

В.А. КОСИНЕЦ, И.В. САМСОНОВА

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ «ЦИТОФЛАВИН» И «РЕАМБЕРИН»
НА ДИНАМИКУ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ
РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ**УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

В динамике изучены структурные изменения в стенке тонкой кишки при экспериментальном гнойном перитоните у лабораторных животных кроликов на фоне применения препаратов, содержащих янтарную кислоту. Перитонит вызывали путем внутрибрюшного введения полимикробной взвеси. Животным опытных групп (II–V) выполняли лапаротомию, санацию и дренирование брюшной полости и декомпрессию кишечника. Животным III группы внутривенно вводили препарат «Неотон», IV и V групп – препараты, содержащие янтарную кислоту, «Реамберин» и «Цитофлавин» соответственно. Забор материала производили через 6 часов после заражения и на 1, 3 и 5-ые сутки послеоперационного периода. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином и по методу Ван-Гизон. Оценка морфологических изменений проводилась на световом оптическом уровне при увеличении $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$.

В результате выполненного исследования установлено, что при экспериментальном распространенном гнойном перитоните в стенке кишки развивались тяжелые структурные изменения. При этом воспалительная реакция с преобладанием экссудативного компонента сочеталась с дистрофическими изменениями. Изменения нарастали к 1-ым и снижались к 5-ым суткам послеоперационного периода. Нарастание изменений через сутки после оперативного вмешательства указывает на то, что санации брюшной полости и декомпрессии тонкой кишки недостаточно для устранения энтеральной недостаточности. Применение препаратов «Реамберин» и «Цитофлавин» позволило в значительной степени сохранить структуру стенки тонкой кишки, что свидетельствует о необходимости их применения с целью устранения энтеральной недостаточности.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит, тонкая кишка, структурные изменения, препараты янтарной кислоты, «Неотон», «Реамберин» «Цитофлавин».

The structural changes in the small intestines wall have been studied in case of experimental acute peritonitis in the laboratory animals, rabbits, to whom preparations, containing amber acid, have been applied. Peritonitis has been provoked by using intra-abdominal polymicrobial suspension. Laparotomies, sanation, drainage of the abdominal cavity and decompression of the intestine have been performed in the experimental animals (the IV and V groups). The preparation «Neoton» has been intravenously introduced in the animals of the III group; in the IV and V groups – preparations «Reamberin» and «Citoflavin», containing amber acid. Taking of the material was performed 6 hours after contamination and on the 1st, 3rd and 5th days of the postoperative period. Morphological changes have been investigated using light microscopy with haematoxylin-eosin and Van-Gison staining.

By means of this research, acute structural changes in the intestinal wall have been determined to develop in case of experimental spread peritonitis. Besides, inflammatory reaction with predominance of exudation was combined with dystrophic alteration in the described organs. The changes have ascended by the 1st day and have descended by the 5th day of the postoperative period. Ascending of the changes the day after the operative intervention proves that the procedures of the abdominal cavity sanation and the intestinal decompression are not enough for enteral insufficiency reduction. The application of

«Citoflavin» and «Reamberin» has permitted to save the structure of the small intestine significantly and it testifies to the necessity of these preparations application to eliminate enteral insufficiency.

Keywords: spread purulent peritonitis, small intestine, structural changes, amber acid preparations, «Neoton», «Reamberin», «Citoflavin».

Не смотря на достижения современной абдоминальной хирургии, по-прежнему, актуальной проблемой является лечение распространенного гнойного перитонита, летальность от которого колеблется от 14 до 84% [1, 2, 3, 4]. Ключевую роль в прогрессировании данного заболевания и развитии полиорганной недостаточности с последующими неблагоприятными исходами играет синдром энтеральной недостаточности [5, 6, 7, 8]. В результате пареза кишечника становится источником эндогенной интоксикации [8, 9]. Глубокие нарушения метаболизма в стенке тонкой кишки приводят к дезэнергизации клеток и невозможности к восприятию нервных импульсов миоцитами мышечного слоя [7].

