

На правах рукописи

АРУТЮНЯН ВИЛЬЯМ РУЗВЕЛДОВИЧ

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЛСТОЙ КИШКИ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО
ВНУТРИПРОСВЕТНОГО ЛАВАЖА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ
ОБТУРАЦИОННОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ
(экспериментальное исследование)**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Красноярск – 2016

Работа выполнена на кафедре и клинике хирургических болезней имени профессора А.М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Сухоруков Александр Михайлович

Научный консультант:

доктор медицинских наук Али-Риза Альберт Эскендерович

Официальные оппоненты:

Баширов Сергей Рафаэлевич, доктор медицинских наук
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, профессор

Белобородов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии с курсом урологии, заведующий

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2016 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.037.05 при ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. 8 (391) 220-13-95).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.037.05
к.м.н., доцент

Л.В. Кочетова

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РАБОТЕ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--------|---|
| ОТКН | обтурационная толстокишечная непроходимость |
| РТК | рак толстой кишки |
| ДОТН | декомпенсированная обтурационная толстокишечная непроходимость |
| СОТН | субкомпенсированная обтурационная толстокишечная непроходимость |
| МАФАНМ | мезофильные аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы |
| ЧДД | частота дыхательных движений |
| ЧСС | частота сердечных сокращений |
| СОЭ | скорость оседания эритроцитов |
| ЛИИ | лейкоцитарный индекс интоксикации |

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Проблема хирургического лечения больных с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью становится все более актуальной. Это обусловлено общемировой тенденцией к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями прямой и ободочной кишки. Ежегодно в мире регистрируют около 800 000 больных раком ободочной и прямой кишки и 440 000 случаев смерти от него (Аксель Е.М. 2001; Шойхет Я.Н. с соавт. 2006). Можно с уверенностью утверждать, что колоректальный рак является самым распространенным среди всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (Бочкарева Н.А. с соавт. 2009), а в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями уступает лишь раку легкого и молочной железы (El-Awady 2009).

Субкомпенсированный и декомпенсированный варианты обтурационной толстокишечной непроходимости являются наиболее сложными в хирургии

новообразований прямой и ободочной кишки, в связи с высокой частотой их развития: в 26-30% случаев рака данной локализации (Старинский Г.В. с соавт. 2004; Шуркалин Б.К. с соавт. 2011; Яицкий Н.А. с соавт. 2004). При этом, в плановой хирургии рака прямой и ободочной кишки, число больных с явлениями толстокишечной непроходимости достигает 50%, а в экстренной хирургии - 86% (Воробьев Г.И. 1997; Зайцев В.Т. с соавт. 1999). Значимым является и то, что если в плановой хирургии колоректального рака послеоперационная летальность колеблется на уровне 2,5-6%, то при осложненных формах она достигает 20-60% (Подловченко Т.Г. с соавт. 2002; Saab L. et al. 2002).

Классические подходы к выполнению первичных расширенных резекций толстой кишки у больных с обтурационной толстокишечной непроходимостью, предусматривают, в большинстве случаев, завершение оперативного вмешательства наложением колостомы. Практически у 50% больных в дальнейшем развивается стойкая инвалидизация. Необходимость повторных операций у данной категории больных представляет собой сложную медико-социальную проблему (Абдухаким М.Х. с соавт. 2013; Ермолов А.С. с соавт. 2004; Сафронов Д.В. с соавт. 2005; Сафронов Д.В. с соавт. 2007; Сафронов Д.В. с соавт. 2005; Сафронов Д.В. с соавт. 2006; Сотниченко Б.А. с соавт. 2004; Шишкина Г.А. 2009).

В настоящее время ведется поиск путей к расширению показаний и проведению одномоментных радикальных вмешательств при обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевой природы (Алиев С.А. 2001; Власов А.В. 1991; Доровский Ю.В. 2002; Ханевич М.Д. с соавт. 2005). Предложенная в 1980 году Dudley H.A., Racliffe A.G., McGeehan D. методика интраоперационного лаважа толстой кишки при обтурационной толстокишечной непроходимости первоначально не нашла широкого применения в хирургической практике. Сегодня активно продолжается поиск и разработка новых, наиболее рациональных способов одномоментных хирургических вмешательств, развиваются идеи интраоперационного лаважа

толстой кишки. Для этих целей предлагается применение низкотемпературного изотонического раствора хлорида натрия (Гамзаев С.М. 2007), различные изотонические растворы в сочетании с энтеросорбентами (Есин В.И. с соавт. 2009; Шамаева Т.Е. 2002).

В информационном поле по изучаемой проблеме нам не встретились публикации, посвященные влиянию интраоперационного внутрипросветного лаважа толстой кишки осмотически активными полиионными растворами на ее стенку при острой обтурационной толстокишечной непроходимости. Кроме того, малоизученной остается проблема влияния гиперосмолярных растворов на состояние кишечной микрофлоры толстой кишки. Простота приготовления таких растворов в любых объемах, их высокая эффективность при санации брюшной полости и других полостей при гнойных процессах аппаратом «Гейзер» (регистрационное удостоверение №РЗН 2016/4191), дает возможность их применения при проведении интраоперационного лаважа толстой кишки. Этому и посвящено наше исследование.

Цель исследования: в эксперименте, на модели острой толстокишечной непроходимости, изучить влияние интраоперационного внутрипросветного лаважа толстой кишки полиионными осмотически активными растворами на клиническое течение послеоперационного периода и морфофункциональное состояние стенки толстой кишки с прогнозированием условий, оптимальных для наложения первичного толсто - толстокишечного анастомоза.

Задачи исследования:

1. Разработать экспериментальную модель острой обтурационной толстокишечной непроходимости и оценить воспроизводимость данной патологии.

2. На экспериментальной модели острой обтурационной толстокишечной непроходимости оценить клинические состояния, лабораторные показатели и морфофункциональное состояние толстой кишки у экспериментальных животных при различных степенях тяжести острой обтурационной

толстокишечной непроходимости.

