DOI: 10.31082/1728-452X-2018-193-7-66-69

УДК 616.381-616-089

ИММУНОСУПРЕССИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Д.Б. АУЖАНОВ, М.Ж. АЙМАГАМБЕТОВ, Т.А. БУЛЕГЕНОВ, Н.Е. АУКЕНОВ

Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан

Аужанов Д.Б.

Спаечный процесс брюшной полости развивается в 67-100% после оперативного вмешательства на брюшной полости. Спайки брюшной полости являются причиной острой кишечной непроходимости в 32%, 25% хронической тазовой боли, 23% бесплодия. Каждая существующая схема лечения показывает разную эффективность от высокой (80-90%) до крайне низкой (5-10%).

Цель исследования. Изучить патогенез влияния иммуносупрессии препаратом азатиоприн на внутрибрюшинные процессы при кишечной непроходимости.

Материал и методы. Эксперимент проводили на 10 крысах-самцах линии Вистар. Всем животным оперативным путем было выполнено моделирование низкой кишечной непроходимости. После разделения на основную и контрольную группы по 5 в каждой основная группа получала иммуносупрессирующий препарат азатиоприн 3-е суток.

Результаты и обсуждение. При гисто-микроскопическом исследовании в контрольной группе выявлены выраженные процессы воспаления с отеком всей стенки кишечника и нарушения микроциркуляции по сравнению с основной группой. «Воспалительный» барьер оказывает негативное влияние на доставку лекарственных веществ.

Выводы. Иммуносупрессии при кишечной непроходимости приводят к уменьшению воспалительных процессов в области субстрата, могут улучшить механическую проходимость кишечной трубки, а также улучшить процесс доставки лекарственного средства к очагу, тем самым повышая эффективность комплексной традиционной терапии при кишечной непроходимости.

Ключевые слова: спаечная кишечная непроходимость, лечение, эксперимент на животных, иммуносупрессия, крысы, азатиоприн.

Для цитирования: Аужанов Д.Б., Аймагамбетов М.Ж., Булегенов Т.А., Аукенов Н.Е. Иммуносупрессия при лечении спаечной кишечной непроходимости // Медицина (Алматы). – 2018. – №7 (193). – С. 66-69

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ЖАБЫСҚАҚ ІШЕК ӨТІМСІЗДІГІН ЕМДЕУДЕГІ ИММУНДЫҚ БАСУ

Д.Б. АУЖАНОВ, М.Ж. АЙМАГАМБЕТОВ, Т.А. БУЛЕГЕНОВ, Н.Е. АУКЕНОВ

Семей қ. Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы

Құрсақ қуысындағы жабысқақ процесс 67-100% жағдайда құрсақ қуысына жасалған оталық араласудан кейін дамиды. Құрсақ қуысындағы жабысқақтар 32%-нда өткір ішек өтімсіздігінің, 25%-нда созылмалы жамбас ауруының, 23%-нда бедеуліктің себебі болып табылады. Әрбір қолданылатын емдеу сұлбасы жоғарыдан (80-90%) бастап ең төменгі (5-10%) деңгейдегі әртүрлі тиімділікті көрсетеді.

Мақсаты. Ішек өтімсіздігі кезіндегі ішастар ішілік процестерге азатиоприн препаратымен иммундық басу әсерінің патогенезін зерттеу болып табылады.

Материал және әдістері. Тәжірибе Вистар желісіндегі 10 аталық егеуқұйрыққа жүргізілді. Барлық жәндіктерге ота жолымен төменгі ішек өтімсіздігін үлгілеу орындалды. Әрқайсысында 5 жәндіктен тұратын негізгі және бақылау тобына бөлгеннен кейін, негізгі топқа 3 тәулік бойы азатиоприн иммундық басу препараты берілді.

Нәтижелері және талқылауы. Гисто-микроскопиялық зерттеу кезінде бақылау тобында негізгі топпен салыстырғанда бүкіл ішек қабырғасы ісінген аса қабыну мен микроайналымның бұзылуы анықталды. «Қабыну» тосқауылы дәрілік заттарды жеткізуге кері әсер етеді.

Қорытынды. Ішек өтімсіздігі кезіндегі иммундық басу субстрат айналасындағы қабыну процестерінің азаюына әкеледі, ішек түтігінің механикалық өтімділігін жақсартып алады, сондай-ақ дәрілік затты ошаққа жеткізу барысын жақсарту арқылы ішек өтімсіздігі кезіндегі кешенді дәстүрлі терапияның нәтижелілігін арттырады.

