

3. Мовсум-заде КМ, Ахундова АИ, Расулов ЭМ. Сочетание генетически различных эритроцитарных нарушений β -талассемии с аномалиями структур HbS и дефицитом Г-6-ФД. *Известия АН Азербайджанской ССР, Серия Биологических наук*. 1986;1:110-116.
4. Betke K, Merbi H, Schicht J. Estimation of small percentages of fetal hemoglobin. *Nature*. 1959;184:1877-1880.
5. Marengo-Rove AJ. Rapid electrophoresis and quantitation of haemoglobins on cellulose acetate. *J. Clin. Pathol.* 1965;18:790-792.
6. Black J. Isoelectric focusing in agarose gel for detection and identification of haemoglobin variants. *Haemoglobin*. 1984;8;2: 117-127.

Corresponding author

Musayev, Mirshahin Azizaga ogli, Laboratory Doctor
 Department of Biochemistry
 Azerbaijan Medical University
 98, Mardanov kardashlari Street
 Baku, 370010
 Tel.: +994124953953
 E-mail: caspar_lab@hotmail.com

Manuscript received April 19, 2010; revised manuscript May 05, 2010

Modificarea indicilor hemodinamici și ai markerilor biochimici în șocul hemoragic experimental resuscitat prin asocierea Difetur-Dextran 70

A. Vişnevschi

Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Modifications of Hemodynamic and Biochemical Markers in Experimental Hemorrhagic Shock Resuscitated by the Combination of Difetur-Dextran 70

Hemorrhagic shock influences immune and hemodynamic homeostasis as well as enzymemia. Arterial hypotension during hemorrhagic shock contributes to the development of tissue hypoperfusion leading to cell damage in the main vital organs. An increased level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 α , IL-6 and TNF α) and a decreased level of anti-inflammatory cytokines (IL-10) lead to the development of SIRS. In rats with hemorrhagic shock, the resuscitation by administration of Difetur-Dextran combination leads to a recovery of hemodynamic indices and a significant decrease of pro-inflammatory cytokines. Another effect of Difetur-Dextran combination is to decelerate cells damage expressed by decreased levels of GGTP, GLDH, LDH, CK and pancreatic amylase.

Key words: hemorrhagic shock, Difetur, Dextran, cytokines.

Изменение гемодинамических и биохимических показателей при экспериментальном геморрагическом шоке купированном комбинацией растворов Дифетур-Декстран 70

Геморрагический шок нарушает гемодинамический и иммунный гомеостаз, а также уровень органоспецифических ферментов в крови. Артериальная гипотензия при геморрагическом шоке способствует мальперфузии тканей и развитию клеточных повреждений в жизненно важных органах. Повышение в крови уровня провоспалительных цитокинов (IL1 α , IL-6 и ФНО α) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-10) указывает на развитие системного воспалительного синдрома. Экспериментальная терапия геморрагического шока с применением комбинации растворов Дифетур-Декстран способствует восстановлению гемодинамических показателей и понижению уровня провоспалительных цитокинов в крови. Инфузионная терапия комбинацией Декстран-Дифетур способствует уменьшению клеточных повреждений, что сопровождается понижением в крови уровня GGTP, GLDH, LDH, CK и панкреатической амилазы.

Ключевые слова: геморрагический шок, Дифетур, Декстран, цитокины.

Introducere

Șocul hemoragic (ȘH) este una din cele mai dificile probleme ale medicinei de urgență privind elaborarea unei strategii patogenetice de resuscitare. Actualmente nu este format un concept univoc referitor la strategia de resuscitare a pacienților cu șoc hemoragic [1]. Una din problemele abordate tradițional a managementului șocului hemoragic este direcționată asupra restabilirii perfuziei organelor prin administrarea diferitor soluții pentru resuscitare. Date experimentale și clinice contemporane evidențiază diferite efecte adverse induse de soluțiile utilizate în pro-

cesul de resuscitare a pacienților cu șoc hemoragic [2]. Actualmente, studiile clinico-experimentale sunt orientate spre fortificarea armentariului remediilor farmacologice, utilizat în tratamentul complex al șocului hemoragic în scopul modulării mecanismelor patogenetice ale șocului hemoragic [3].