3. Оценить морфофункциональное состояние толстой кишки и клиническое состояние экспериментальных животных в раннем послеоперационном периоде после декомпрессии и интраоперационного внутриспросветного лаважа толстой кишки полиионными осмотически активными растворами при различных сроках острой obturационной толстокишечной непроходимости.

4. Разработать алгоритм подбора наиболее оптимального состава полиионного осмотически активного раствора для проведения интраоперационного внутриспросветного лаважа толстой кишки в зависимости от тяжести острой obturационной толстокишечной непроходимости.

Научная новизна исследования

Разработана модель острой obturационной толстокишечной непроходимости позволяющая с высокой степенью воспроизводимости патологии с характерной клинической картиной и морфологическими изменениями в органах и тканях экспериментальных животных, позволяющая изучить влияние внутриспросветного лаважа на морфологическое состояние стенки толстой кишки.

Впервые изучена динамика морфологических изменений стенки толстой кишки на фоне прогрессирования острой obturационной толстокишечной непроходимости, доказано, что необратимые деструктивные изменения стенки кишки в результате тромбоза сосудов микроциркуляторного русла с формированием микроабсцессов, наступают после 48 часов ОТКН.

Изучена динамика изменений микробиоты на фоне прогрессирования экспериментальной острой obturационной толстокишечной непроходимости, и в условиях декомпрессии и лаважа толстой кишки. Доказано, что после интраоперационного лаважа толстой кишки после 48 часов ОТКН, достоверно уменьшается число микробных тел на 6-7 порядков.

Впервые на экспериментальном материале доказана высокая

эффективность интраоперационного внутриспросветного лаважа толстой кишки при компенсированной и субкомпенсированной ОТК полиионным раствором с осмолярностью 360 мосм/л, а при декомпенсированной острой обтурационной толстокишечной непроходимости полиионным раствором с осмолярностью 450 мосм/л.

Практическая значимость результатов исследования

Разработана методика интраоперационного лаважа толстой кишки полиионным, осмотически активным раствором, позволяющая сократить массу микрофлоры толстой кишки и существенно снизить проявления воспалительного процесса в её стенке при субкомпенсированном варианте ОТКН.

Разработан алгоритм подбора оптимального состава полиионного осмотически активного раствора для проведения интраоперационного внутриспросветного лаважа толстой кишки в зависимости от тяжести острой обтурационной толстокишечной непроходимости (патенты на изобретения: 1. RU №2496429 от 19.04.2012 г.; 2. RU №115209 от 27.12.2012 г.)

Положения, выносимые на защиту

1. Острая обтурационная толстокишечная непроходимость в динамике своего развития сопровождается морфофункциональными изменениями стенки толстой кишки, заключающимися в прогрессировании зоны воспалительной клеточной инфильтрации слизистой оболочки с возрастанием исходных значений более чем в 30 раз с достоверно многократным увеличением степени выраженности отека слизистой оболочки.

2. Интраоперационный лаваж толстой кишки полиионным, осмотически активным раствором представляет собой эффективный метод сокращения массы микрофлоры толстой кишки и существенного снижения проявлений воспалительного процесса в её стенке при субкомпенсированном варианте ОТКН.

3. Выбор осмолярности полиионного раствора для интраоперационного

внутрипросветного лаважа толстой кишки зависит от давности, степени тяжести острой obturационной толстокишечной непроходимости, выраженности и глубины патоморфологических изменений в ее стенке.

Апробация результатов исследования

Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на следующих конференциях: шестнадцатая межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (г. Абакан, 2013); семнадцатая межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины» (г. Абакан, 2014); восемнадцатая межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины» (г. Абакан, 2015); межрегиональная научно-практическая конференция «Современные методы оперативной колопроктологии» (г. Красноярск, 2015); девятнадцатая межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины» (г. Абакан, 2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, 3 из которых в рецензируемых ВАК журналах, получено 2 патента на изобретение, внедрено 1 рационализаторское предложение.

Личный вклад автора

Автор разработал дизайн исследования, выполнил экспериментальные исследования. Провел набор, систематизацию, статистическую обработку материала, а также анализ и интерпретацию результатов исследований.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 183 страницах машинописи и состоит из введения, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 214 источников (140 отечественных и 74 зарубежных). В начале диссертации приводится

список сокращений, используемых в работе. Диссертация иллюстрирована 32 таблицами и 46 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент выполнен на 105 беспородных кроликах обоего пола массой от 2,0 до 3,5 кг. Возраст животных находился в пределах от 1 до 2-х лет. Все опытные и контрольные группы животных содержались в одинаковых условиях ухода и пищевого режима вивария.

Создание модели острой толстокишечной непроходимости производилось по методике, разработанной на кафедре хирургических болезней ИПО КрасГМУ. Она заключается в следующем: лабораторное животное фиксируется на операционном столе. Под местной анестезией Sol. Novocaini 0,25% - 5 ml. накладывается кисетный шов, отступя от просвета анального канала на расстояние 5 мм с захватом сфинктера прямой кишки, с использованием капроновой нити № 4. Капроновая лигатура завязывается, при этом степень обтурации просвета анального канала контролируется визуально – до плотного соприкосновения стенок анального канала. Далее, над ранее наложенным кисетным швом на перианальную область капроновой нитью №4 накладываеься дополнительные Z-образный шов с целью герметизации и предупреждения прорезывания первичной кисетной лигатуры.

Способ позволяет избежать развития возможных токсических воздействий на печень за счет отказа от общей анестезии. Методика обеспечивает высокую воспроизводимость моделируемой патологии в эксперименте.

Подготовку и выполнение хирургического вмешательства, забор экспериментального материала проводили в соответствии с положениями приказа Минздрава СССР № 755 (1977) и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985).