В связи с этим весьма перспективным является изучение возможности устранения энтеральной недостаточности при распространенном гнойном перитоните путем воздействия на биоэнергетические процессы, протекающие в стенке тонкой кишки.

Цель работы – сравнить в динамике влияние препаратов, содержащих янтарную кислоту – «Реамберин», «Цитофлавин» и креатинфосфата – «Неотон», на характер структурных изменений тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните в эксперименте.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 70 кроликах-самцах породы шиншилла (масса 2500-3000 г). Животные были разделены на следующие группы: I группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит (n=5); II группа – 6-часовой распространенный

гнойный перитонит через 1, 3, 5 суток после операции (n=15); III группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит через 1, 3, 5 суток после операции с применением препарата «Неотон» (n=15); IV группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит через 1, 3, 5 суток после операции с применением препарата «Реамберин» (n=15); V группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит через 1, 3, 5 суток после операции с применением препарата «Цитофлавин» (n=15). Контролем служили показатели 5 здоровых животных.

Для моделирования распространенного гнойного перитонита использовали микробную смесь, состоящую из равных количеств аэробов (*E.coli*, штамм 0111 K58 НИ С 130-53) и анаэробов (*B.Fragilis*, штамм 323). Микробную смесь вводили в брюшную полость животных стерильным шприцем из расчета 6 млрд. микробных тел на 1 кг массы кролика.

В III, IV и V группах животных через 6 часов после заражения под внутривенным нембуталовым наркозом (30 мг/кг) плюс местная анестезия 50 мл 0,25% новокаина выполняли лапаротомию, удаляли гнойно-геморрагический выпот, брюшную полость промывали 0,02% раствором хлоргексидина биглюконата и 3% раствором H_2O_2 в соотношении 10:1. После этого накладывали «кисетный» шов на стенку слепой кишки недалеко от впадения в нее тонкой кишки. Выполняли цекотомию, в тонкую кишку проводили на расстояние 30-40 см перфорированную полихлорвиниловую трубку диаметром 3 мм, удаляли кишечное содержимое, проводили декомпрессию и промывание кишечника физиологическим раство-

ром до светлых вод. Кисетный шов плотно затягивали вокруг трубки и завязывали. Через прокол в передней брюшной стенке в 4-5 см справа от лапаротомной раны трубку выводили наружу. Кишку герметично подшивали вокруг трубки П-образными швами к париетальной брюшине. Лапаротомную рану послойно ушивали и фиксировали дренажную трубку к коже узловым капроновым швом-держалкой. Непосредственно после операции и через каждые 8 часов в течение первых суток проводили промывание тонкой кишки физиологическим раствором в объеме 40-60 мл на одну процедуру. Дренажную трубку удаляли из просвета тонкой кишки на 2-ые сутки после операции.

Животным III группы препарат «Неотон» (Альфа Вассерман, Италия) вводили внутривенно 2 раза в сутки в количестве 0,05 г на 1 кг массы животного (у человека препарат применяется в такой же дозировке). Животным IV и V групп внутривенно 3 раза в сутки вводили препараты, содержащие янтарную кислоту, «Реамберин» (IV группа) и «Цитофлавин» (V группа) (Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», Российская Федерация), в количестве 1,9 мл и 100 мкл на 1 кг массы животного соответственно (у человека препарат применяется в такой же дозировке).

Животных I группы с распространенным гнойным перитонитом выводили из эксперимента через 6 часов после заражения, III, IV и V групп – через 24 часа (1 сутки), 72 часа (3 суток), 120 часов (5 суток) после операции.

Материалом для морфологического исследования служили участки стенки тонкой кишки. Для световой микроскопии материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После стандартной проводки готовили парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином-эозином и по методу Ван-Гизон [10, 11, 12]. Оценка

морфологических изменений проводилась на световом оптическом уровне при увеличении $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$.

