

УДК. 616.34 - 007.253 - 089 - 092

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТОКСЕМИИ ПРИ ВЫСОКИХ КИШЕЧНЫХ СВИЩАХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.В. Величко

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

На 10 беспородных собаках изучена клиническая картина, патоморфологические изменения в органах, патогенетические аспекты интоксикации при полных высоких наружных кишечных свищах.

Ключевые слова: эксперимент, интоксикация, высокий наружный кишечный свищ.

Clinical picture, pathomorphological changes in organs, pathogenetical aspects of intoxication with formed external upper intestinal fistulae were explored on ten outbred dogs.

Key words: experiment, intoxication, external upper intestinal fistula.

Введение

У больных с высокими наружными кишечными свищами ярко выражен синдром системного воспалительного ответа, о чём свидетельствуют многочисленные клинические и морфологические исследования различных авторов [1]. При наличии гнойной полости у больного с высоким несформированным тонкокишечным свищом источник интоксикации очевиден. Однако до настоящего времени нет единого мнения о патогенезе токсемии у больных с высокими наружными тонкокишечными свищами без гнойных внутрибрюшных осложнений. Так на основании экспериментальных исследований И.П. Павлов предположил, а значительно позже И.Г. Кадыров и С.А. Колесников показали, что подопытные животные с дуоденальными свищами особенно быстро истощаются и погибают, если одновременно теряют желчь и сок поджелудочной железы. Возникающую у животных тяжёлую токсемию эти исследователи объяснили дегидратацией организма, потерей им с дуоденальным содержимым белка и щёлочи и тем, что такие нарушения влекут за собой развитие ацидоза [1].

В.С. Дешкевич отмечает, что огромное значение в развитии болезни имеет ацидоз, возникающий из-за потери щелочных компонентов, не исключая интоксикацию другого происхождения.

Целью исследования явилось выявление причин развивающейся токсемии и особенностей патогенеза при высоких кишечных свищах в эксперименте.

Материалы и методы

Для изучения клинической картины, патоморфологических изменений в органах, патогенетических аспектов интоксикации при высоких кишечных свищах нами было выполнено экспериментальное исследование с моделированием высокого кишечного свища. Экспериментальное исследование проводили с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Нами оперировано 10 беспородных собак, при дооперационном обследовании которых не выявлено никакой патологии. Масса тела животных

составила $8,0 \pm 2,7$ кг. Суть метода заключается в формировании свища 12-перстной кишки на уровне нижнегоризонтальной ветви, дистальнее места впадения общего желчного и панкреатического протоков. В первой серии опытов после пересечения 12-перстной кишки дистальный участок ушивали двухрядным швом и погружали в брюшную полость. Проксимальный участок 12-перстной кишки выводили на переднюю брюшную стенку в виде концевой дуоденостомы. Во второй серии опытов дистальный участок 12-перстной кишки не ушивался, а был использован для формирования питательной энтеростомы. В дооперационном периоде и в разные сроки после операции у всех экспериментальных животных определяли СОЭ, уровень гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, уровень общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, содержание калия, натрия, кальция, хлора, АлТ, АсТ. Интраоперационно выполняли мазки для бактериологического исследования со слизистой оболочки тонкой кишки, биопсию стенки тонкой кишки для морфологического исследования, биопсию печени с целью бактериологического и морфологического исследования. Данные лабораторных и морфологических исследований, выполненных во время операции, использовались как контрольные по отношению к показателям, полученным после формирования кишечного свища в каждом конкретном случае. После гибели животных выполняли аутопсию с обязательным бактериологическим исследованием печёночной и лёгочной ткани и морфологическим исследованием сердца, лёгких, печени, почек, селезёнки, надпочечников, кишечного свища, отделов тонкого кишечника, расположенных дистальнее свища.

Результаты и обсуждение

Послеоперационный период у собак первой серии опытов протекал тяжело. Уже через 7-10 часов наблюдалась развёрнутая клиническая картина с проявлениями системной воспалительной реакции. Собаки были адинамичны, отмечалась потеря массы тела, анорексия. Наблюдалась лихорадка неправильного типа с повышением температу-

ры тела до 41,2- 42°C. Увеличивалась частота дыханий и сердечных сокращений (табл. 1).

Уже к началу вторых суток при лабораторном исследовании в общем анализе крови отмечались лейкоцитоз, нейтрофилёз, значительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево и увеличение СОЭ (табл. 2).