Administrarea soluțiilor coloidale, care tind să se mențină în compartimentul vascular, este susținută în scopul resuscitării șocului hemoragic. Deoarece soluțiile coloidale se mențin un timp mai îndelungat în spațiul vascular, administrarea acestora, în volume mai mici, la resuscitarea în șocul hemo-

ragic, determină o stabilitate hemodinamică mai evidențiată comparativ cu soluțiile cristaloide [4,5].

Dextran 70 este un polimer al glucozei, cu greutate moleculară medie de 70.000 (peste 90% din moleculele sale au greutatea moleculară, cuprinsă între 25.000 și 125.000) obținut prin hidroliza controlată din dextranul nativ, produs de bacteria *Leuconostoc mesenteroides* pe un substrat de zaharoză. Dextran 70 este prezentat în soluție de 60 g/l de dextran, în clorură de sodiu 9 g/l, soluția fiind izotonică cu sângele prin conținutul substanțelor cristaloide. În concentrația de 60 g/l în soluție clorosodică izotonică, Dextran-70 are proprietăți coloid-osmotice similare cu ale plasmei sanguine. Având o greutate moleculară medie, care depășește pragul de eliminare renală pentru dextransi (50.000), Dextran 70 se elimină prin rinichi numai în proporție de 40%, în decurs de 24 ore. O mică parte din dextranul, injectat i/v, este eliminată prin tubul digestiv, iar o anumită cantitate este metabolizată complet (în CO₂ și H₂O) în rinichi, ficat și splină. Grație proprietăților sale fizico-chimice, Dextran 70 se utilizează, în principal, pentru menținerea presiunii coloid-osmotice prin expansiunea volumului circulant. Nefiind însă transportor de oxigen, pentru asigurarea hematozei, se impune, ca prin administrarea Dextran-ului 70 să nu se scadă hemoglobina sub 8 g/100 ml. În pierderile masive de sânge (peste 1000 ml), Dextran 70 nu interferează de obicei, cu mecanismele de coagulare a sângelui; acesta determină o accelerare neînsemnată a VSH [6, 7].

Derivații izotourenici, care posedă acțiune antihipertensivă, includ compuși cu lanț scurt de hidrocarbură, cum ar fi S-metilzotiuironiul (metironul), S-etilizotiuironiul (izoturonul) și derivații, care conțin fosfor, așa ca dietilfostatul-S-etilizotiuironiul (difeturul), izopropilfosfitul-S-izopropilzotiuironiul (profeturul) [8]. Aceste remedii au fost propuse pentru tratament și resuscitare în cadrul ȘH [9]. Mai mult ca atât, s-a stabilit experimental, că preparatele acestui grup inhibă efectele relaxante ale L-argininei prin intermediul blocării nitric-oxid-sintazei (NOS), element indispensabil în sinteza NO [8]. Există trei posibilități de sinteză a NO din L-arginină: endotelială, neuronală și macrofagală (inductibilă). Creșterea sintezei NO, în cele mai dese cazuri, este datorată majorării NOS inductibile. Ultima deține un rol fiziopatologic decisiv în realizarea funcției citotoxice a macrofagilor activați, care pot produce NO de 10-100 ori mai mult decât endoteliocitele vasculare. TNF-α și IL-1, rezultate din procesul inflamator, activează NOS-inductibilă, determinând o sinteză sporită de NO [10]. NO eliberat pe cale inductibilă (macrofagi) are o durată de viață de 10 ori mai mare decât NO, format pe cale constitutivă [11].

Impactul hemoragic declanșează sindromul generalizat inflamator, care induce sindromul de disfuncție poliorganică, verigile patogenetice de bază, ale cărui efecte sunt : radicalii liberi (inclusiv NO), produși de stresul oxidativ, efectele acțiunii chemo- și citokinelor, dereglările endoteliu-dependente ale reactivității vasculare etc. [1, 2].

Scopul prezentului studiu constă în aprecierea efectului administrării combinate Dextran 70 și Difetur asupra modificărilor hemodinamice și ale biomarkerilor sanguini în cadrul șocului hemoragic.