Негізгі сөздер: жабысқақ ішек өтімсіздігі, емдеу, жануарлар тәжірибесі, иммуносупрессия, егеуқұйрық, азатиоприн.

S U M M A R Y

IMMUNOSUPPRESSION IN TREATMENT OF ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION

DB AUZHANOV, MZh AIMAGAMBETOV, TA BULEGENOV, NE AUKENOV

State Medical University of Semey c., Republic of Kazakhstan

Контакты: Аужанов Даурен Берикжанович, докторант PhD ГМУ г. Семей, кафедра специальных дисциплин ПФ ГМУ г. Семей, г. Павлодар, ул. Бекхожина, 5-49, индекс 140000. E-mail: daurenychik@mail.ru.

Contacts: Dauren B. Auzhanov, Doctoral PhD of Semey SMU, Department of Special Disciplines of Pavlodar Branch of Semey SMU, Bekkhozina st., 5-49, index 140000. E-mail: daurenychik@mail.ru.

Принято 09.07.2018

Adhesive process of the abdominal cavity develops in 67-100% after surgery on the abdominal cavity. Adhesion of the abdominal cavity causes acute intestinal obstruction in 32%, 25% chronic pelvic pain, 23% infertility. Each existing treatment regimen shows different efficacy from high (80-90%) to extremely low (5-10%).

Objective. To study the pathogenesis of the effect of immunosuppression with the drug azathioprine on intraperitoneal processes with intestinal obstruction.

Material and methods. The experiment was performed on 10 male Wistar rats. All animal operative routes were modeled for low intestinal obstruction. After separation into the main and control group of 5 in each, the main group received the immunosuppressant drug azathioprine for 3 days.

Results and discussion. With histo-microscopic examination, the control group revealed pronounced inflammation processes with edema of the entire intestinal wall and microcirculatory disturbances in comparison with the main group.

Conclusions. "Inflammatory" barrier has a negative effect on the delivery of medicinal substances. Immunosuppression in intestinal obstruction reduces the inflammatory processes in the substrate, can improve mechanical permeability of the intestinal tube, and to improve the process of drug delivery to the site, thereby enhancing the effectiveness of complex traditional therapy of intestinal obstruction.

Keywords: adhesive intestinal obstruction, treatment, animal experiment, immunosuppression, rat, azathioprine.

For reference: Auzhanov DB, Aimagambetov MZ, Bulegenov TA, Aukenov NE. Immunosuppression in treatment of adhesive intestinal obstruction. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;7(193): 66-69 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-193-7-66-69

Спаечная болезнь с ее осложнениями является неоспоримой проблемой полостной хирургии во всем мире. Спаечный процесс брюшной полости, как защитная ответная реакция каждого организма, развивается в 67-100% после оперативного вмешательства на брюшной полости [1]. Причем, следует отметить, что слово «оперативное вмешательство» включает в себя манипуляции не только на органах желудочно-кишечного тракта, но и также на органах мочеполовой системы. Спаечный процесс в около 80% может перейти в спаечную болезнь с различными клиническими проявлениями. Спайки брюшной полости являются причиной острой кишечной непроходимости в 32% [1], 25% хронической тазовой боли [2], 23% бесплодия [3].

Разработка и поиск наиболее эффективного метода или препарата с целью профилактики спайкообразования ведется по сей день и на данный момент еще достоверно не найден. Вследствие этого существует не менее важная проблема – лечение уже развившейся спаечной болезни или ее осложнений, купирование симптомокомплекса клинических проявлений. Около 15-18% случаев госпитализаций по поводу спаечной болезни и ее осложнений требуют хирургического лечения [1]. В Казахстане эта цифра достигает 44% [4]. Хирургическая тактика лечения в свою очередь приводит к рецидиву заболевания у каждого второго пациента. У 70% пролеченных консервативно в течение первых 10 лет имеют место ежегодные случаи обострения СБ. Традиционный комплекс лечебных мероприятий при консервативном лечении СБ и ее осложнений не столь эффективен, как хотелось бы, поэтому требует постоянного совершенствования и поиска. Существующие схемы лечения показывают разную эффективность, причем эта разность проявляется в отношении каждой в отдельности - от высокой (80-90%) до крайне низкой (5-10%). Конечно, подход к каждому пациенту должен быть индивидуальный, но такой разброс в показателях эффективности заставляет задуматься о причинах.

На нашей кафедре в течение многих лет проводится исследование по изучению влияния иммуносупрессии на процессы спайкообразования. На первых этапах были получены первичные результаты: при применении иммуносупрессии препаратом азатиоприн эффективность консервативной терапии больных со спаечной кишечной непроходимостью увеличивается на 23,7% (с 53,6 до 77,3%) [5].