В дальнейшем у экспериментальных животных прогрессировали клинические признаки полиорганной недостаточности, которые проявлялись сосудистыми и дыхательными расстройствами, олигоанурией и приводили в конечном итоге к их гибели. Смерть экспериментальных животных в первой серии опытов наступала через 50±2,83 часа.

Макроскопическое исследование животных первой группы по органам и системам выявило неравномерное венозное полнокровие, наличие жидкой темной крови в полостях сердца и крупных сосудов. Микроскопические изменения органов у животных имели индивидуальные особенности. Вместе с тем некоторые структурные характеристики, отражавшие танатогенез, имели групповое отличие.

В легких отмечалось выраженное полнокровие, проявлявшееся расширением просвета сосудов разного калибра, особенно микроциркуляторного русла. В последнем были видны стазы и сладжи эритроцитов. В некоторых сосудах определялись свежие фибриновые и тромбоцитарные тромбы. В разных участках легких наблюдались дистелектазы, неравномерный отек. Местами был отмечен очаговый диапедез эритроцитов в межальвеолярные перегородки и просвет альвеол (рис. 1).

В сердце часто выявлялась белковая дистрофия кардиомиоцитов, неравномерная эозинофилия цитоплазмы, контрактурные повреждения. Мелкие сосуды (капилляры, вены) часто были расширены, со стазами и сладжами эритроцитов, периваскулярным диапедезом последних (рис. 2).

Гистологическое строение печени собак первой группы характеризовалось выраженным полнокровием центральных вен и прилежащих синусоидных сосудов со стазами и сладжами, зернистой дистрофией гепатоцитов. В центролобулярных зонах дистрофия некоторых гепатоцитов доходила вплоть до некробиоза и некроза. Местами определялась задержка конъюгированного билирубина в цитоплазме гепатоцитов, преимущественно центров долек, в желчных капиллярах, а кое-где и в купферовских клетках (рис. 3).

Почки животных этой группы отличались при микроскопическом исследовании полнокровием юкстамедуллярной зоны и мозгового слоя с мелкими периваскулярными кровоизлияниями в стро-

Таблица 1. Температура тела, частота дыханий и сердечных сокращений до и после формирования высокого кишечного свища в эксперименте (M±m)

Показатель	До начала эксперимента	После формирования свища	p
Температура тела в прямой кишке (по С)	38,8±0,3	41,7±0,2	<0,05
Частота дыханий в минуту	54,3±4,0	77,4±5,1	<0,05
Частота сердечных сокращений в минуту	140,2±8,2	170,3±6,0	<0,05

Таблица 2. Показатели анализа крови до и после формирования высокого кишечного свища в эксперименте (M±m)

Показатели	До начала эксперимента	После формирования свища	p
Лейкоциты 10 ⁹	7,4±0,4	16,7±1,5	<0,01
Юные нейтрофилы, %	-	3,2±0,2	<0,001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,4±0,1	17,4±0,9	<0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, %	62,1±0,5	56,2±0,4	<0,05
Лимфоциты, %	24,4±0,9	19,2±0,6	<0,05
СОЭ, мм/ч	10,3±0,5	33,8±0,4	<0,001

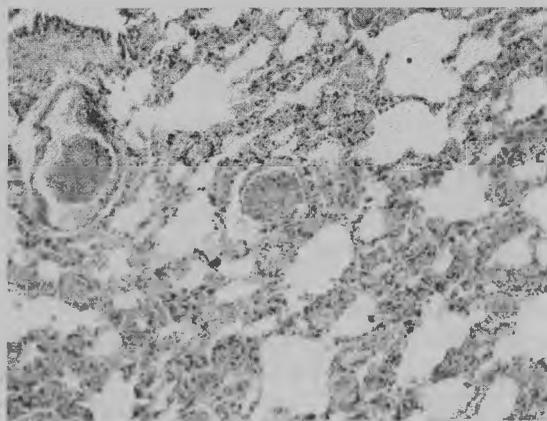


Рис. 1. Лёгкие собаки первой экспериментальной группы. На фоне полнокровия в центре поля зрения виден сосуд с обтурирующим фибриновым тромбом в просвете. В окружающей ткани лёгкого – дистелектазы, небольшой отёк. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