Результаты и обсуждение

Экспериментальное моделирование распространенного гнойного перитонита у животных приводило к развитию выраженных изменений в стенке тонкой кишки. Исследование стенки тонкой кишки через 6 часов после развития перитонита выявило резкие расстройства крово- и лимфообращения в виде отека, полнокровия сосудов, стаза в сосудах микроциркуляторного русла, диапедезных кровоизлияний, которые сочетались с появлением очагов экссудативного гнойного воспаления во всех оболочках и выраженных дистрофических, некробиотических и очаговых некротических (с тотальным некрозом части ворсин) изменений (рис. 1). При этом в эпителиальных клетках сохранившихся желез преобладали изменения по типу гидропической дистрофии.

Дистрофические, некробиотические и некротические изменения мышечной оболочки тонкой кишки в наибольшей степени были выражены в наружном ее слое. В брыжейке также отмечалось полнокровие сосудов, кровоизлияния, отек и разрыхление (рис. 2).

Через 24 часа после операции во II группе животных наблюдалось нарастание выраженности морфологических изменений тонкой кишки. При этом во всех отделах кишки отмечалась резко выраженная диффузная полиморфно-клеточная с преобладанием нейтрофилов инфильтрация всех оболочек (рис. 3), диффузная гиперемия сосудов, очаговые диапедезные кровоизлияния, разрушение значительной части ворсин.

Строма сохранившихся ворсин была отечна, на поверхности эпителия боль-

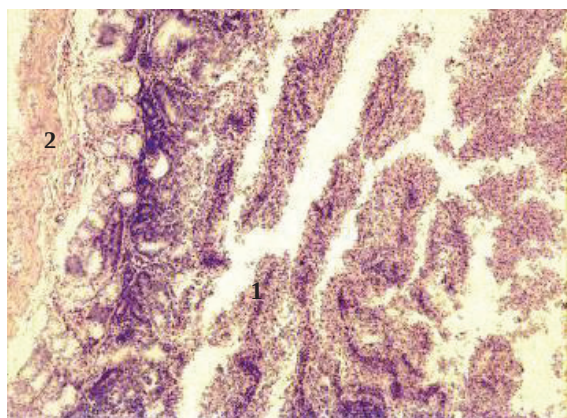


Рис. 1. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных при 6-часовом перитоните. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – выраженное гнойное воспаление слизистой оболочки с разрушением ворсин,
2 – воспалительная инфильтрация подслизистой и мышечной оболочек.

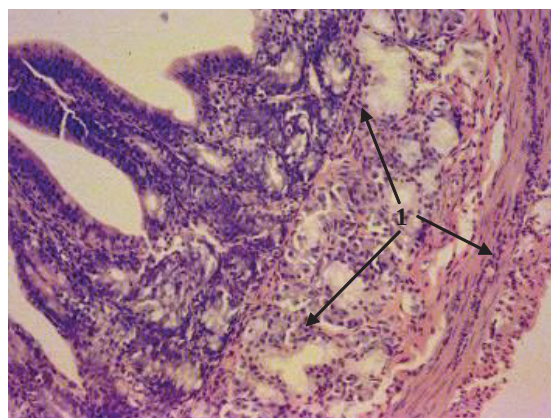


Рисунок 3. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных через сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – диффузная воспалительная нейтрофильноклеточная инфильтрация.

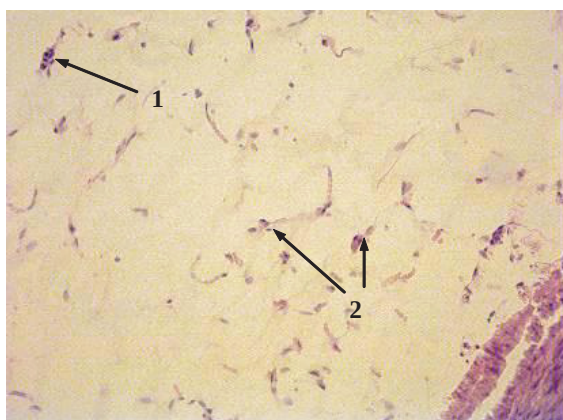


Рис. 2. Морфологическая картина брыжейки тонкой кишки животных при 6-часовом перитоните. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – диапедез нейтрофилов в брыжейке,
2 – воспалительная гиперемия капилляров.