Цель исследования. Проведено экспериментальное исследование на лабораторных животных с целью изучения патогенеза влияния иммуносупрессии на внутрибрюшинные процессы при спаечной кишечной непроходимости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с Международными и национальными стандартами GLP (GLP – Quality Practices for Regulated Non-Clinical Research UNDP/WorldBank/WHO, 2006; СТ РК 1613-2006 «Надлежащая лабораторная практика. Основные положения» КТРМ МИТ РК, 2006). Животных содержали в стандартных условиях. До и после хирургических процедур животных снабжали стандартным кормом для крыс и водой.

Эксперимент проводили на 10 (4-5-месячных) крысах-самцах линии Вистар весом 200±20 г. Всем животным оперативным путем было выполнено моделирование низкой кишечной непроходимости методом наложения лигатуры на прямую кишку [6]. Анестезия была достигнута с использованием кетамина в дозе 80 мг/кг массы тела и 5 мг/кг ксилазина. Хирургические процедуры выполнялись в стерильных условиях. Все операции были выполнены одним и тем же автором. Продолжительность каждой операции около 10 минут.

10 крыс были рандомизированы случайным образом в 2 группы по 5 животных: основная группа (ОГ) и контрольная (КГ). ОГ получала перорально иммунодепрессивный препарат азатиоприн в дозировке 1 мг/100 г веса перорально 1 раз в день в течение 3 суток (начиная со дня операции). КГ никаких препаратов не получала.

На четвертый день после операции все животные были выведены из эксперимента – под наркозом углекислого газа с последующей декапитацией. После этого брюшную полость вскрывали срединным разрезом, проводились визуальная и микроскопическая оценки органов брюшной полости, стенок кишечника, выпота брюшной полости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При визуальной оценке у всех животных обеих групп отмечались раздутый толстый и нижние отделы тонкого кишечника, заполненные жидкостным содержимым и воздухом. Признаков некроза стенки кишки и перфораций не обнаружено в 100%. В брюшной полости у всех особей ОГ и КГ небольшое количество серозной жидкости желтовато-красного цвета, визуально слабо опалесцирующие. По другим органам без патологии.

При микроскопическом исследовании выпота брюшной полости в ОГ в 5 случаях выявлено небольшое количество лейкоцитов и эритроцитов. В КГ отмечалось значительное преобладание по сравнению с ОГ измененных и неизмененных эритроцитов, лейкоцитов, также в выпоте отмечалось появление лимфоцитов и тонких нитей фибрина.

Участок наиболее растянутой части кишечника (во всех случаях средняя треть толстой кишки) взят для микро-гистологического исследования у всех животных.

В КГ отмечается выраженный отек всей стенки кишки, множественные периваскулярные кровоизлияния, лейкоцитарная инфильтрация. Все микрососуды (артериолы и вены) резко дилатированы, в просвете выраженные агрегаты клеток крови. В ОГ отек стенки не выражен, в основном подслизистого слоя, некоторое утолщение кишечных ворсинок. Отмечается спазм микрососудов с незначительной агрегацией эритроцитов. Также инфильтрация лейкоцитами не так выражена, как в КГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Доставка лекарственных веществ к патологическому очагу является основой для лечения каждого заболевания. Процесс доставки зависит от многих причин, таких как путь введения, связь с белками, печеночный барьер и т.д. Структура и гисто-морфология самого патологического очага также играют немаловажную роль.

Морфологическим субстратом спаечной кишечной непроходимости является участок кишечника, вовлеченный в спаечный процесс. Кишечная непроходимость вызывается: механическим воздействием спаечного тяжа на стенку кишки, участком перегиба кишечника («двух-, трехстволки»), а также в некоторых случаях сочетанным действием (механическое воздействие и нарушение кровообращения за счет сдавливания или деформации брыжейки). В этих местах формируется патологический очаг воспаления, куда устремляются форменные элементы крови, повышается выделение цитокинов, усиливается миграция лейкоцитов и макрофагов, нарушается проницаемость сосудистой стенки, вызывая выраженный отек слизистой, который в свою очередь усугубляет механический компонент в суженных участках кишечника. Нарушается моторная функция пораженной области. Нарушение микроциркуляции, тромбирование капилляров приводят к ишемии

тканей и усугублению патологических процессов. Если в ближайшее время не происходит восстановление моторно-эвакуаторной функции кишечника, наступает некроз с развитием перитонита.