Material și metode

Pentru realizarea experimentelor au fost utilizați 50 de șobolani albi. Animalele au fost plasate solitar în cușcă și întreținute în condiții standarde: temperatura mediului constantă (21-22°C), umiditatea aerului stabilă, regimul întuneric-lumină (12:12 ore). Pentru obținerea aclimatizării, cu șapte zile înainte de efectuarea experimentului, animalele au fost plasate în camera de carantină. Șobolanii au fost anesteziati (administrare i/p) cu soluție de cloralhidrat 4% (350 mg/kg masă corporală). Prin abord inghinal pe dreapta a fost detectată vena femurală, care a fost separată și ligaturată distal. Cateterul, folosit pentru canulare, a fost confecționat din tub de polietilenă PE 20, inserat în PE 50 (Sigma) și heparinizat (10 IU/mL). După ce a fost introdus în venă, capătul distal al cateterului, prin tunel subcutanat a fost exteriorizat în aria interscapulară.

Toate experimentele au fost efectuate strict între orele 9⁰⁰ și 15⁰⁰, pentru a evita diferențele indicilor studiați, dictați de modificările ciclurilor circadiene.

Șocul hemoragic (pe durata de 120 minute) a fost reprodus prin efuzia a 30% din volumul total de sânge din vena femurală. Difeturul a fost administrat intravenos în doză de 20mg/kg masă corporală, după 120 minute de la inducerea șocului; Dextran 70 - soluție de 6% (dizolvat în sol. NaCl 0,9%) a fost administrat intravenos, doza fiind de 4 ml/kg masă corporală.

Evaluarea indicilor hemodinamici a fost efectuată cu ajutorul sistemului, computerizat TSE (Technical & Scientific Equipment, Bad Homburg, Germany) în programul de lucru BM.

Nivelul IL-1α, IL-6, IL-10 și TNF-α în serul sanguin a fost determinat prin metoda imunoenzimatică (conform instrucției), cu utilizarea chitului de reactive (ELISA; R&D Systems). Nivelul seric al alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST), glutamat dehidrogenazei (GLDH), gama glutamiltranspeptidazei (GGTP), lactatdehidrogenazei (LDH), creatinkinazei (CK), precum și nivelul amilazei și lipazei pancreatice și a glucozei au fost determinate, utilizând chitul de reactive (DiaSys, Germany).

În funcție de sarcinile abordate au fost delimitate 5 loturi:

- Lotul I (n = 10) – martor;
- Lotul II (n = 10) - șoc hemoragic pe perioada de 120 min;
- Lotul III (n = 10) - șoc hemoragic pe perioada de 120 min, resuscitat cu Difetur;
- Lotul IV (n = 10) - șoc hemoragic pe perioada de 120 min, resuscitat cu Dextran 70;
- Lotul V (n = 10) - șoc hemoragic pe perioada de 120 min, resuscitat cu combinația Dextran-Difetur.

Datele obținute au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel. Probabilitatea mai mare de 95%, când p < 0,05, s-a considerat drept discrepanță statistică.

Rezultate

La resuscitarea șobolanilor cu șoc hemoragic, în minutul 5 după administrarea combinației Difetur și Dextran 70,

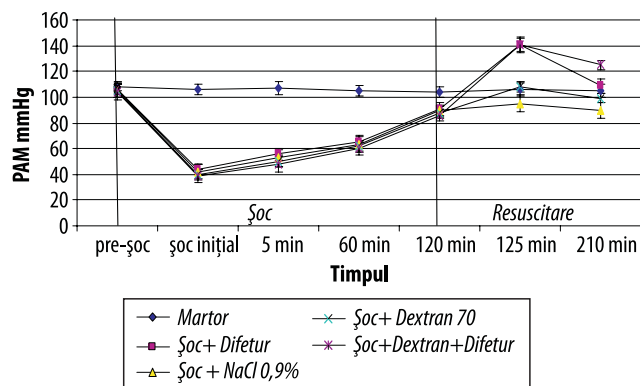


Fig. 1. Dinamica presiunii arteriale medii în șocul hemoragic resuscitat prin combinația Diferur și Dextran.