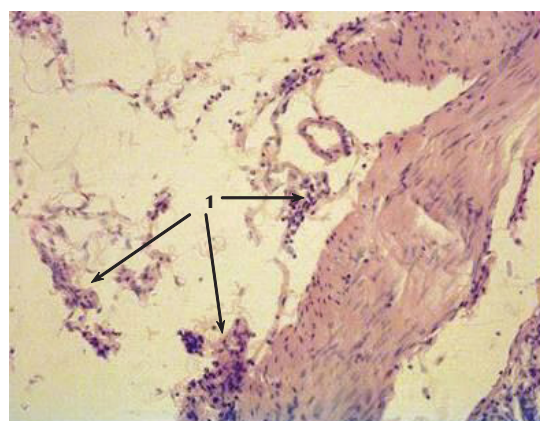


Рис. 4. Морфологическая картина брыжейки тонкой кишки животных через сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – нейтрофильноклеточная инфильтрация брыжейки.

шинства ворсин определялся достаточно выраженный налет фибрина. В эпителии же ворсин и в эпителиальных клетках желез отмечались дистрофические, вплоть до гидропической дистрофии, изменения. Дистрофические и некробиотические из-

менения отмечались и в элементах межмышечного нервного сплетения (цитоллизис и места выпадения нейронов в ганглиях), и в миоцитах мышечной оболочки (в большей степени ее наружного слоя). В брыжейке кишки также отмечалось нарас-

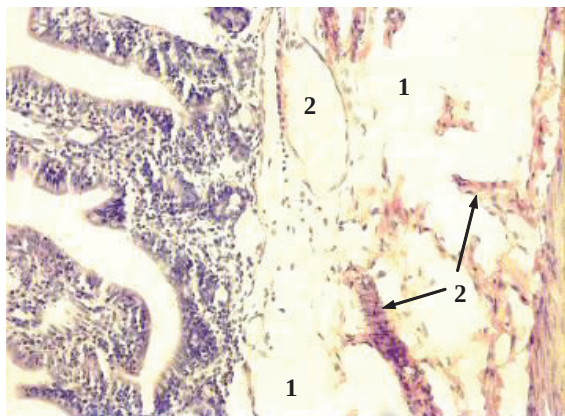


Рис. 5. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных через сутки после операции с применением препарата «Неотон». Окраска гематоксилином и эозином (x200).
1 – отек подслизистой оболочки,
2 – дилатация и гиперемия сосудов.

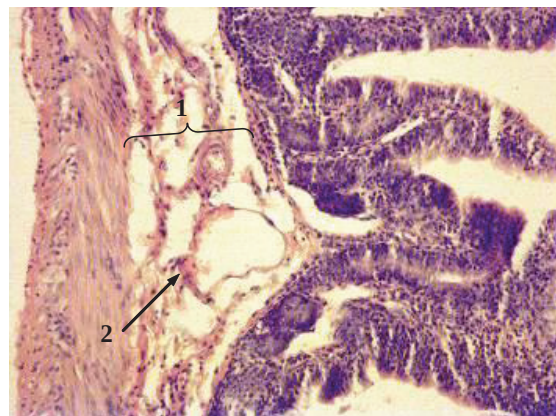


Рисунок 7. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных через сутки после операции с применением препарата «Цитофлавин». Окраска гематоксилином и эозином (x200).
1 – отек подслизистой оболочки,
2 – гиперемия сосудов.

