

Изменение некоторых показателей коагуляционно-литической системы крови в ишемизированном участке тонкой кишки при внутривенном, подкожном и интраоперационном паравазальном путях введения гепарина в эксперименте

С.А.МАРКОСЬЯН, Н.М.ЛЫСЯКОВ, Д.Ю.АГИБАЛОВ, Т.Н.ГУЛЬНЯШКИНА

Change of some coagulation-lytic system of blood in the ischemic area of the small intestine after intravenous, subcutaneous and intraoperative paravasal routes of administration of heparin in the experiment

S.A.MARKOSYAN, N.M.LYSYAKOV, D.Yu.AGIBALOV, T.N.GULNYASHKINA

Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева

Целью работы явилась сравнительная оценка эффективности профилактики внутрибрюшного спайкообразования при внутривенном, подкожном и интраоперационном паравазальном путях введения гепарина в условиях ишемического повреждения тонкой кишки. В статье представлены данные экспериментального исследования, проведенного на 40 половозрелых беспородных собаках, разделенных на 4 группы (по 10 собак в каждой группе). Первую группу образовали животные, которым не проводилась гепаринотерапия; вторую – животные, которым производилось внутривенное введение гепарина; третью – животные, которым производилось подкожное введение гепарина и четвертую – животные, которым производилось интраоперационное введение гепарина в клетчатку сосудисто-нервного пучка брыжейки тонкой кишки. Из венозного сосуда, непосредственно прилежащего к ишемизированному участку тонкой кишки, через 20 минут после создания модели нарушенного кровоснабжения органа производился забор крови с последующим изучением ряда показателей коагуляционно-литической системы крови: время свертывания крови по Ли-Уайту, протромбинового времени и протромбинового отношения, активности антитромбина III. После взятия крови из венозного сосуда последний перевязывался. Затем операционную рану послойно ушивали. В послеоперационном периоде какого-либо лечения животным не проводилось. В различные сроки после проведения хирургического вмешательства производилась оценка функциональных и морфологических изменений в исследуемом участке кишечника. На основании полученных данных показано неоспоримое преимущество интраоперационного паравазального пути введения гепарина при профилактике внутрибрюшного спайкообразования.

Ключевые слова: коагуляционно-литическая система, гепарин

The aim of the study was a comparative evaluation of the effectiveness of distinct prevention of abdominal adhesions after intravenous, subcutaneous and intraoperative paravasal routes of administration of heparin in conditions of ischemic injury of the small intestine. The paper presents an experimental study conducted on 40 adult mongrel dogs were divided into 4 groups (10 dogs in each group). The first group formed the stomach in kind, which was not carried out heparin, the second - the animals, which the eye was performed, intravenous heparin, and the third - the animals, which produced subcutaneous heparin and the fourth - of animals, which was carried out intraoperative heparin in the tissue of a neurovascular beam mesentery. From the venous vessel, directly adjacent to the ischemic area of the small intestine 20 minutes after creating the model for the fracture circulatory organs are made to draw blood with subsequent study of several coagulation-analytic system of blood: clotting time by Lee-White, prothrombin time and prothrombin ratio, the activity of antithrombin III. After taking the blood from the venous vessel last tied. Then, the surgical wound sutured in layers. Postoperatively, any treatment of animals was conducted. At various times after surgery were evaluated functional and morphological changes in the experimental section of the intestine. Based on the data shown conclusive advantages of intraoperative paravasal the set route of administration of heparin in the prevention of abdominal adhesions.

Key words: coagulation-lytic system, heparin

Все большую актуальность, в том числе и в абдоминальной хирургии, приобретают вопросы, касающиеся изучения механизмов ишемического повреждения кишечника [2, 4, 5]. Это обусловлено тем, что многие заболевания кишечной трубки (кишечная непроходимость, язвенно-некротический энтероколит и др.), а также различные хирургические вмешательства на кишечнике (реконструктивно-восстановительные операции, значительная резекция участка кишки с

формированием анастомоза и др.) сопровождаются в той или иной мере выраженным нарушением его кровоснабжения, что является одним из существенных факторов замедления регенераторного процесса [1, 7]. При этом определённую роль в характере течения ишемического повреждения играет механическая травма брюшины в сочетании с местной ишемией тканей [3]. Указанные процессы способствуют повышению проницаемости сосудов и экссудации белков

плазмы в брюшную полость. Это приводит к нарушению баланса между фибринолитическими свойствами брюшины и активностью тканевого тромбопластина. Последний, активно действуя на экссудат, способствует его свёртываемости, а образовавшийся фибрин через несколько часов после операции склеивает между собой петли кишечника, приводя в конечном итоге к возникновению сращений и развитию спаечной кишечной непроходимости [6, 8].

