

Экспериментальный постгемиколэктомический синдром

Г. С. Михайлянц, А. Э. Лычкова, С. В. Поздняков, А. О. Атрощенко, А. М. Пузиков

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: изучение электрофизиологических и морфологических особенностей экспериментального постгемиколэктомического синдрома.

Материалы и методы. Постгемиколэктомический синдром у белых крыс линии Вистар моделировали путем наложения илеотрансверзоанастомоза с выключением из процесса пищеварения слепой и восходящей ободочной кишки, где содержится значительная часть микробиоты толстой кишки у крысы. Регистрировали электромиограмму подвздошной, поперечной ободочной кишки и области анастомоза.

Результаты. Через 6 месяцев после гемиколэктомии происходило снижение амплитудно-частотных характеристик всех исследованных отделов тонкой и толстой кишки. Постгемиколэктомический синдром сопровождался нарушением моторной функции преимущественно подвздошной кишки, которое могло быть обусловлено избыточным развитием соединительной ткани и нарушением функционирования интрамуральной нервной системы области анастомоза.

Ключевые слова: постгемиколэктомический синдром, илеотрансверзоанастомоз, электромиография.

Experimental Post-Hemicolectomy Syndrome

G. S. Mihailiyants, A. E. Lychkova, S. V. Pozdnyakov, A. O. Atroschenko, A. M. Puzikov

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To study the electrophysiological and morphological features of experimental post-hemicolectomy syndrome.

Materials and Methods: Post-hemicolectomy syndrome was modeled in white Wistar rats by performing ileotransverse anastomosis. The cecum and the ascending colon, which in rats are heavily populated with colonic flora, were bypassed. Electromyograms (EMG) were recorded from the ileum, transverse colon and the anastomosis area.

Results: Six months after hemicolectomy, all examined segments of the small and large intestine showed a reduction in EMG signal amplitude and frequency. Post-hemicolectomy syndrome was accompanied by disturbances in the motor function, more evident in the ileum. These motility problems could be caused by excessive connective-tissue formation and impaired functioning of the intramural nervous system in the anastomosis area.

Keywords: post-hemicolectomy syndrome, ileotransverse anastomosis, electromyography.

Постгемиколэктомический синдром развивается при хирургическом удалении правой или левой половины ободочной кишки и выражается в ухудшении всасывания, моторных и секреторных процессов, а также в нарушении бактериального равновесия кишечника. Несмотря на современные достижения в медицине, результаты лечения больных после гемиколэктомии (ГКЭ) неудовлетворительны [2–4, 6].

В экспериментальных работах последних лет описаны обширные морфологические и нейрохимические изменения в гипертрофированной кишке, расположенной проксимальнее хронического частичного стеноза просвета кишки [1]. Так, перед декомпенсацией кишечной проходимости, в престенотическом сегменте кишки иногда отмечали уменьшение уровня субстанции P, вазоактивного интестинального полипептида [9]. Более того, в другом исследовании при изучении нейромышечной перистальтической передачи были выявлены нарушения за счет как рецепторного (ацетилхолинового), так и нереперторного (K⁺) пути, которые восстанавливались только через 2 недели после устранения обтурации [7]. Анализ литературных данных показал, что

механизмы развития экспериментального постгемиколэктомического синдрома недостаточно ясны.

Цель исследования: изучение электрофизиологических и морфологических особенностей экспериментального постгемиколэктомического синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовали самок белых крыс породы Вистар массой 210,0–230,0 г в возрасте 6 месяцев, предоставленных питомником лабораторных животных при филиале Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН. Животных содержали согласно соответствующим нормативам, одобренным локальным этическим комитетом Московского клинического научно-практического центра, и в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении Правил лабораторной практики». Животным был предоставлен свободный доступ к пище (им давали стандартный гранулированный корм) и воде. За 12 часов до операции их перестали кормить, оставив доступ к воде.

Атрощенко Андрей Олегович — к. м. н., научный сотрудник отделения колопроктологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: dr.atroschenko@gmail.com

Лычкова Алла Эдуардовна — д. м. н., заведующая отделом по патентной и изобретательской работе ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: lychkova@mail.ru

Михайлянц Георгий Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий отделением колопроктологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: 5285595@gmail.com

Поздняков Степан Валерьевич — врач-колопроктолог отделения колопроктологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: dr.p.stepanov@inbox.ru

Пузиков Александр Михайлович — лаборант отдела по патентной и изобретательской работе ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: puzikov37@mail.ru

Эксперименты проводили на трех группах животных: в первой ($n = 6$) электромиограмму (ЭМГ) регистрировали через 1–5 минут после ГКЭ; во второй ($n = 6$) — через 1,5 месяца после ГКЭ; в третьей ($n = 6$) — через 6 месяцев после ГКЭ. Контрольную группу составили 5 животных. Животных выводили из эксперимента группами спустя 1–5 минут, 1,5 месяца и 6 месяцев после ГКЭ.