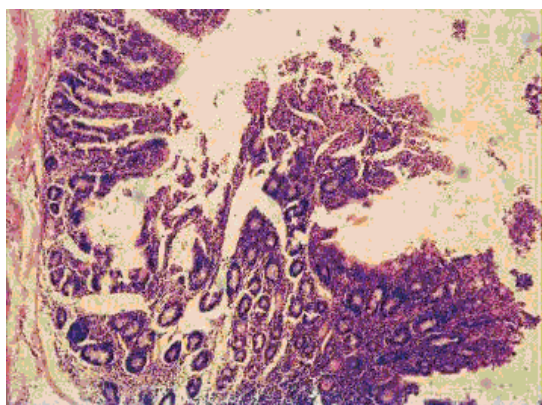


Рис. 6. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных через сутки после операции с применением препарата «Реамберин». Окраска гематоксилином и эозином (x200).

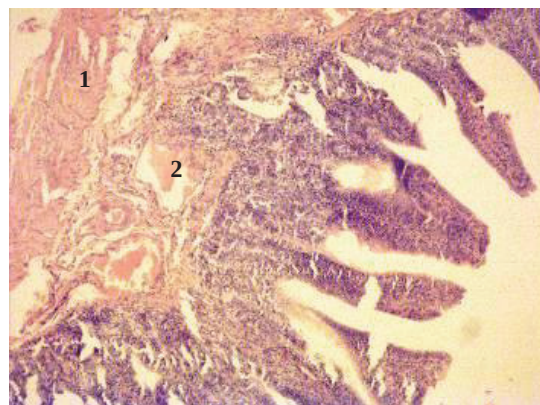


Рисунок 8. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных через 3 суток после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – отек и воспалительная инфильтрация мышечной оболочки,
2 – гиперемия сосудов подслизистой оболочки.

тание явлений экссудативного гнойного воспаления (рис. 4).

На фоне применения препарата «Неотон» в стенке тонкой кишки определялась достаточно выраженная нейтрофильно-клеточная инфильтрация всех оболочек, практически не отличавшихся от таковых во II группе (рис. 5).

Через 24 часа после введения микробной взвеси на фоне применения препарата «Реамберин» в слизистой и подслизистой оболочках (в большей степени подвздошной кишки) определялись признаки гнойного воспаления: полиморфно-клеточная с преобладанием нейтрофилов воспалительная инфильтрация, гиперемия сосудов, уме-



Рисунок 9. Морфологические изменения тонкой кишки через 3 суток после операции с применением препарата «Неотон». Окраска гематоксилином и эозином (x200).

1 – отек подслизистой и слизистой оболочек,
2 – гиперемия сосудов подслизистой оболочки,
3 – воспалительная инфильтрация подслизистой оболочки,
4 – набухание миоцитов мышечной оболочки.



Рисунок 10. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных через 3 суток после операции с применением препарата «Реамберин». Окраска гематоксилином и эозином (x200).

1 – отек подслизистой и слизистой оболочек,
2 – цитоллизис нейронов межмышечного ганглия,
3 – отек серозной оболочки.

ренный отек. Вследствие инфильтрации эпителиального слоя типичные эпителиальные клетки ворсин четко не дифференцировались. Часть ворсин была разрушена (рис. 6). В мышечной оболочке определялось набухание миоцитов и очаговый перичеллюлярный отек. Изменения в брыжейке выражались, главным образом, в гиперемии сосудов.

На фоне применения препарата «Цитофлавин» на 1-ые сутки после операции в части ворсин и в некоторых участках подслизистой оболочки имел место умеренно выраженный отек. Во всех оболочках стенки и в брыжейке кишки отмечалась от слабо до умеренно выраженной воспалительная инфильтрация с преобладанием нейтрофилов и гиперемия сосудов (рис. 7).

На поверхности эпителия слизистой определялся тонкий налет фибрина. В эпителии ворсин и в эпителиальных клетках желез развивались дистрофические, некробиотические и со стороны брыжеечного края – некротические изменения. Мышеч-

ная оболочка была несколько отечна, разрыхлена, в части миоцитов, а также в элементах межмышечного нервного сплетения определялись дистрофические изменения.