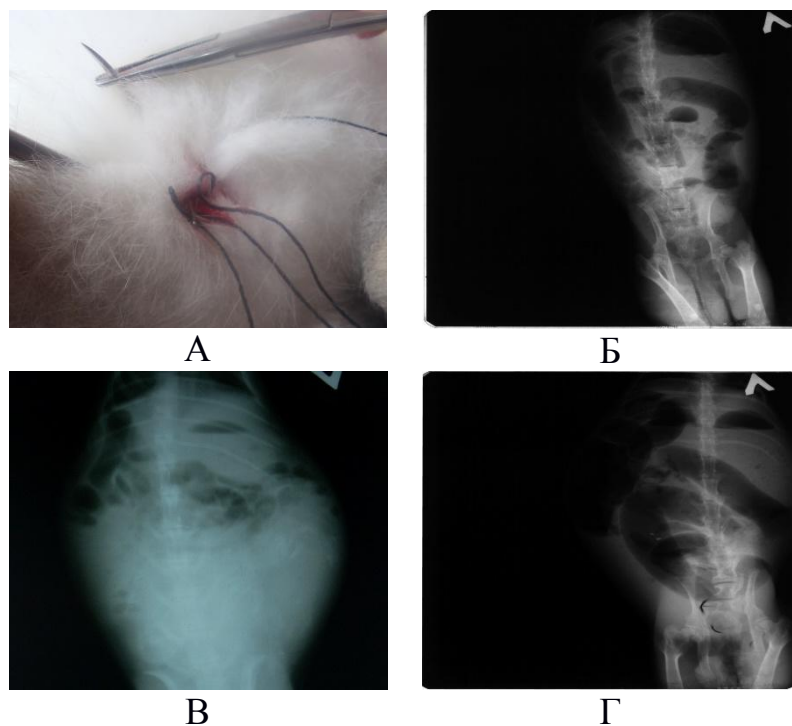


Рисунок 1 - Моделирование низкой ОТКН:

А - Наложение кисетного и Z-образного шва на перианальную область (под местной анестезией); Б - Обзорная рентгенограмма брюшной полости через 24 часа после моделирования ОТКН; В - Обзорная рентгенограмма брюшной полости через 48 часа после моделирования ОТКН; Г - Обзорная рентгенограмма брюшной полости через 72 часа после моделирования ОТКН.

Экспериментальное исследование было разделено на 6 серий: 1 серия (группа сравнения 1) – животные с моделью ОТКН, без лечения длительностью 24 и 48 часов; 2 Серия (группа сравнения 2) – животные с моделью ОТКН, длительностью 24 и 48 часов до устранения непроходимости, забор материала через сутки после устранения непроходимости и декомпрессии кишечника; 3 серия (группа исследования 1) животные с моделью ОТКН, длительностью 24 и 48 часов до устранения непроходимости и лаважа просвета толстой кишки физиологическим раствором (осмолярность 300 мосм/л), забор материала непосредственно после лаважа и через сутки после устранения непроходимости и декомпрессии кишечника; 4 серия (группа исследования 2) животные с моделью ОТКН, длительностью 24 и 48 часов до устранения непроходимости и лаважа просвета толстой кишки полиионным раствором (осмолярность 360 мосм/л), забор материала непосредственно после лаважа и через сутки после устранения непроходимости и декомпрессии кишечника; 5 серия (группа

исследования 3) животные с моделью ОТКН, длительностью 24 и 48 часов до устранения непроходимости и лаважа просвета толстой кишки полиионным раствором (осмолярность 450 мосм/л), забор материала непосредственно после лаважа и через сутки после устранения непроходимости и декомпрессии кишечника; 6 серия (группа исследования 4) животные с моделью ОТКН, длительностью 24 и 48 часов до устранения непроходимости и лаважа просвета толстой кишки полиионным раствором (осмолярность 540 мосм/л), забор материала непосредственно после лаважа и через сутки после устранения непроходимости и декомпрессии кишечника.

Во всех сериях изучались морфологические изменения стенки кишки. Материал для морфологического исследования у всех экспериментальных животных брали в строго определенном участке толстой кишки размером 2,0х2,0 см, отступя на 10,0 см от ануса. Резецированный фрагмент толстой кишки фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина для проведения гистологических методов исследования, включающих следующие методики: окраска гематоксилином-эозином, окраска по Крейбергу.

Результаты моделирования патологии контролировались рентгенологически, эффективность санационных мероприятий оценивалась по результатам бактериологического посева промывных вод, с оценкой осмолярности промывного раствора и крови животных, а также, в динамике острой обтурационной толстокишечной непроходимости, оценивались клинические, биохимические изменения показателей крови и мочи. Контролем служили вышеуказанные показатели, определенные у животных до эксперимента, при обычном их содержании в условиях вивария.

Состав используемых санационных растворов

| № | Наименование ингредиентов | Количество вещества г/л |
|----|------------------------------|-------------------------|
| 1. | Хлористый натрий | 10,0 |
| | Хлористый калий | 0,4 |
| | Хлористый кальций | 0,44 |
| | Вода дистиллированная | до 1000,0 |
| | Осмолярность раствора | 360 мосм/л |
| 2. | Хлористый натрий | 11,25 |
| | Хлористый калий | 0,5 |
| | Хлористый кальций | 0,5 |
| | Вода дистиллированная | до 1000,0 |
| | Осмолярность раствора | 450 мосм/л |
| 3. | Хлористый натрий | 12,5 |
| | Хлористый калий | 0,6 |
| | Хлористый кальций | 0,56 |
| | Вода дистиллированная | до 1000,0 |
| | Осмолярность раствора | 540 мосм/л |

За основу химического состава санационного раствора брались ингредиенты, используемые в клинике для санации брюшной полости аппаратом «Гейзер» при распространенных формах перитонита. Соотношение солей в растворе представлено в таблице 1. Осмолярность раствора контролировалась на криоосмометре «ADVANCED OSMOMETER».