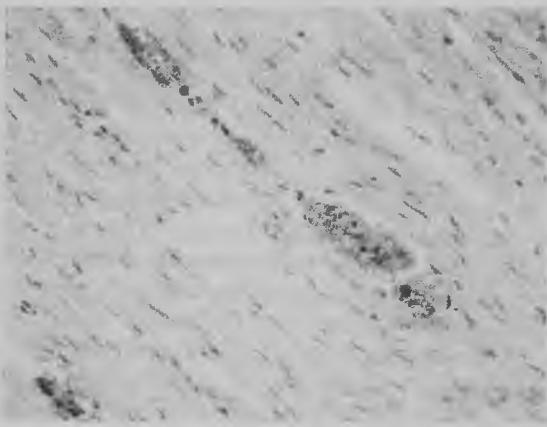


Рис. 2. Сердце собаки первой экспериментальной группы. Неравномерная эозинофилия цитоплазмы, контрактурные повреждения кардиомиоцитов. Мелкие сосуды расширены. Стазы и сладжи эритроцитов, периваскулярный диапедез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

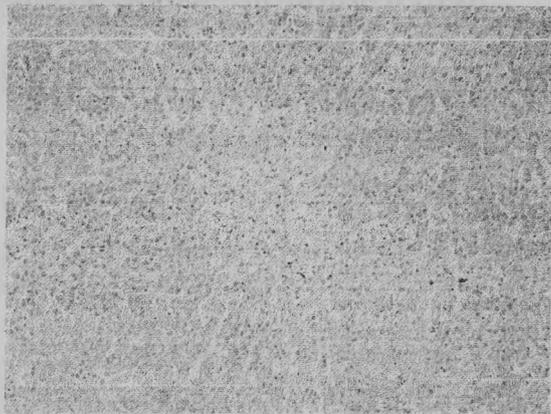


Рис. 3. Печень собаки первой экспериментальной группы. Застойное полнокровие центрлобулярных зон. Белковая дистрофия гепатоцитов центров долек вплоть до некробиоза и некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

му, ее отеком (рис. 4). Капилляры клубочков местами были неравномерно расширены, со стазами и сладжами эритроцитов в них.

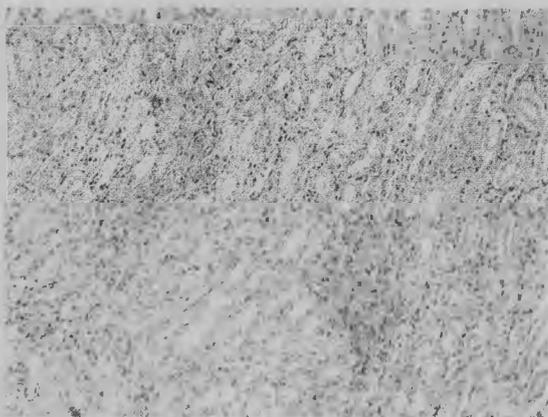


Рис. 4. Почка собаки первой экспериментальной группы. Полнокровие мозгового слоя. Мелкие периваскулярные кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

Селезенки животных первой группы были с разной степенью кровенаполнения. Было резко выражено полнокровие пульпы, встречались отдельные мегакариоциты, что чаще наблюдается при шоковых реакциях. В остальном общий рисунок строения сохранялся. Местами были заметны скопления гемосидерина в красной пульпе (рис. 5).

В области кишечного свища имелась очаговая геморрагическая и лейкоцитарная инфильтрация всех слоев стенки, некробиоз и некроз части структурных элементов, небольшие фибринозно-гнойные наложения на серозном слое. Ворсинки были утолщены, частично дезэпителизованы. Энтероциты местами выглядели уплощенными. Отмечалось резкое расширение мелких сосудов ворсин и всей слизистой оболочки, со стазами, сладжами, мелкими тромбами в просвете. Имелись очаговые поверхностные некрозы слизистой оболочки, отек и кровоизлияния в разных слоях стенки.