На 3-и сутки во всех оболочках тонкой кишки II группы животных отмечались от слабо до умеренно выраженных гемодинамические изменения и диффузная умеренно выраженная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация. При этом по направлению от проксимальных к дистальным отделам кишки состав инфильтрата менялся от преимущественно нейтрофильно-клеточного до лимфо-макрофагального. В дистальных отделах тонкой кишки наблюдалась реактивная гиперплазия лимфоидной ткани фолликулов. В части ворсин определялся отек стромы и некроз апикальной части. В сохраненных участках эпителий ворсинок и крипт разграничивался нечетко, щеточная каемка была выражена не на всем протяжении. В мышечной оболочке на фоне отека и диффузной воспалительной инфильтрации определялось набухание

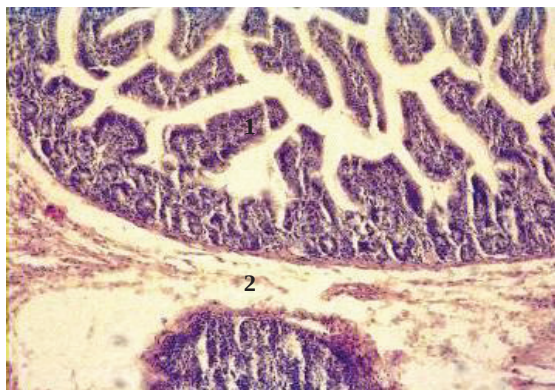


Рис. 11. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных через 5 суток после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – ворсины слизистой оболочки,
2 – отек подслизистой оболочки.

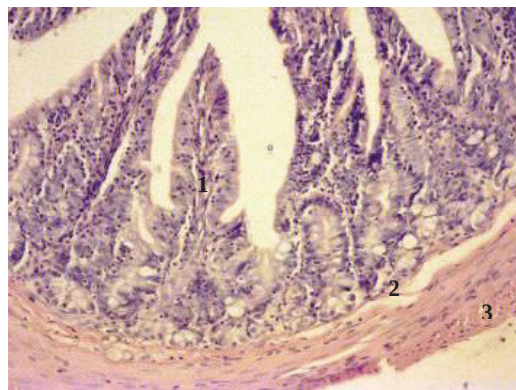


Рис. 12. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных через 5 суток после операции с применением препарата «Неотон». Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – ворсины слизистой оболочки,
2 – подслизистая оболочка,
3 – мышечная оболочка.

миоцитов. В клеточных элементах слизистой, мышечной оболочек и элементах нервного сплетения сохранялись дистрофические и частично некробиотические изменения (рис. 8). В брыжейке сохранялась умеренно выраженная воспалительная, преимущественно нейтрофильно-клеточная, инфильтрация.

Как и в первые сутки, в тонкой кишке животных III группы определялись воспалительная гиперемия и полиморфноклеточная инфильтрация всех ее оболочек и брыжейки. Однако в воспалительном инфильтрате наблюдалось увеличение количества лимфоцитов и макрофагов. Достаточно выраженный фибринозный налет определялся на поверхности лишь отдельных ворсин. В слизистой и подслизистой оболочках, кроме того, имел место умеренно выраженный отек с разрыхлением стромы ворсин (рис. 9), в мышечной оболочке – очаговый периваскулярный отек. Кроме того, в мышечной оболочке определялись гипертрофия части миоцитов, их набухание и очаговые дистрофические изменения преимущественно в наружном слое.