Все полученные данные анализировались методами вариационной статистики. Вычисление распределения отдельных признаков и оценка основных характеристик распределения (средней арифметической величины и ее ошибки - $M \pm m$, коэффициента вариации - v). Оценка достоверности межгрупповых различий изучаемых признаков оценивалась по t-критерию

Фишеру Стьюдента. Для вариационных рядов с распределением, отличающимся от нормального, использовались критерии Ван дер Вардена (Van der Waerden) и Вилкоксона. Границей достоверности был уровень 0,05. Применяли методы непараметрической статистики для достоверной оценки малочисленных групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ведущей целью и основным научным интересом исследования стала не только морфологическая оценка состояния стенки толстой кишки после декомпрессии и лаважа ее просвета при острой обтурационной толстокишечной непроходимости, но и исследование возможности полиионных, осмотически активных растворов, вызывать лечебное воздействие как на микрофлору, так и на измененную в процессе развития стадий ООТКН стенку толстой кишки, в зависимости от сроков эксперимента и, соответственно, тяжести процесса. В этой связи дизайн исследования подразумевал лаваж толстой кишки полиионными, осмотически активными растворами разной осмолярности: от изоосмолярного 300 мосм/л (по отношению к осмолярности плазмы крови здорового животного), до гиперосмолярного, имеющего осмолярность 540 мосм/л.

Через 24 часа после создания модели ОТКН у лабораторных животных развивалась характерная клиническая картина: увеличивались показатели ЧСС и ЧДД, увеличивалась окружность живота, сопровождавшаяся характерными рентгенологическими признаками: умеренной пневматизацией тонкой кишки; выраженной пневматизацией, с появлением уровней жидкости - в толстой кишке. В единичных случаях отмечали наличие уровней в тонкой кишке.

В лабораторных исследованиях наблюдался лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, ускоренная СОЭ, более чем в два раза увеличивался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). В биохимических показателях отмечался двукратный прирост мочевины плазмы крови, уровень креатинина

увеличивался с $0,11 \pm 0,07$ до $9,72 \pm 2,38$ ($P < 0,05$). Однако серьезных колебаний основных электролитов плазмы крови еще не отмечалось, а величина осмолярности крови прирастала незначительно - на 5,9% (до $304 \pm 19,5$ мосм/л). Клинические и лабораторные признаки полиорганной недостаточности в эти сроки эксперимента не выявлялись.

Животным контрольной группы выполняли устранение непроходимости (декомпрессию) толстой кишки. Им дополнительно проводили интраоперационный лаваж просвета толстой кишки осмотически активными растворами. В исследуемой группе были выделены четыре подгруппы в зависимости от осмолярности промывного раствора – 300 мосм/л, 360 мосм/л, 450 мосм/л и 540 мосм/л. Из просвета толстой кишки брали содержимое для бактериологического исследования - сразу же после декомпрессии, и после окончания лаважа. Оценку клинического состояния экспериментальных животных и забор материала для морфологического исследования выполняли после интраоперационного лаважа через 6 часов и 24 часа.

В результате данного блока экспериментальных исследований было установлено, что гиперосмолярный раствор (540 мосм/л) оказывал негативное влияние на клиническое течение послеоперационного периода у животных, и параллельно с ними, ухудшался морфологический статус стенки толстой кишки как через 6, так и через 24 часа после интраоперационного лаважа, даже в сравнении с простой декомпрессией без лаважа (рисунок 2, 3).

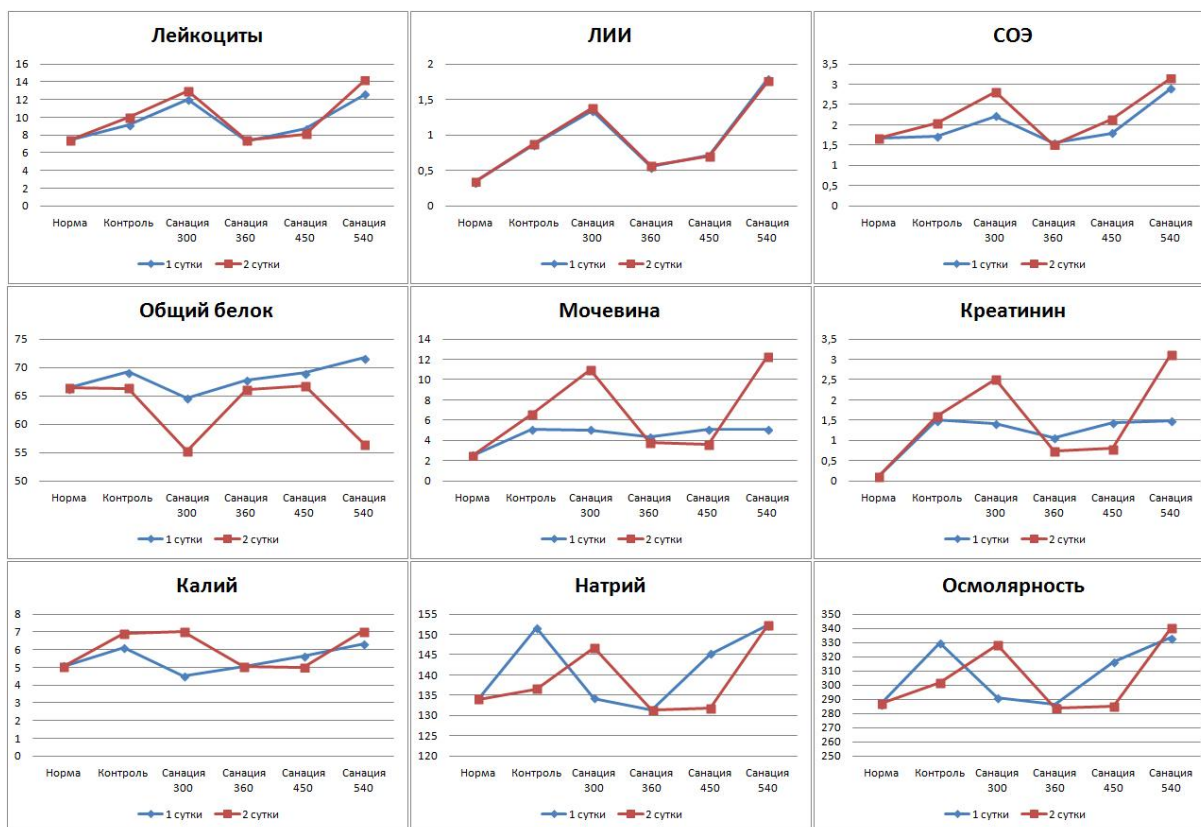


Рисунок 2 – Динамика лабораторных показателей у экспериментальных животных после устранения толстокишечной непроходимости, длительностью 24 часа.

