих засобів, кальцію хлориду, поліглюкіну, гіпертензивних препаратів.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

З обережністю застосовують у випадку, якщо користь від застосування препарату переважає ризик у період вагітності та лактації.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Препарат є антагоністом барбітуратів.

УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до 25°C. Можливе заморожування під час транспортування. При зміні кольору розчину або за наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

УМОВИ ВІДПУСКУ

За рецептом.

УПАКОВКА

Флакони скляні по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

ВИРОБНИК

ТОВ Науково-технологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН, Російська Федерація.

АДРЕСА

Російська Федерація, 191119, м. Санкт-Петербург, Ліговський пр, 112;
т/ф. (812) 710-82-25

*Заступник директора Державного
фармакологічного центру МОЗ України, д.м.н.*

Т.А. Бухтіарова