Дистальнее свища в верхних отделах тонкого

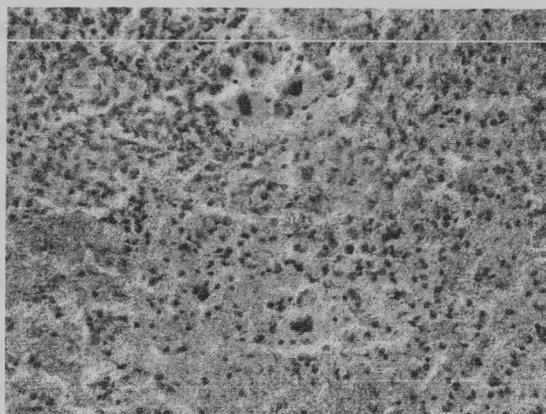


Рис. 5. Селезенка собаки первой экспериментальной группы. Полнокровие пульпы, в центре поля зрения видны многоядерные мегакариоциты с эозинофильной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

кишечника отмечалось утолщение ворсин, очаговая десквамация энтероцитов. Мелкие сосуды слизистой оболочки были расширены, со стазами и сладжами эритроцитов в них. Местами на фоне дисциркуляторных нарушений определялись мелкие тромбы в просвете сосудов микроциркуляторного русла. В строме отмечалась повышенная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками (рис. 6). В дистальных отделах кишки слизистая оболочка была изменена в меньшей степени. Здесь наблюдалась повышенная секреция слизи.

Таким образом, у животных первой группы макро- и микроскопические изменения в органах характеризовались выраженными интоксикационными изменениями и дисциркуляторными нарушениями преимущественно на уровне микроциркуляторного русла, со стазами, сладжами в мелких сосудах разных органов, развитием ДВС-синдрома, шунтированием кровотока, что свидетельствовало о развитии шока у животных. Очевидно, этот патологический процесс в определенной степени был связан с выявленными существенными структурно-функциональными нарушениями кишечной стенки после наложения свища и явился ведущим звеном танатогенеза.

Было проведено бактериологическое исследо-

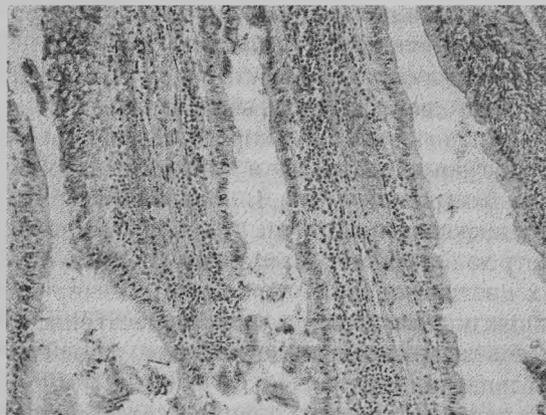


Рис. 6. Тонкий кишечник дистальнее свища собаки первой экспериментальной группы. Ворсинки увеличены, гиперемированы. Повышенная лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы. Эпителий частично десквамирован. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

вание погибших животных в первой серии опытов. Выделена *E. coli*, имеющая слабую ферментирующую активность. При этом данный микроорганизм определялся как при интраоперационном заборе материала со слизистой тонкой кишки, так и при бактериологическом исследовании участков печени и лёгкого во время аутопсии. Это свидетельствует о развитии бактериальной транслокации у экспериментальных животных первой серии опытов. При этом условнопатогенная грамотрицательная микрофлора в большом количестве проникает в порталный кровоток и печень. Действие бактериального эндотоксина – липополисахарида, являющегося постоянным компонентом наружной клеточной мембраны грамотрицательных микроорганизмов, вызывает активацию клеток Купфера как путём непосредственного влияния, так и через цитокины, компоненты системы комплемента и медиаторы воспаления, выделяемые другими фагоцитирующими клетками. Метаболические нарушения в клетках печени, огромное количество микроорганизмов и их токсинов, поступающих в порталный кровоток, приводят к функциональной недостаточности клеток Купфера и играют важную роль в развитии синдрома бактерио- и эндотоксемии. Морфофункциональными проявлениями повреждающего действия эндотоксина на печень являются расстройства микроциркуляции, что напрямую коррелирует с нарастанием степени тканевой гипоксии [2].

Питание собак во второй серии опытов проводили болюсным введением через 6 часов сбалансированной питательной смеси «фризубин» из расчёта 10,0 мл на кг массы тела в сутки. Первое введение питательной смеси осуществлялось непосредственно после операции. Таким образом, калорийность проводимого энтерального питания составляла около 1000 ккал/сутки.