Традиционные схемы консервативного лечения спаечной кишечной непроходимости включают такие основные группы препаратов, как спазмолитики и прокинетики, с целью улучшения моторной функции кишечника. Действие данных веществ предполагает воздействие и на пораженный участок кишечной трубки. Но здесь и кроется основная суть неэффективности традиционных средств. При сильном воспалении участка кишечника, выраженном отеке тканей, нарушении микроциркуляции, тромбозе капилляров не происходит доставки лекарственного вещества к основной точке приложения. Также из-за нарушения межклеточных взаимодействий за счет выраженного отека происходит затухание «мигрирующего миоэлектрического комплекса», в результате парез кишечника. Препараты не проникают или проникают в недостаточном количестве через «воспалительный» барьер, и механический компонент непроходимости кишечника (отек стенок, нарушенная моторика) не ликвидируется, что в последующем приводит к переходу к хирургической тактике.

Иммуносупрессия приводит к подавлению функции лейкоцитов и тканевых макрофагов, циркулирующих лимфоцитов (Т- и В-клеток), моноцитов, эозинофилов, подавлению синтеза простагландинов и лейкотриенов. Быстрое воздействие на развитие воспаления улучшит доставку препаратов к нужной точке, уменьшит отек тканей, что приведет к улучшению проходимости кишечной трубки.

ВЫВОДЫ

1. Применение иммуносупрессии при кишечной непроходимости приводит к уменьшению воспалительных процессов в области субстрата.
2. Иммуносупрессия может улучшить механическую проходимость кишечной трубки за счет уменьшения отека слизистой и стенки.
3. Иммуносупрессия может улучшить процесс доставки лекарственного средства к очагу, тем самым повышая эффективность комплексной традиционной терапии при кишечной непроходимости.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Данное исследование выполнено в рамках диссертационной работы Д.Б. Аужанова «Иммуносупрессия в профилактике и лечении спаечной болезни» на соискание степени доктора PhD.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ouaiissi M., Gaujoux S., Veyrie N. Post-operative adhesions after digestive surgery: Their incidence and prevention: Review of the literature // *Journal of Visceral Surgery*. – 2012. – Vol. 149(2). – P. 104-114
- 2 Rizzo A., Spedicato M., Mutinati M. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy. A review // *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. – 2010. – Vol. 32(3). – P. 481-494
- 3 Taylor G.W., Jayne D.G., Brown S.R. Adhesions and incisional hernias following laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in the CLASICC trial // *British Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 97(1). – P. 70-78
- 4 Аужанов Д.Б., Аймагамбетов М.Ж. Актуальность и проблемы спаечной болезни и ее осложнений в Казахстане // *Вестник КазНМУ*. – 2017. - №3. – С. 467-469
- 5 Рахметов Н.Р., Хребтов В.А., Булегенов Т.А. и др. Совершенствование комплексной терапии спаечной кишечной непроходимости // *Наука и здравоохранение*. – 2013. - №2
- 6 Чубин А.Н., Набока Л.А., Томилова Е.А. Способ создания низкой обтурационной кишечной непроходимости у лабораторных животных // Патент на изобретение, РФ - RU 2376 649 C1

REFERENCES

- 1 Ouaiissi M, Gaujoux S, Veyrie N. Post-operative adhesions after digestive surgery: Their incidence and prevention: Review of the literature. *Journal of Visceral Surgery*. 2012;149(2):104-14
- 2 Rizzo A, Spedicato M, Mutinati M. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy. A review. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2010;32(3):481-94
- 3 Taylor GW, Jayne DG, Brown SR. Adhesions and incisional hernias following laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in the CLASICC trial. *British Journal of Surgery*. 2010;97(1):70-8
- 4 Auzhanov DB, Aymagambetov MZh. Aktualnost i problemy spaechnoy bolezni i ee oslozhneniy v Kazakhstane. *Vestnik KazNMU = Bulletin of KazNMU*. 2017;3:467-9 (In Russ.)
- 5 Rakhmetov NR, Khrebtov VA, Bulegenovi TA, et al. Sovershenstvovanie kompleksnoy terapii spaechnoy kishechnoy neprokhodimosti. *Nauka i zdavookhranenie = Science and Health*. 2013;2 (In Russ.)
- 6 Chubin AN, Naboka LA, Tomilova YeA. *Sposob sozdaniya nizkoy obturatsionnoy kishechnoy neprokhodimosti u laboratornykh zhivotnykh. Patent na izobretenie RF - RU 2376 649 C1* [Method for creating low obturation intestinal obstruction in laboratory animals // Patent for invention, RF - RU 2376 649 C1].