Растворы с осмолярностью 300 мосм/л, 360 мосм/л и 450 мосм/л оказались практически равнозначными по эффективности через 6 часов после лаважа. Однако, через 24 часа после лаважа, растворы с осмолярностью 360 и 450 мосм/л оказались более эффективными при оценке всех вышеназванных параметров в динамике, было отмечено продолжающееся улучшение состояния по клиническим, лабораторным и морфологическим параметрам.

Таким образом, подводя итог экспериментальному блоку исследований, посвященному изучению влияния интраоперационного лаважа толстой кишки осмотически активными растворами с различной осмолярностью ОТКН длительностью 24 часа у лабораторных животных (у человека клинически соответствующей острой субкомпенсированной толстокишечной непроходимости), можно заключиться в том, что наиболее эффективными (в качестве промывного раствора при лаваже толстой кишки) оказались умеренно гиперосмолярные (по отношению к фактической осмолярности плазмы крови)

растворы с осмолярностью 360 мосм/л и 450 мосм/л.

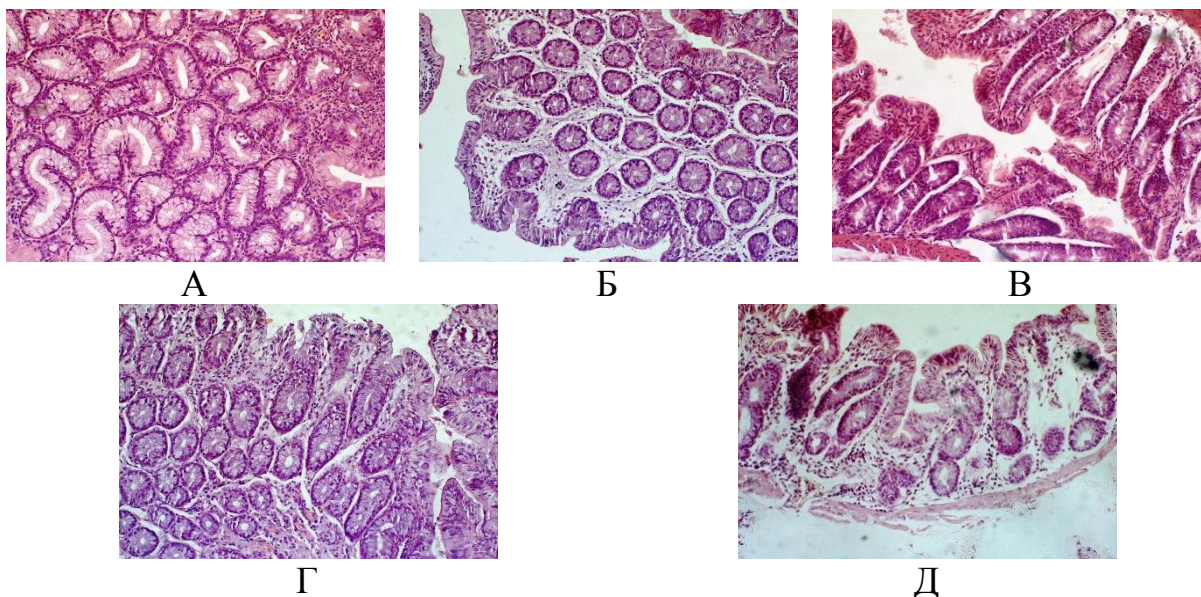


Рисунок 3 – Морфологическое состояние стенки толстой кишки после устранения толстокишечной непроходимости, длительностью 24 часа: А – контрольная группа; Б – лаваж раствором 300 мосм/л; В – лаваж раствором 360 мосм/л; Г – лаваж раствором 450 мосм/л; Д – лаваж раствором 540 мосм/л.

Через 48 часов после создания модели острой обтурационной толстокишечной непроходимости у лабораторных животных развивалась клиническая картина, соответствующая стадии декомпенсированной ОТКН. Особо следует отметить, что при этом сроке течения ОТКН у лабораторных животных начинает формироваться и проявляется клинически картина полиорганной недостаточности. Признаками декомпенсации ОТКН у животных считали: скопление жидкости в желудке (подтвержденное рентгенологически) и многократную рвоту.

Аналогично предыдущему блоку исследований, животным через 48 часов выполняли устранение непроходимости декомпрессией путем снятия сдавливающих лигатур, проводили интраоперационный лаваж толстой кишки растворами с осмолярностью 300 мосм/л, 360 мосм/л, 450 мосм/л и 540 мосм/л.