Вскрытие основных причин развития частых послеоперационных осложнений со стороны кишечной трубки, обусловленных значительным травмированием органа и внутрибрюшным спайкообразованием, немислимо без детального рассмотрения изменений коагуляционно-литических свойств крови. Выработка мероприятий по устранению этих осложнений диктует необходимость поиска, разработки и внедрения новых лечебно-профилактических методов, оказывающих эффективное действие при значительной операционной травме кишечника.

Целью работы явилась сравнительная оценка эффективности профилактики внутрибрюшного спайкообразования при внутривенном, подкожном и интраоперационном паравазальном путях введения гепарина в условиях ишемического повреждения тонкой кишки.

Материалы и методы

Проведены экспериментальные исследования на 40 половозрелых беспородных собаках обоего пола. Все животные были разделены на 4 группы (по 10 собак в каждой группе).

Первую группу образовали животные, которым не проводилась гепаринотерапия, вторую – животные, которым производилось внутривенное введение гепарина, третью – животные, которым производилось подкожное введение гепарина и четвертую – животные, которым производилось интраоперационное введение гепарина в клетчатку сосудисто-нервного пучка брыжейки тонкой кишки.

Под тиопентал-натриевым наркозом (40-45 мг/кг массы тела) производили обработку операционного поля раствором антисептика. Затем выполняли срединную лапаротомию с выведением в рану терминального участка подвздошной кишки.

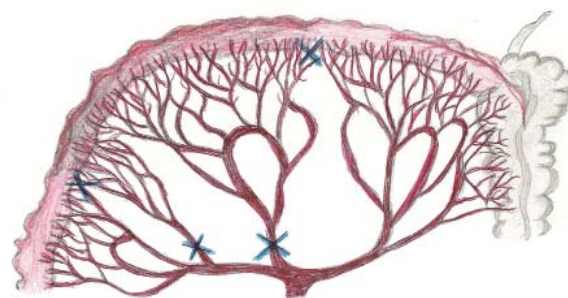


Рис. 1. Схема перевязки мезентериальных сосудов подвздошной кишки.

Во всех группах животных, отступя одну аркаду от илеоцекального угла, лигировались краевые мезентериальные сосуды подвздошной кишки таким образом, что из кровотока оказывались полностью выключенными одна аркада и часть последующей аркады верхних брыжеечных сосудов (модель операционной травмы с нарушенным кровоснабжением участка подвздошной кишки вблизи от илеоцекального угла – критическая зона) (рис. 1). В первой группе животных (контрольная) гепарин не вводился. Во второй группе животных (опытная) в центральную вену передней лапы медленно, струйно вводился раствор гепарина в дозе 200 ЕД/кг массы тела в 1-2 мл 0,9% раствора хлорида натрия. В третьей и четвертой группах (опытные) введение гепарина производилось соответственно в переднюю брюшную стенку подкожно и проксимальнее ишемизированного участка тонкой кишки в клетчатку сосудисто-нервного пучка брыжейки с соблюдением тех же условий, как и при внутривенном пути введения.

Из венозного сосуда, непосредственно прилежащего к ишемизированному участку тонкой кишки, через 20 минут после создания модели нарушенного кровоснабжения органа производился забор крови с последующим изучением ряда показателей коагуляционно-литической системы крови: время свертывания крови по Ли-Уайту, протромбинового времени и протромбинового отношения, активности антитромбина III. После взятия крови из венозного сосуда последний

Таблица 1

Изменение показателей коагуляционно-литической системы крови в первой группе животных

Показатель	Исходные данные, n=10	Опытные данные, 20 минут, n=10
Время свертывания по Ли-Уайту, с	294,0±19,9	307,5±12,1 p=0,576
Протромбиновое время, с	15,3±0,7	15,4±0,8 p=0,927
Протромбиновое отношение	0,8±0,03	0,8±0,02
Активность антитромбина III, %	45,0±3,7	55,8±2,1 p=0,032

Примечание: M+m, где M – средняя арифметическая, m – средняя ошибка средней арифметической, p – показатель достоверности отличий по отношению к исходным данным.

Таблица 2

Изменение показателей коагуляционно-литической системы крови во второй группе животных

Показатель	Исходные данные, n=10	Опытные данные, 20 минут, n=10
Время свертывания по Ли-Уайту, с	254±18,8	-
Протромбиновое время, с	15,6±1,6	29,1±1,6 p=0,0002
Протромбиновое отношение	0,8±0,09	1,5±0,09 p=0,0004
Активность антитромбина III, %	55,0±2,6	85,8±6,5 p=0,002

Примечание: M±m, где M – средняя арифметическая, m – средняя ошибка средней арифметической, p – показатель достоверности отличий по отношению к исходным данным.