В IV группе животных на 3-и сутки послеоперационного периода отмечался отек ворсин, подслизистой оболочки, а также межмышечный отек, в большей степени выраженный на противобрыжеечном крае (рис. 10). При этом во всех оболочках отмечались от слабо до умеренно выраженных гемодинамические изменения и преимущественно диффузная полиморфноклеточная с большим содержанием макрофагов и лимфоцитов воспалительная инфильтрация. В эпителиальном слое слизистой и эпителии желез часть клеток находились в состоянии гидропической дистрофии. Умеренно выраженные дистрофические изменения наблюдались и в части гладких миоцитов, и нервных элементах межмышечного сплетения. Серозная оболочка была отечной, с гиперемизированными сосудами и в отдельных участках с мелкими кровоизлияниями.

У животных V группы на 3-и сутки послеоперационного периода структура тонкой кишки была сохранена, однако наблюдались признаки воспаления: диффузная от слабо до умеренно выраженной по-

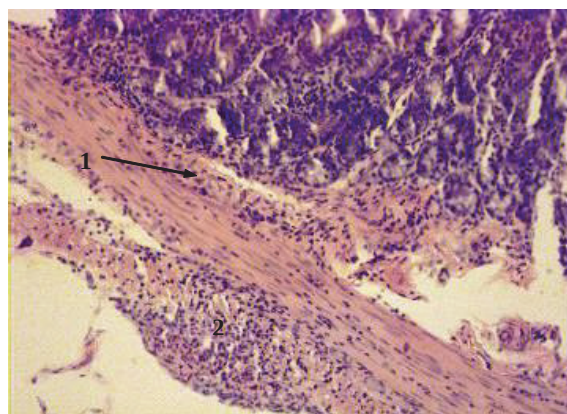


Рисунок 13. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных через 5 суток после операции с применением препарата «Реамберин». Окраска гематоксилином и эозином (x200). 1 – воспалительная инфильтрация оболочек, 2 – микроабсцесс.

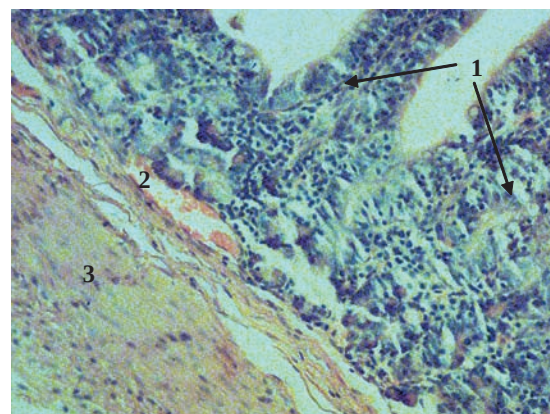


Рис. 14. Морфологическая картина проксимального отдела тонкой кишки животных через 5 суток после операции с применением препарата «Цитофлавин». Окраска гематоксилином и эозином (x200). 1 – ворсины слизистой, 2 – слабо выраженный отек и гиперемия подслизистой оболочки, 3 – мышечная оболочка.

лимфоклеточная (преимущественно лимфомакрофагальная) воспалительная инфильтрация всех оболочек (в большей степени подслизистой и слизистой), гиперемия сосудов и отек преимущественно слизистой и подслизистой оболочек и очаговый отек мышечной оболочки. В части эпителиальных клеток ворсин и желез, а также миоцитов наружного слоя и элементах нервного сплетения наблюдались дистрофические изменения. Отдельные ворсины были с резким отеком апикальной части и фибринозным налетом на поверхности. Серозная оболочка оставалась несколько разрыхленной.

К исходу 5-х суток характер изменений в тонкой кишке II группы животных был прежним, но отличался меньшей степенью выраженности. На всем протяжении структура кишки была сохранена. Однако во всех оболочках (но в большей степени слизистой, в том числе и эпителия) сохранялась диффузная, от слабо до умеренно выраженной, полиморфноклеточная (преимущественно лимфомакрофагальная в

проксимальных отделах и нейтрофильноклеточная с наличием единичных абсцессов в подслизистой в дистальных) воспалительная инфильтрация. Отек слизистой оболочки был выражен преимущественно очагово и слабо; в ворсинах имела место очаговая десквамация эпителия, а также дистрофические изменения в части эпителиальных клеток ворсин и желез (рис. 11).