Послеоперационный период у собак второй серии опытов протекал благоприятно. Уже на следующий день после операции собаки были активны, поднимались. Несмотря на значительные потери кишечных соков по свищу, у собак сохранялся аппетит, они самостоятельно принимали воду. Температура тела, частота дыхания, частота сердечных сокращений, лабораторные показатели практически не отличались от дооперационных (табл. 3).

При лабораторном исследовании в общем анализе крови воспалительных изменений не отмечалось (табл. 4).

Все экспериментальные животные второй серии опытов выведены из эксперимента. Две собаки выведены из эксперимента через 3 суток после операции, ещё две – через 5 суток после операции, и

одна собака выведена из эксперимента через 7 суток после операции.

У животных второй группы морфологические изменения в органах и тканях патологического характера были выражены в меньшей степени.

Так, в лёгких у некоторых собак наблюдалось очаговое умеренное полнокровие и неравномерный, очаговый отек с накоплением белковой жидкости в просвете альвеол.

Микроскопическая структура миокарда была сохранена. Кардиомиоциты, строма имели обычное гистологическое строение.

В гистологических препаратах печени хорошо определяется дольковая структура. Синусоидные капилляры с обычным кровенаполнением. Печеночные трабекулы четко дифференцированы. Гепатоциты с сохраненной структурой ядер и цитоплазмы в разных отделах долек. У некоторых собак этой группы обнаруживалось полнокровие долек. При этом заметных дистрофических и некробиотических изменений гепатоцитов не было выявлено (рис. 7).

В почках животных второй группы встречались участки неравномерного кровенаполнения в разных зонах коры и мозгового слоя. Структура нефронов была в основном сохранена (рис. 8).

Селезенка у животных имела обычное гистологическое строение. Лимфоидные фолликулы и красная пульпа были хорошо дифференцированы.

В зоне свища обнаруживались изменения, сходные с таковыми у собак первой группы. Здесь встречались массивные кровоизлияния с умеренной лейкоцитарной инфильтрацией во всех слоях стенки, отек, некробиоз и некроз поверхностных отделов слизистой оболочки, мышечного слоя.

Кишечник дистальнее свища был обычного строения. В слизистой оболочке определялись характерные эпителиальные и стромальные клеточные элементы. В ворсинах имела место небольшая инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, плаз-

Таблица 3. Температура тела, частота дыханий и сердечных сокращений до и после формирования высокого кишечного свища в эксперименте ($M \pm m$)

Показатель	До начала эксперимента	После формирования свища	p
Температура тела в прямой кишке (по С)	38,8±0,3	39,5±0,2	>0,05
Частота дыханий в минуту	54,3±4,0	57,4±4,1	>0,05
Частота сердечных сокращений в минуту	140,2±8,2	147,3±8,0	>0,05

Таблица 4. Показатели анализа крови до и после формирования высокого кишечного свища в эксперименте ($M \pm m$)

Показатели	До начала эксперимента	После формирования свища	p
Лейкоциты 10 ⁹	7,4±0,4	9,6±1,2	>0,05
Юные нейтрофилы, %	-	-	>0,05
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,4±0,1	4,0±0,3	>0,05
Сегментоядерные нейтрофилы, %	62,1±0,5	72,1±0,7	>0,05
Лимфоциты, %	24,4±0,9	26,4±0,5	>0,05
СОЭ, мм/ч	10,3±0,5	11,1±0,7	>0,05

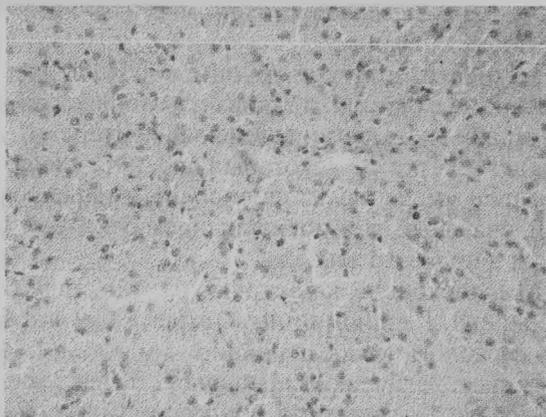


Рис. 7. Печень собаки второй экспериментальной группы. Структура печени сохранена. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

матическими клетками. Сосудистый рисунок был не выражен. Мышечный и серозный слои - без особенностей.