Через 6 часов после хирургического вмешательства и в динамике наблюдения – через 24 часа, высоко-гиперосмолярный раствор 540 мосм/л по-прежнему оказывал скорее отрицательный, чем положительный эффект при

лаваже просвета толстой кишки. Соматическое состояние животных ухудшалось, нарастали ЧСС и ЧДД, прогрессировали явления сгущения крови, нарастал лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) вырос более чем в 2 раза. На фоне увеличения азотемических показателей отмечались нарушения состава и баланса электролитов плазмы крови, проявляющиеся гиперкалиемией и гипернатриемией. Это приводило к росту осмолярности плазмы крови, которая через 6 часов после манипуляции была на 10% выше, чем в контрольной группе, а через 24 часа – на 18,9% ($P < 0,01$), приводя к развитию у экспериментальных животных гиперосмолярной комы. В морфологической картине кишечной стенки определяли выраженный отек слизистого и подслизистого слоев со значительной лейкоцитарной инфильтрацией, которая по данным морфометрического исследования хотя и была достоверно меньше, чем в контрольной группе – на 17,4% ($P < 0,01$), но все еще оставалась достаточно высокой.

Результаты лаважа просвета толстой кишки раствором 300 мосм/л принципиально отличались от применения выше указанного раствора у животных с длительностью ОТКН 24 часа. Следует также отметить, что для животных с ОТКН длительностью 48 часов, раствор 300 мосм/л становился гипоосмолярным. Осмолярность крови у исследуемых животных была выше на 13,3%, чем в контрольной группе. У животных данной экспериментальной группы отмечался высокий лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, ЛИИ, высокие значения азотемических показателей. В целом, эти показатели были достоверно хуже, в сравнении с контрольной группой, и не имели достоверных отличий от результатов у животных в группе с применением раствора осмолярностью 540 мосм/л. Единственными отличиями были два параметра - снижение уровня основных электролитов плазмы крови и достоверное уменьшение осмолярности плазмы (практически до нормальных значений через 24 часа) после лаважа – 300 мосм/л.

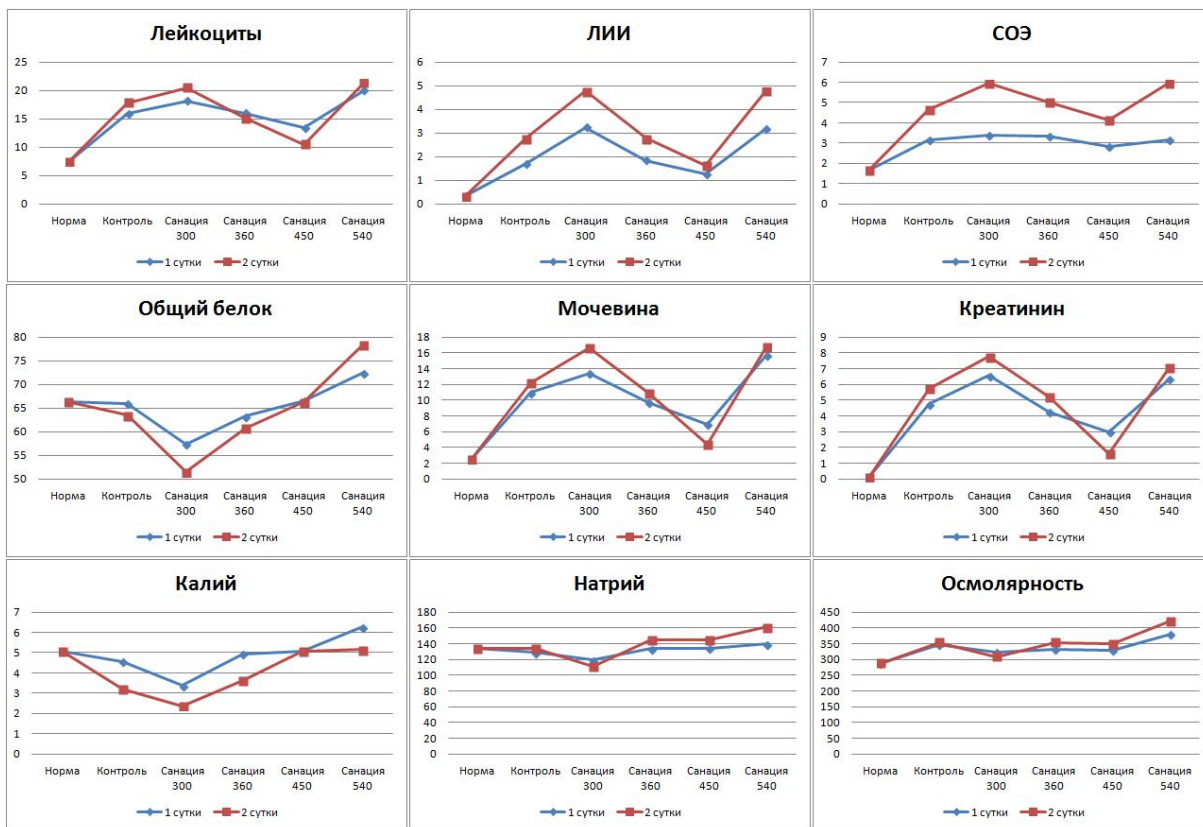


Рисунок 4 – Динамика лабораторных показателей у экспериментальных животных после устранения толстокишечной непроходимости, длительностью 48 часов.

Морфологическая картина кишечной стенки в этой группе животных была наихудшей. Выраженный отек всех слоев кишечной стенки, значительная лейкоцитарная инфильтрация, достоверно не отличающаяся от контрольной группы, признаки нарушения микроциркуляции (рисунок 5).

Улучшение клинического состояния, результатов лабораторных исследований и морфологической картины было отмечено только у животных с использованием для лаважа толстой кишки растворов осмолярностью 360 мосм/л и 450 мосм/л. Причем, через 6 часов после лаважа, использование раствора 450 мосм/л давало наилучшие результаты, приводя к наибольшей достоверной положительной динамике как при оценке физикальных данных, так и динамики лабораторных показателей крови и мочи, будучи достоверно лучше показателей в контрольной группе и в группе, у которой применялся раствор с осмолярностью 360 мосм/л. Морфологическое исследование так же подтвердило наилучшие результаты у животных, с использованием раствора с

осмолярностью 450 мосм/л.