Правостороннюю ГКЭ проводили с формированием илеотрансверзоанастомоза по типу «конец в конец», исключив из процесса пищеварения слепую и восходящую кишку, которые по содержанию микробной флоры превосходят другие отделы толстой кишки у крысы. Выполняли нижнесрединную лапаротомию: в рану выводили подвздошную, слепую и поперечную ободочную кишку, регистрировали ЭМГ путем наложения контактных серебряных электродов площадью 1 мм^2 . Регистрацию ЭМГ производили в течение 15–20 минут в условиях предусиления и с использованием аппаратно-программного комплекса CONAN-m (Россия) с полосой пропускания от 0,01 до 10 кГц и уровнем шумов менее 1–5 мкВ. На кривой ЭМГ измеряли амплитудно-частотные характеристики медленных волн (МВ) и спайков. После этого проводили ГКЭ и формировали илеотрансверзоанастомоз с проксимальным отделом поперечной ободочной кишки.

Морфологическое исследование области илеотрансверзоанастомоза и поперечной ободочной кишки выполняли у животных третьей группы через 6 месяцев после наложения анастомоза. Образцы ткани фиксировали в 9%-ном растворе формалина, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации от 70 до 96 °С, заключали в парафин, готовили гистологические срезы, окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Все количественные данные, подчинявшиеся нормальному распределению, представляли в виде $M \pm m$. Для обработки полученных результатов применяли t -критерий Стьюдента с последующим определением уровня статистической значимости различий (p) и критерия χ^2 . Различия между средними значениями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение правосторонней ГКЭ у животных первой группы привело к повышению у них частоты МВ ЭМГ подвздошной кишки до $9,4 \pm 0,7$ в минуту против $8,51 \pm 0,5$ в контрольной группе (10,5%, $p > 0,05$) при тенденции к снижению амплитуды МВ с $0,35 \pm 0,05$ до $0,32 \pm 0,06$ мВ (8,6%, $p > 0,05$). В области анастомоза частота МВ ЭМГ составляла $10,0 \pm 1,5$ в минуту, амплитуда — $0,2 \pm 0,03$ мВ, что, возможно, было связано с повышением возбудимости механорецепторов афферентного отдела интрамуральной нервной системы кишки.

Правосторонняя ГКЭ у животных первой группы привела к снижению у них частоты МВ ЭМГ поперечной ободочной кишки до $9,2 \pm 0,9$ в минуту против $14,0 \pm 0,9$ у животных контрольной группы (34,3%, $p < 0,05$) при повышении амплитуды МВ с $0,12 \pm 0,02$ до $0,2 \pm 0,03$ мВ (66,7%, $p < 0,05$). Таким образом, формирование анастомоза изменяет хроно- и инотропные взаимоотношения гладких мышц толстой кишки. Определенную роль в возникновении моторных нарушений кишки играют разрыв целостности афферентных и эфферентных рефлекторных дуг интрамуральной нервной системы, нарушение передачи возбуждения в экстрамуральных путях: нисходящих возбуждающих и восходящих тормозных рефлекторных влияний.

Спустя 1,5 месяца после ГКЭ у животных второй группы частота МВ подвздошной кишки продолжала увеличивать-

ся — с $9,4 \pm 0,7$ до $14,2 \pm 0,8$ в минуту (51%, $p < 0,05$), — амплитуда МВ восстановилась с $0,32 \pm 0,06$ до $0,35 \pm 0,04$ мВ (9,3%, $p > 0,05$), появилась спайковая активность: частота спайков составляла $0,25 \pm 0,03$, амплитуда — $0,05 \pm 0,0012$ мВ, что, возможно, было связано с повышением возбудимости гладких мышц циркулярного слоя.

Спустя 1,5 месяца после ГКЭ амплитудно-частотные характеристики медленноволновой активности ЭМГ анастомоза остались практически неизменными. Отличием явилось появление средневыраженной спайковой активности области анастомоза у животных второй группы: ее частота составила $0,3 \pm 0,013$, амплитуда — $0,12 \pm 0,021$ мВ.