(fig. 1.) s-a constatat o creștere semnificativă cu 90% ($p < 0,05$) a nivelului presiunii arteriale medii, comparativ cu nivelul acesteia la animalele resuscitate cu sol. NaCl 0,9%, și o creștere cu 30% ($p < 0,05$) în raport cu valoarea presiunii arteriale medii (PAM) la animalele resuscitate cu Dextran 70. În această perioadă de timp a șocului, PAM la animalele cu ȘH, resuscitate prin Dextran 70 și Diferur, nu a prezentat modificări semnificative comparativ cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu Diferur.

În intervalul de 90 minute după resuscitare, lotul de animale resuscitate prin combinația soluției coloidale și a inhibitorului iNOS, a prezentat un nivel crescut cu 61% ($p < 0,05$) a PAM, comparativ cu lotul resuscitat cu NaCl 0,9%.

O creștere cu 26% ($p < 0,05$) și 15% ($p < 0,05$) respectiv, a fost constatată și în raport cu loturile animalelor cu șoc hemoragic, resuscitate cu Dextran 70 și cu Diferur.

La 5 minute după administrarea combinației sol. Diferur și Dextran 70 șobolanilor cu șoc hemoragic, frecvența contracțiilor cardiace a constituit $311 \pm 10,4$ bătăi pe minut, versus $616 \pm 22,6$ - la șobolanii resuscitați cu sol. NaCl 0,9%, ceea ce reprezintă o micșorare veridică cu 50% ($p < 0,05$). Aceeași tendință a fost observată și la sfârșitul perioadei de resuscitare (90 min), când FCC a constituit $356 \pm 11,4$ bătăi pe minut, comparativ cu $601 \pm 18,8$ bătăi pe minut, ceea ce indică o micșorare veridică cu 41% ($p < 0,05$). La 5 minute după administrarea sol. Dextran și Diferur frecvența contracțiilor cardiace la șobolani a atestat numai o tendință nesemnificativă de micșorare, în raport cu FCC la animalele din lotul cu șoc hemoragic și resuscitate cu Diferur și o scădere semnificativă, cu 47% ($p < 0,05$) comparativ cu lotul animalelor resuscitate cu Dextran-70. Perioada de 90 de minute după resuscitare cu Dextran și Diferur a consemnat o micșorare veridică, cu 25% ($p < 0,05$) a frecvenței contracțiilor cardiace, atât comparativ cu frecvența contracțiilor cardiace din lotul animalelor resuscitate cu Diferur, cât și cu 37% ($p < 0,05$) în raport cu lotul animalelor resuscitate cu Dextran. Această micșorare a frecvenței contracțiilor cardiace este în corelație cu nivelul creșterii presiunii arteriale medii la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate prin combinația soluțiilor Dextran-Diferur.

Infuzia concomitentă a soluțiilor de Dextran și Diferur la animalele cu șoc hemoragic a indus modificări semnifica-

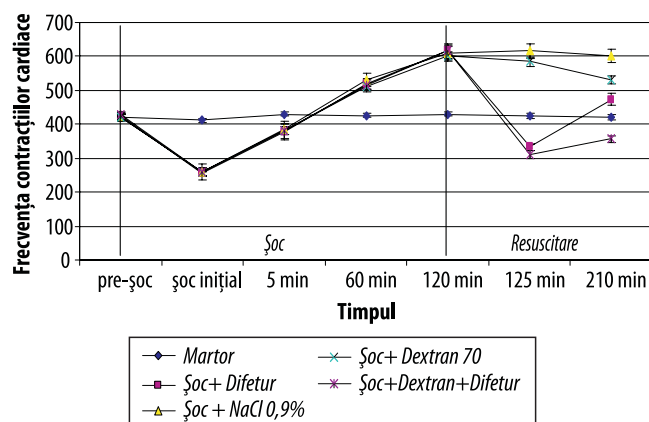


Fig. 2. Modificarea frecvenței contracțiilor cardiace în șocul hemoragic, resuscitat prin combinația Diferur și Dextran.

tive în nivelul enzimemiei (tab.1). Valoarea serică a ALT în lotul animalelor cu șoc hemoragic, resuscitate cu Dextran și Diferur, a consemnat o creștere semnificativă, cu 17% ($p < 0,05$) comparativ cu valoarea acesteia la animalele din lotul martor. Comparativ cu nivelul din loturile cu șoc hemoragic, resuscitat cu Diferur și șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran, ALT a indicat numai o tendință nesemnificativă spre creștere, valoarea absolută fiind aproximativ egală cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic.