перевязывался. Затем операционную рану послойно ушивали. В послеоперационном периоде какого-либо лечения животным не проводилось.

Сроки наблюдения за животными составили до 1 месяца. В этот период времени животным производили релапаротомию с последующим исследованием послеоперационных изменений в брюшной полости.

Результаты и их обсуждение

В раннем послеоперационном периоде погибли 3 собаки из первой группы и 6 собак из второй. Причиной смерти животных первой группы послужил тромбоз брыжеечных сосудов тонкой кишки с развитием обширного геморрагического инфаркта органа и перитонита. У собак второй группы летальный исход был обусловлен развитием внутрибрюшного кровотечения. В остальных наблюдениях послеоперационный период протекал гладко.

Исследованиями установлено, что у животных первой группы через 20 минут после перевязки сосудов в исследуемом участке органа регистрировалось незначительное изменение показателей свертывающей системы крови, а разница между ними была недостоверной. Так, время свертывания венозной крови увеличивалось лишь на 4,4% (p=0,576). Протромбиновое время и протромбиновое отношение практически не отличались от контрольных данных. Вместе с тем, возрастала антисвертывающая активность венозной

крови, о чем свидетельствовало достоверное нарастание активности антитромбина III – на 19,4% (p=0,032) (табл. 1). После проведения релапаротомии в брюшной полости, в подавляющем большинстве случаев, был обнаружен значительный спаечный процесс. Это обстоятельство крайне затрудняло выведение органов брюшной полости наружу и сопровождалось значительным их повреждением.

У животных второй группы спустя 20 минут после лигирования брыжеечных сосудов свертывания венозной крови не отмечалось ни в одном случае, что, очевидно, было связано с чрезмерно высоким содержанием гепарина в брыжеечных сосудах ишемизированного участка подвздошной кишки. Вместе с тем, наблюдалось увеличение протромбинового времени на 46,4 % (p=0,0002), протромбинового отношения – на 46,7% (p=0,0004), активности антитромбина III – на 35,9% (p=0,002) (табл. 2). В 6 случаях в раннем послеоперационном периоде возникло внутрибрюшное кровотечение, явившееся причиной развития геморрагического шока и гибели животных. Во всех случаях ушивание послеоперационной раны сопровождалось значительным кровотечением, требующим проведение тщательного гемостаза. При проведении релапаротомии у выживших животных спаечный процесс был представлен единичными спайками в области ишемизированного участка подвздошной кишки с наличием геморрагического выпота в брюшной полости.

Таблица 3

Изменение показателей коагуляционно-литической системы крови в третьей группе животных

Показатель	Исходные данные, n=10	Опытные данные, 20 минут, n=10
Время свертывания по Ли-Уайту, с	248,0 ± 18,3	374,0 ± 12,4 p=0,0003
Протромбиновое время, с	13,3 ± 0,3	16,1 ± 1,5 p=0,1
Протромбиновое отношение	0,7±0,01	0,9±0,07 p=0,02
Активность антитромбина III,%	45,0 ± 3,0	56,0 ± 2,6 p=0,022

Примечание: M±m, где M – средняя арифметическая, m – средняя ошибка средней арифметической, p – показатель достоверности отличий по отношению к исходным данным.

Изменение показателей коагуляционно-литической системы крови в четвертой группе животных

Показатель	Исходные данные, n=10	Опытные данные, 20 минут, n=10
Время свёртывания по Ли-Уайту, с	243 ± 28,9	456 ± 22,2 p=0,0002
Протромбиновое время, с	16,0 ± 0,1	16,6 ± 0,5 p=0,27
Протромбиновое отношение	0,8±0,03	0,8±0,01
Активность антитромбина III,%	50,0 ± 3,0	65,1 ± 3,4 p=0,009

Примечание: M±m, где M – средняя арифметическая, m - средняя ошибка средней арифметической, p – показатель достоверности отличий по отношению к исходным данным.

У животных третьей группы наблюдалось умеренное изменение показателей свертывающей системы крови. Время свертывания венозной крови увеличивалось на 33,7% (p=0,0003). Протромбиновое время и протромбиновое отношение возрастали, соответственно, на 17,4% (p=0,1) и 22,2% (p=0,02). Активность антитромбина III повышалась на 19,6% (p=0,022) (табл. 3). В 4 случаях после введения гепарина в переднюю брюшную стенку отмечалось длительное кровотечение из лапаротомной раны. У 3 животных после проведения релапаротомии в брюшной полости был обнаружен умеренный спаечный процесс. В остальных случаях спаечный процесс был представлен множественными плоскостными спайками, особенно в области ишемизированного участка тонкой кишки.