Таким образом, гистологические изменения в органах животных второй группы в основном сводились к неравномерным нарушениям гемоциркуляции, которые возникли в терминальный период и не сыграли какой-либо роли в танатогенезе.

Было проведено бактериологическое исследование у животных во второй серии опытов. Результаты бактериологических исследований ткани печени и лёгкого, выполненных во время аутопсии, сравнили с результатами интраоперационных бактериологических исследований мазков со стенки тонкой кишки. Лишь у двух экспериментальных животных из пяти при бактериологическом исследовании ткани печени выявлена *E.coli*, идентичная выявленной при интраоперационном бактериологическом исследовании мазков со слизистой оболочки тонкой кишки. Бактериологические исследования ткани лёгких во всех случаях дали отрицательные результаты. Этот факт можно объяснить, с одной стороны, достаточной эндотоксин-обезвреживающей функцией печени, а с другой стороны – минимальным количеством микроорганизмов и их токсинов, поступающих в порталный кровоток.

Заключение

На основании проведенных клинико-лабораторных, бактериологических и морфологических исследований можно сделать определённые выводы о патогенезе эндогенной интоксикации у экспериментальных животных с полными высокими наружными кишечными свищами. С одной стороны, интоксикация связана с ацидозом на фоне обильных потерь щелочного отделяемого по свищу. С другой стороны, она обусловлена условнопатогенной кишечной микрофлорой и её токсинами вследствие массивной бактериальной транслокации в результате нарушения кишечного биологического барьера ввиду отсутствия питания энтероцита из просвета кишечника посредством химуса. Более того, у экспериментальных животных первой серии опытов морфологические изменения можно трактовать как проявления бактериального шока и

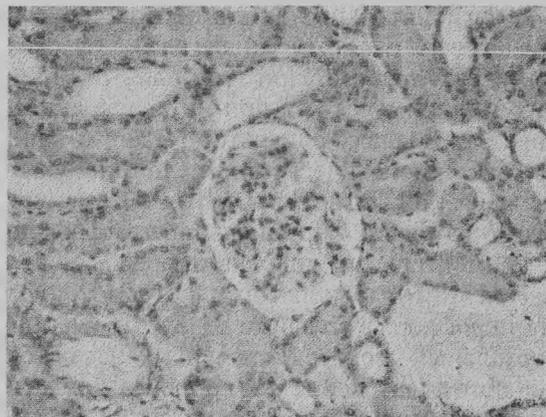


Рис. 8. Почка собаки второй экспериментальной группы. Неравномерное кровенаполнение сосудов. Сохранность клубочковых и канальцевых структур нефронов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

молниеносного сепсиса. При этом бактериологические исследования дают основания говорить об энтеральном происхождении сепсиса.

У экспериментальных животных второй серии опытов, в лечении которых использовалось раннее энтеральное питание, послеоперационный период протекал благоприятно. Отсутствовали клинические и лабораторные признаки синдрома системного воспалительного ответа. Морфологическая картина в органах экспериментальных животных, выведенных из опыта в разные сроки, в основном сводилась к неравномерным нарушениям гемоциркуляции, которые возникли в терминальный период и не сыграли какой-либо роли в танатогенезе. Со стороны кишечной стенки отсутствовали морфологические предпосылки для развития бактериальной транслокации, подтвержденные бактериологическими исследованиями.

Таким образом, раннее энтеральное питание у собак с полными высокими наружными тонкокишечными свищами позволяет компенсировать обильные потери по свищу, сохранить биологический кишечный барьер и предотвратить массивную бактериальную транслокацию.

Литература

1. Дешкевич В.С. Кишечные свищи: этиология, патогенез, диагностика и лечение. - Минск, 1985.
2. Кривчик А.А., Гринько И.В., Висмонт Ф.И. и др. Хронические поражения печени холестатической и токсической природы. Монография. БГМУ, 2004. с 81-86.

Resume

PATHOGENETICAL ASPECTS OF TOXEMIA IN UPPER INTESTINAL FISTULAE IN EXPERIMENT

A.V. Velichko

Gomel State Medical University

The aim of the research was to reveal the causes of toxemia and features of pathogenesis in external upper intestinal fistulae in experiment.

On the one hand intoxication is conditioned by acidosis at the background of profuse loss of alkali in fistula. On the other hand it is conditioned by relatively pathogenic intestinal microflora and its toxins due to massive bacterial translocation as a result of break of intestinal biological barrier.