У животных III группы в тонкой кишке отек ворсин слизистой и подслизистой не был выражен (Рис. 12). Однако во всех оболочках сохранялась умеренно выраженная диффузная полиморфноклеточная (преимущественно лимфомакрофагальная) воспалительная инфильтрация.

В мышечной оболочке определялись очаговый отек и дистрофические изменения части миоцитов преимущественно наружного слоя, а также нервных элементов межмышечного нервного сплетения.

На 5-е сутки послеоперационного периода в стенке тонкой кишки животных IV группы определялась диффузная слабо выраженная полиморфноклеточная

(преимущественно лимфомакрофагальная) воспалительная инфильтрация всех оболочек. В отдельных участках (главным образом в брыжеечном крае) выявлялись единичные микроабсцессы (рис. 13). Определялось неравномерное утолщение мышечной оболочки.

Структура тонкой кишки животных V группы, получавших «Цитофлавин», независимо от отдела была сохранена. Имела место диффузная слабо выраженная полиморфноклеточная (преимущественно лимфомакрофагальная) воспалительная инфильтрация. Строма ворсин оставалась несколько разрыхленной, в части ворсин – умеренно отечной (рис. 14). Определялось неравномерное утолщение мышечной оболочки.

Таким образом, распространенный гнойный перитонит уже через 6 часов приводит к тяжелым структурным изменениям в тонкой кишке. Нарастание изменений через сутки после оперативного вмешательства указывает на то, что санации брюшной полости и декомпрессии тонкой кишки недостаточно для устранения энтеральной недостаточности. Применение препаратов, содержащих янтарную кислоту, «Цитофлавин» и «Реамберин» оказывает более высокую эффективность на динамику структурных изменений в стенке тонкой кишки по сравнению с традиционно применяемым препаратом фосфокреатинина «Неотон».

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. – М.: Гэотар-мед, 2002. – 240 с.
2. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии: руководство / А. Н. Косинец, Ю. В. Стручков. – Витебск, 2004. – 510 с.
3. Гельфанд, Б. Р. Абдоминальный сепсис / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Русский медицинский журнал. – 1999. – №5/7. – С. 6.
4. Савельев, В. С. Инфекция в абдоминальной хирургии: настоящее и будущее проблемы / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд // Вестник хирургии. – 1987. – №8. – С. 3-10.
5. Кирковский, В. В. Детоксикационная терапия при перитоните: метод. рук. для врачей и студентов / В. В. Кирковский. – Минск: Полифакт-Альфа, 1997. – 200 с.
6. Лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с перитонитом Т. П. Македонская [и др.] // Хирургия. – 2004. – №10. – С. 31-33.
7. Нечаев, Э. А. Дренирование тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости / Э. А. Нечаев, А. А. Курыгин, М. Д. Ханевич. – СПб.: Росмедполис, 1993. – 238 с.
8. Попова, Т. С. Синдром кишечной недостаточности в хирургии / Т. С. Попова, Т. Ш. Томазашвили, А. Е. Шестопапов. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
9. Deitch, E. A. Bacterial translocation: influence of different modes of power supply / E. A. Deitch // Gut (England). – 1994. – Vol. 35. – Suppl. 1. – P. S23-S27.
10. Ромейс, Б. Микроскопическая техника: пер. с нем. / Б. Ромейс. – М.: Изд-во иностранная литература, 1954. – 718 с.
11. Основы гистологии и гистологической техники / Ю.И. Афанасьев [и др.]; под ред. В. Г. Елисеева, М. Я. Субботина, Ю. И. Афанасьева, Е. Ф. Котовского. – М.: Медицина, 1967. – 268 с.
12. Леонтьев, А. С. Гистология с техникой гистологических исследований / А. С. Леонтьев, А. А. Артишевский, Б. А. Слука. – Мн.: Вышэйшая школа, 1999. – 356 с.

Поступила 09.11.2007г.