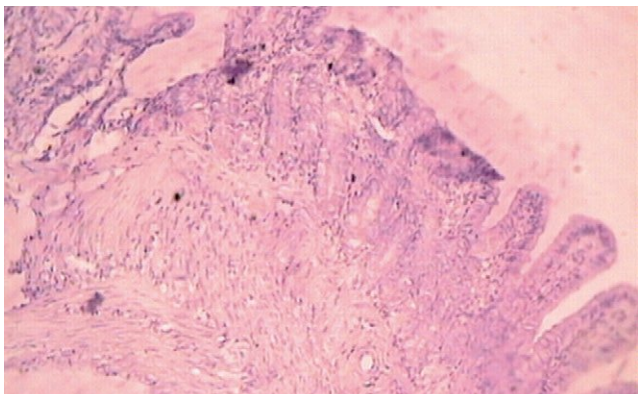
Частота МВ поперечной ободочной кишки у животных второй группы через 1,5 месяца после формирования анастомоза увеличилась с $9,2 \pm 0,9$ до $12,3 \pm 1,7$ в минуту (33,4%, $p < 0,05$), амплитуда — с $0,2 \pm 0,03$ до $0,3 \pm 0,023$ мВ (50,1%, $p < 0,05$), т. е. произошло изменение хроноинотропных взаимоотношений в гладких мышцах толстой кишки и усилился перистальтический рефлекс ниже развивающегося препятствия в области анастомоза. У крыс контрольной группы показатели ЭМГ исследуемых отделов кишки оставались стабильными.

Через 6 месяцев после ГКЭ у животных третьей группы отмечали уменьшение амплитудно-частотных характеристик подвздошной кишки по сравнению с аналогичными показателями через 1,5 месяца после оперативного вмешательства: их частота снизилась с $14,2 \pm 0,8$ до $10,8 \pm 1,1$ в минуту (26,7%, $p < 0,05$), амплитуда — с $0,35 \pm 0,04$ до $0,18 \pm 0,03$ мВ (48,6%, $p < 0,05$). Спайковая активность не проявлялась, по-видимому, в связи с декомпенсацией сократительной функции мышечного слоя перед сформировавшимся в области анастомоза стенозом, что подтверждалось дальнейшим снижением моторной функции анастомоза. Так, у животных третьей группы наблюдали снижение амплитудно-частотных характеристик области анастомоза: частота МВ уменьшилась с $10,3 \pm 0,7$ до $7,6 \pm 1,0$ в минуту (26,2%, $p < 0,05$), частота амплитуды — с $0,2 \pm 0,03$ до $0,14 \pm 0,03$ мВ (30%, $p = 0,05$). Спайковая активность отсутствовала.

Частота МВ ЭМГ поперечной ободочной кишки у животных третьей группы уменьшилась с $12,3 \pm 1,7$ до $9,1 \pm 1,2$ в минуту (27,7%, $p < 0,05$), амплитуда — с $0,3 \pm 0,023$ до $0,18 \pm 0,04$ мВ (39,9%, $p < 0,05$). Спайковая активность не регистрировалась, что могло свидетельствовать о снижении возбудимости гладких мышц тонкой и толстой кишки и в целом о снижении пассажа содержимого по тонкой и толстой кишке через 6 месяцев после операции.

Морфологически через 6 месяцев после ГКЭ в области анастомоза у животных третьей группы определяли выраженную круглоклеточную инфильтрацию слизистого и подслизистого слоя, поддерживавшую в области анастомоза явления воспаления. Отмечали вакуольную дистрофию нейронов ганглиев межмышечного нервного сплетения. Наблюдало избыточное развитие соединительной ткани в области анастомоза с нарушением структуры кишечных ворсинок и крипт (рис. 1). Были выявлены наличие соединительнотканной прослойки между мышечными слоями и проникновение соединительной ткани в толщу мышечных слоев. Отмечали выраженное расслоение пучков гладкомышечных клеток в результате прорастания соединительной ткани. На отдельных участках единичные гладкомышечные клетки или небольшие их группы оказались окруженными соединительной тканью. По периферии мышечных слоев выявляли атрофированные мышечные клетки. Вместе с тем в толще мышечного массива многие гладкомышечные клетки были гипертрофированы. Этой стадии

Рис. 1. Развитие соединительной ткани и межмышечное нервное сплетение области илеотрансверзоанастомоза при гемиколэктомии (увеличение $\times 250$; окраска гематоксилином и эозином). Фото авторов



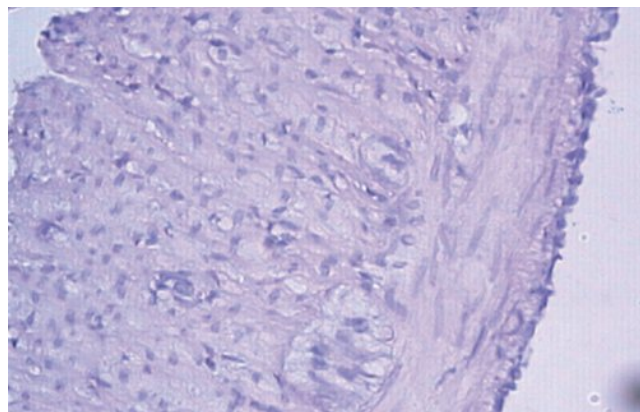
процесса соответствовало развитие вакуольной дистрофии нейронов межмышечного нервного сплетения (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование моторной функции подвздошной кишки, области анастомоза и поперечной ободочной кишки показало, что соотношение частоты МВ у животных третьей группы (через 6 месяцев после ГКЭ) по сравнению с животными второй группы (спустя 1,5 месяца после ГКЭ) составляло в указанных областях соответственно 1,42 : 1 : 1,19, тогда как у животных второй группы по сравнению с животными первой группы (через 1–5 минут после ГКЭ) — соответственно 1,38 : 1 : 1,19, что может свидетельствовать о постепенном нарастании гиперреактивности циркулярных мышечных волокон подвздошной кишки.