Cantitatea aspartat aminotransferazei a prezentat un spor de 59% ($p < 0,05$) și cu 19% ($p < 0,05$), în raport cu nivelul acesteia la animalele din lotul martor și lotul cu șoc hemoragic. Resuscitarea animalelor prin combinația Dextran cu Diferur, nu a indus modificări semnificative în nivelul AST, comparativ cu nivelele apreciate în loturile animalelor cu șoc hemoragic, resuscitate prin administrarea Diferur și Dextran. Nivelul GGTP în serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate cu Dextran și Diferur, s-a redus semnificativ cu 23% ($p < 0,05$), comparativ cu valoarea acesteia la animalele cu șoc hemoragic, dar a constat o creștere semnificativă cu câte 30% ($p < 0,05$), 30% ($p < 0,05$) și 70% ($p < 0,05$) respectiv, comparativ cu valorile din lotul martor, lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Diferur și lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran.

Valoarea GLDH la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate prin combinația Dextran și Diferur, a prezentat o micșorare veridică, cu 45% ($p < 0,05$) versus valoarea din lotul cu șoc hemoragic; o scădere cu 37% ($p < 0,05$) și 34% ($p < 0,05$) în raport cu nivelul din loturile animalelor cu șoc hemoragic, resuscitate cu Diferur și ȘH, resuscitate cu Dextran. Nivelul acestei enzime la resuscitarea combinată s-a apropiat de valorile, observate la animalele din lotul martor. Enzimele pancreatice, amilaza și lipaza au prezentat modificări echivoce semnificative la resuscitarea cu Dextran și Diferur. Nivelul amilazei pancreatice a scăzut semnificativ, cu 13% ($p < 0,05$) în raport cu valoarea din lotul martor și cu 50% ($p < 0,05$), 22% ($p < 0,05$) și 42% ($p < 0,05$) respectiv, versus nivelul acesteia la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate cu Diferur și șoc hemoragic, resuscitate cu Dextran. Valoarea serică a lipazei a crescut veridic, cu 47% ($p < 0,05$) în raport cu valoarea din

Tabelul 1

Nivelul enzimemiei și a glicemiei în șocul hemoragic, resuscitat prin administrarea Dextran-ului și a Difeturului

Nivelul enzimelor serice (U/L) și a glicemiei (mmol/L)	Lotul experimental	Martor	Șoc hemoragic	Șoc hemoragic+ Difetur	Șoc hemoragic+ Dextran	Șoc hemoragic+ Dextran + Difetur
	ALT		59 ± 1,68	72 ± 1,74*	61 ± 2,57α	60 ± 4,1α
GGTP		13 ± 0,89	22 ± 1,72**	13 ± 2,15α	10 ± 1,68α	17 ± 4,07*α#&
AST		175 ± 2,76	232 ± 13,3*	253 ± 34*	304 ± 21*α#	278 ± 44*α
GLDH		13,8 ± 1,15	24 ± 1,62**	21 ± 1,57*α	20 ± 2,21*	13,25 ± 1,66α#&
Amilaza		1561 ± 128	2719 ± 379**	1734 ± 118*α	2329 ± 98*α#	1363 ± 42*α#&
Lipaza		113 ± 2,43	181 ± 19,5**	163 ± 13,8*	150 ± 15,4*#	166 ± 6,1
LDH		1154 ± 82	2035 ± 443**	1891 ± 131*	1742 ± 57*α	1450 ± 169
CK		2710 ± 342	10200 ± 1502**	6276 ± 620*α	11796 ± 506*α#	5132 ± 643
Gluczoza		11 ± 0,54	19,8 ± 1,73*	6,75 ± 1,58*	22 ± 1,49*#	11,2 ± 0,81

Legendă: *, **, ***- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor (p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001); α- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic; #- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Difetur; &- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran.

lotul martor, dar nu a prezentat modificări semnificative vis a vis de celelalte loturi.