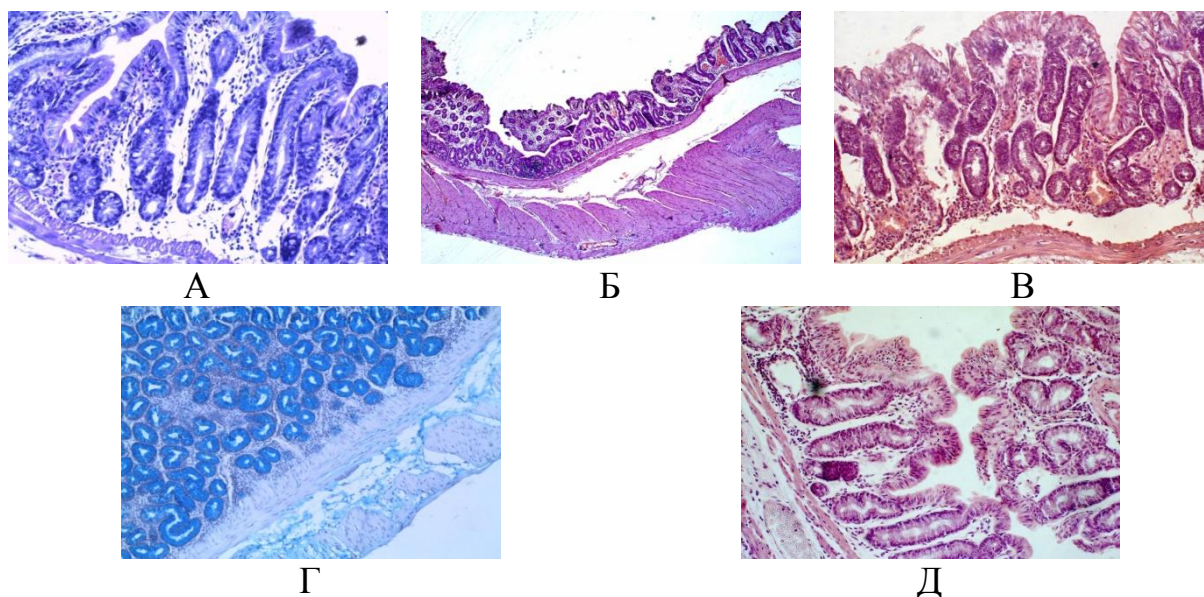


Рисунок 5 – Морфологическое состояние стенки толстой кишки после устранения толстокишечной непроходимости, длительностью 48 часов: А – контрольная группа; Б – лаваж раствором 300 мосм/л; В – лаваж раствором 360 мосм/л; Г – лаваж раствором 450 мосм/л; Д – лаваж раствором 540 мосм/л.

Через 24 часа после интраоперационного лаважа значения исследуемых критериев были по-прежнему наиболее близкими к оптимальным у животных, которым применялся раствор с осмолярностью 450 мосм/л, хотя достоверных отличий от группы с применением раствора 360 мосм/л уже не отмечалось.

При анализе результатов бактериологического исследования смывов из толстой кишки у животных с длительностью ОТКН 24 часа наблюдалось достоверное снижение микробного числа МАФАНМ, *E.coli*, *Enterococcus spp.* при любом варианте осмолярности используемого раствора. Наименее эффективным оказался раствор с осмолярностью 300 мосм/л, наибольшего снижения концентрации МАФАНМ удалось добиться при лаваже растворами 360 мосм/л и 450 мосм/л. В отношении *E. coli* и *Enterococcus spp.* более эффективным оказались растворы с осмолярностью 450 мосм/л и 540 мосм/л.

Через 48 часов экспериментальной ОТКН, с нарастанием срока некупированной непроходимости, продолжалось увеличение числа микробных тел, что соответственно способствовало нарастанию эффекта бактериальной транслокации.

Лаваж просвета толстой кишки, на фоне таких высоких значений содержания кишечной микрофлоры, приводил к достоверному снижению микробного числа во всех исследуемых группах. Эффективность бактериальной деконтаминации прямо коррелировала с осмолярностью промывного раствора. Наиболее выраженным это снижение было в группе с применением растворов с осмолярностью 540 мосм/л, следующими по эффективности расположились растворы с осмолярностью 450 мосм/л и 360 мосм/л.

Подводя итог проведенному исследованию, можно сделать следующее заключение. Разработанная модель острой обтурационной толстокишечной непроходимости, заключающаяся в создании полной обтурации на уровне анального канала, позволяет с высокой степенью воспроизводить у лабораторного животного характерный патологический процесс. Положительной стороной этой модели следует считать отсутствие необходимости в общей анестезии и лапаротомии, что делает воспроизводимую патологию более приближенной к обтурационной непроходимости, исключая дополнительный фактор послеоперационного пареза ЖКТ. Это позволяет точно стадировать течение ОТКН на основании рентгенологического контроля.

У лабораторных животных через 24 часа после создания модели развивается клиническая картина субкомпенсированной ОТКН. Устранение обтурации, декомпрессия кишки и лаваж ее просвета оказывают значительное положительное влияние на купирование патологических процессов в стенке толстой кишки. Повысить эффективность интраоперационного лаваж можно путем использования полиионных, осмотически активных растворов. Наибольшую эффективность в данном эксперименте проявили растворы, умеренно гиперосмолярные по отношению к плазме крови, превышающие осмолярность плазмы крови на 50-100 мосм/л.