У животных четвертой группы спустя 20 минут после лигирования брыжеечных сосудов отмечалось незначительное изменение протромбинового времени и протромбинового отношения, так что разница между исходными и опытными данными была недостоверной. В тоже время, происходило достоверное увеличение времени свертывания венозной крови в 1,9 раза (p=0,0002). Активность антитромбина III также достоверно возрастала на 23,2% (p=0,009), что, очевидно, было связано с диффузией экзогенного гепарина из паравазальной клетчатки брыжейки тонкой кишки в сосудистое русло (табл. 4).

Спаечный процесс в брюшной полости был представлен единичными спайками, а в половине случаев практически не определялся. Спайки представляли собой рыхлые сращения, которые легко разъединялись тупым путем. У большинства собак процесс локализовался в области ишемизированного участка подвздошной кишки, к которому был припаян большой сальник.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в условиях ишемического повреждения тонкой кишки происходила умеренная активизация антисвертывающей системы крови без существенного изменения ее коагуляционных свойств. Это обстоя-

тельство, по-видимому, объяснялось незначительным повышением содержания гепарина в крови ишемизированного участка органа, и как следствие, невыраженным нарастанием активности антитромбина III. Внутривенное введение гепарина в центральную вену приводило к достаточно быстрому и высокому нарастанию содержания гепарина в патологическом очаге, о чем свидетельствовало значительное угнетение свертывающей системы крови, приводящее к развитию геморрагических осложнений. При подкожном пути введения гепарина концентрация его в области ишемизированного участка тонкой кишки была незначительной, в пользу чего свидетельствовало умеренное увеличение времени свертывания венозной крови. Эффективность предлагаемого способа интраоперационной гепаринотерапии в условиях ишемического повреждения тонкой кишки путем паравазального введения гепарина оказалась бесспорной. Создание депо препарата в околосоудистой клетчатке брыжейки тонкой кишки значительно повысило антисвертывающий потенциал крови, способствовало стабилизации пропускной способности сосудистой стенки, что, в конечном счете, явилось определяющим фактором в уменьшении процесса спайкообразования.

Выводы

1. Внутривенный путь введения гепарина с целью профилактики внутрибрюшного спайкообразования является неприемлемым по причине развития частых геморрагических осложнений.
2. Подкожное введение гепарина не оказывает достаточно эффективного влияния на предупреждение развития процесса внутрибрюшного спайкообразования.
3. Интраоперационное одномоментное введение гепарина в клетчатку сосудисто-нервного пучка брыжейки тонкой кишки предупреждает развитие указанных выше осложнений и способствует эффективной профилактике процесса спайкообразования.

Список литературы

1. Гонджилашвили В.Г., Козлов В.И., Казьмин И.А. Состояние микроциркуляторного русла в области лазерного «сварного» тонкокишечного анастомоза. Хирургия. 1992; 9-10: 39-46.
2. Кобишов Э.Э. К механизму спайкообразования у детей. Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. Москва 2005; 339-339.
3. Коновалов А.К., Сергеев А.В. Снижение травматичности эндохирургического лечения спаечной болезни у детей. Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. Москва. 2004; 464-465.
4. Кригер А.Г., Андрейцев И.Л., Горский В.А. и соавт. Диагностика и лечение острой спаечной тонкокишечной непроходимости. Хирургия. 2001; 7: 25- 29.
5. Маркосьян С.А. Возрастные особенности регенерации тканей кишечной трубки при ишемическом повреждении. Саранск. 2001; 79.
6. Старков Ю.Г., Домарев Л.В., Шишин К.В., Солодина Е.Н. Ультразвуковое картирование висцеропаритетальных сращений брюшины перед лапароскопическими операциями. Мед. визуализация. 2002; 4: 22-26.
7. Федоров В.Д., Кубышкин В.А., Козлов И.А. Хирургическая «эпидемиология» образования спаек в брюшной полости. Хирургия. 2004; 6: 50-53.
8. Parker M.C., Ellis H., Moran B.J. Dis colon rectum. Dig. Surg. 2001; 44: 6: 822- 829.

Поступила 03.10.2011 г.

Информация об авторах

1. Маркосьян Сергей Анатольевич – д.м.н., проф. кафедры факультетской хирургии медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева», e-mail: markosyansa@mail.ru
2. Лысяков Николай Михайлович – клинический ординатор кафедры факультетской хирургии медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева», e-mail: lys83@rambler.ru
3. Агибалов Дмитрий Юрьевич – студент медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева», e-mail: dragolc@rambler.ru
4. Гульняшкина Татьяна Николаевна – студентка медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева», e-mail: tanvakatvaanva@mail.ru