Полученные электрофизиологические данные согласуются с результатами исследований S. Bertoni и соавт. (2008, 2013), показавших, что гипертрофия гладких мышц кишки приводит к гиперреактивности циркулярных мышечных волокон и к повышенной чувствительности к расслабляющимся агентам продольных мышечных волокон [5, 7, 8]. При электронной микроскопии была выявлена гипертрофия миоцитов и фибробластов I–II типа. В свою очередь, повы-

Рис. 2. Межмышечное нервное сплетение толстой кишки при гемиколэктомии (увеличение $\times 250$; окраска гематоксилином и эозином). Фото авторов



шение количества фибробластов приводит к увеличению содержания коллагеновых волокон в подслизистом, мышечном и адвентиционном слоях кишки, что также может оказывать негативное влияние на ее сократительную функцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушение моторной функции подвздошной кишки может быть обусловлено избыточным развитием соединительной ткани, наблюдаемым в области анастомоза и может определяться нарушением функционирования интрамуральной нервной системы области анастомоза. Дисфункция межмышечного нервного сплетения усугубляет нарушение пропульсивной активности кишки. Развитие соединительной ткани в области анастомоза усиливает функциональную нагрузку на мышечный слой преданастомотического участка кишки. Постепенная декомпенсация моторной функции подвздошной кишки способствует градуальному снижению пропульсивной активности толстой кишки.

Сопоставление функциональных и структурных изменений, выявленных в ходе исследования, позволяет считать эту стадию процесса субкомпенсированным состоянием илеотрансверзоанастомоза, о чем дополнительно свидетельствует развивающаяся дилатация подвздошной кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ачкасов Е. Е., Алекперов С. Ф., Мельников П. В., Колышев И. Ю. и др. Гистопатоморфологические изменения кишечника при обтурационной опухолевой толстокишечной непроходимости // Биомедицина. 2012. № 4. С. 113–123.
2. Бичурин Н. Р., Ионин В. П., Загинайко А. В. Закрытие кишечных стом // Актуальные проблемы колопроктологии: Тезисы докладов. М., 2005. 166 с.
3. Костюченко Л. Н., Ли И. А., Кузьмина Т. Н., Лычкова А. Э. Нутриционная поддержка при постколэктомическом (постколрезекционном) синдроме // Нутрициология в гастроэнтерологии: руководство для врачей / Под ред. Л. Н. Костюченко. М.: СпецИздат, 2013. 373 с.
4. Пахомова Г. В., Подловченко Т. Г. Субтотальная колонэктомия: 20-летний опыт // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. 2003. № 12. С. 63–65.
5. Савельев В. С., Лубянский В. Г., Петухов В. А., Сон Д. А. и др. Дисметаболические последствия синдрома кишечной недо-

статочности в абдоминальной хирургии // Анналы хирургии. 2005. № 6. С. 46–54.

6. Alvarez-Pérez J. A., Baldonado-Cernuda R. F., García-Bear I., Truán-Alonso N. et al. Risk factors in patients older than 70 years with complicated colorectal carcinoma // Cir. Esp. 2006. Vol. 79. N 1. P. 36–41.
7. Bertoni S., Ballabeni V., Flammini L., Gobetti T. et al. Intestinal chronic obstruction affects motor responsiveness of rat hypertrophic longitudinal and circular muscles // Neurogastroenterol. Motil. 2008. Vol. 20. N 11. P. 1234–1242.
8. Bertoni S., Saccani F., Gatti R., Rapalli A. et al. E. Accommodation and peristalsis are functional responses to obstruction in rat hypertrophic ileum // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. N 6. P. 846–854.
9. Prommegger R., Marksteiner J., Wetscher G., Tschmelitsch J. et al. Obstructive ileus of large bowel is associated with low tissue levels of neuropeptides in prestenotic bowel segment // Dig. Dis. Sci. 1997. Vol. 42. N 7. P. 1513–1518. **D**

Библиографическая ссылка:

Михайлянц Г. С., Лычкова А. Э., Поздняков С. В., Атрощенко А. О. и др. Экспериментальный постгемиколэктомический синдром // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 52–54.