Через 48 часов, у лабораторных животных развивалась клиническая картина декомпенсированной ОТКН, сопровождающейся развитием синдрома полиорганной недостаточности. В данной группе животных, добиться положительного эффекта путем изолированного устранения обтурации и

декомпрессии толстой кишки не удалось и в динамике состояние лабораторных животных, морфологическое состояние стенки толстой кишки продолжали ухудшаться. Изменить ситуацию в этой группе животных позволило лишь добавление в объем лечебного хирургического вмешательства интраоперационного лаважа просвета толстой кишки осмотически активными растворами, при этом очень важным является выбор осмолярности раствора для лаважа. Как высоко гиперосмолярные, так и гипоосмолярные промывные растворы могли оказывать отрицательное влияние на дальнейшее общее самочувствие и лабораторные показатели у экспериментальных животных. В первом случае, регистрировали ухудшение состояния за счет сгущения крови, роста осмолярности плазмы вплоть до развития гиперосмолярной комы. Во втором случае - у животных стремительно нарастали явления эндотоксикоза, полиорганной недостаточности, очевидно, связанные с усилением абсорбции токсичных продуктов распада и бактериальных токсинов из просвета толстой кишки вместе с гипоосмолярным раствором.

Наибольшую эффективность в нормализации клинико-морфологических и лабораторных параметров показал раствор с осмолярностью 450 мосм/л, подтверждая уже сделанное наблюдение об эффективном градиенте осмолярности с плазмой крови в 50-100 мосм/л. Бактериологическое исследование содержимого толстой кишки на разных сроках ОТКН выявило эффективность любого варианта лаважа, однако показатели деконтаминации напрямую коррелировали с осмолярностью промывного раствора.

Таким образом, полиионный раствор с осмолярностью 450 мосм/л может считаться наиболее эффективным при ОТКН любой степени тяжести, как в отношении терапевтического эффекта, так в отношении наиболее выраженного эффекта деконтаминации.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная экспериментальная модель низкой ОТКН позволяет с высокой степенью повторяемости воспроизводить требуемый патологический процесс без общей анестезии и выполнения лапаротомии, что исключает

развитие послеоперационного пареза ЖКТ и делает воспроизводимую патологию приближенной к обтурационной толстокишечной непроходимости в клинике.

2. После моделирования ОТКН на сроках эксперимента 24-48 часов у животных отмечается прогрессивное нарастание клинических и лабораторных проявлений кишечной непроходимости с достоверным увеличением в просвете толстой кишки массы микробных тел (с $10,7 \pm 0,13$ lgМЧ до $12,1 \pm 0,64$ lgМЧ; $P < 0,01$); увеличение осмолярности крови (с $304 \pm 19,5$ мосм/л до $346 \pm 15,9$ мосм/л; $P < 0,01$) на фоне нарушений структуры всех слоев толстой кишки, достигающих максимальных значений к сроку обтурации 48 часов.

3. После декомпрессии толстой кишки и проведения интраоперационного внутрипросветного лаважа при субкомпенсированном варианте ОТКН наиболее эффективным является раствор с осмолярностью 360 мосм/л, а при декомпенсированном варианте ОТКН – раствор 450 мосм/л. Применение данных растворов приводит к достоверному сокращению значений лейкоцитарного индекса интоксикации (соответственно с $1,34 \pm 0,50$ до $0,55 \pm 0,32$ $p < 0,01$ (24ч.); и с $2,78 \pm 0,81$ по $1,26 \pm 0,57$ $p > 0,05$ (48ч.); снижению численной плотности воспалительного инфильтрата слизистой оболочки толстой кишки; двукратное уменьшение толщины стенки толстой кишки по отношению к толщине слизистой оболочки.

4. Наибольшую клиническую эффективность при проведении интраоперационного внутрипросветного лаважа толстой кишки имеют полиионные растворы умеренно гиперосмолярные по отношению к плазме крови, с градиентом осмолярности промывной раствор/плазма крови в интервале 50-100 мосм/л.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Арутюнян, В.Р. Создание низкой обтурационной толстокишечной непроходимости в эксперименте / В.Р. Арутюнян, А.М. Сухоруков, А.А. Поздняков, В.И. Бугрий, Л.А. Шестакова, О.И. Хабарова // Сборник научно-

практических работ, посвященный 16-ой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. - Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова. – Абакан.- 2013. - С. 290-296.

2. Арутюнян, В.Р. Оптимизация хирургического лечения острой толстокишечной непроходимости / В.Р. Арутюнян, А.М. Сухоруков, А.А. Поздняков // Сборник научно-практических работ, посвященный 17-ой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова. – Вестник.- № 8. 2014. - С. 18-20.

3. Арутюнян, В.Р. Морфологическая изменения толстой кишки при острой декомпенсированной обтурационной непроходимости в условиях интраоперационного лаважа в Эксперименте / В.Р. Арутюнян, А.М. Сухоруков, А.Э. Али-Риза, А.А. Поздняков, О.И. Хабарова // Сборник научно-практических работ, посвященный 17-ой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. - Абакан, Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова. – Вестник.- № 13. 2015.- С. 143-147.

4. Арутюнян, В.Р. Морфологическая характеристика толстой кишки в динамике экспериментальной толстокишечной непроходимости в условиях лаважа ее просвета / В.Р. Арутюнян // Поволжский онкологический вестник, часть 1(23). 2016. - С. 9 - 15.

5. Арутюнян, В.Р. Экспериментальное обоснование применения полиионного раствора осмолярностью 450 мосм/л для лаважа просвета толстой кишки при декомпенсированной обтурационной толстокишечной непроходимости / В.Р. Арутюнян, А.М. Сухоруков, А.Э. Али-Риза, Л.В. Кочетова, А.А. Поздняков, А.Е. Попов, Р.А. Пахомова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3.

Патент на изобретение RU №2496429 от 19.04.2012г. Способ ретроградного интраоперационного лаважа толстой кишки при острой обтурационной толстокишечной непроходимости / В.Р. Арутюнян, А.М. Сухоруков, А.А.

Поздняков, А.Е. Попов. Красноярск. КрасГМУ.- №2012115834 19.04.2012,
опубл. 27.10.2013.

Патент на полезную модель RU №115209 от 27.12.2012г. Устройство для
интраоперационного промывания толстой кишки / В.Р. Арутюнян, А.М.
Сухоруков, А.А. Поздняков. Красноярск. КрасГМУ.- №2011108065 21.02.2011,
опубл. 27.04.2012.