Cantitatea LDH, constatată la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate prin Dextran și Difetur, s-a dovedit a fi veridic mai mare cu 25% (p < 0,05), comparativ cu nivelul din lotul martor, dar a atestat o scădere cu 29% (p < 0,05) în raport cu valoarea acesteia la animalele din lotul cu șoc hemoragic, nesupus resuscitării, și o micșorare cu 24% (p < 0,05) și 17% (p < 0,05) versus nivelul determinat la animalele, resuscitate cu Difetur și Dextran separat. Evaluarea nivelului creatinkinazei la animalele șocate și resuscitate cu Dextran și Difetur, a dovedit o creștere semnificativă cu 89% (p < 0,05), comparativ cu valoarea din lotul martor și o micșorare veridică cu 50% (p < 0,05), 19% (p < 0,05) și cu 57% (p < 0,05) în raport cu valoarea din serul sanguin la animalele cu șoc hemoragic, resuscitat cu Difetur și șoc hemoragic resuscitat cu Dextran.

Combi-nația Dextran-Difetur, administrată animalelor cu șoc hemoragic, a redus nivelul glicemiei cu 46% (p < 0,05), comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic și cu 50% (p < 0,05), comparativ cu nivelul glicemiei la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate cu Dextran. Nivelul glicemiei, determinat la animalele din acest lot, a crescut cu 65% (p < 0,05) versus nivelul glicemiei în lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Difetur.

Infuzia coctailului Dextran + Difetur, administrată animalelor cu șoc hemoragic, a condus la creșterea nivelului IL-6 cu 77% (p < 0,05) (fig.3.), comparativ cu nivelul seric al acesteia la animalele din lotul martor și o creștere cu 33% (p < 0,05), în raport cu nivelul acesteia, la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate cu Difetur. Comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic fără resuscitare, IL-6 prezintă o tendință nesemnificativă de creștere, iar în raport cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran – o tendință nesemnificativă de micșorare. Nivelul IL-1α la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate cu Dextran + Difetur, a prezentat valori crescute cu 32% (p < 0,05) în raport cu valorile din serul sanguin la animalele lotului martor.

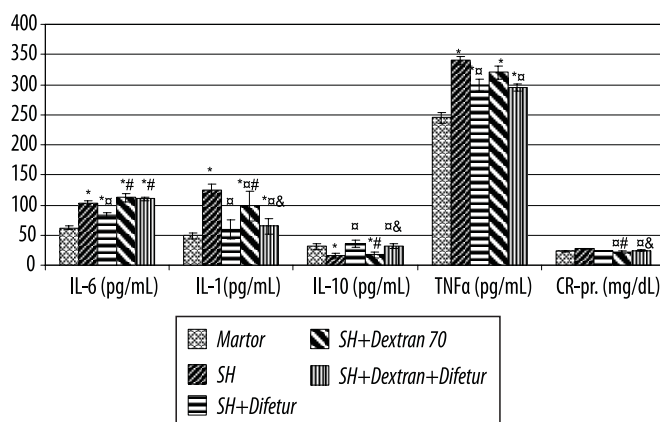


Fig. 3. Nivelul citokinelor pro- și antiinflamatoare și a proteinei C-reactive în șocul hemoragic, resuscitat cu coctailul Dextran + Difetur.

Legendă: *- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul martor; α- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic; #- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Difetur; &- discrepanță semnificativă comparativ cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran.

Valoarea IL-1α s-a micșorat veridic cu 48% (p < 0,05), comparativ cu valoarea apreciată la animalele cu șoc hemoragic, nesupuse resuscitării și cu 34% (p < 0,05) în raport cu nivelul acesteia la animalele cu șoc, resuscitate cu Dextran. Concentrația TNF α în serul sanguin a crescut cu 20% (p < 0,05) versus concentrația din lotul martor și nu a prezentat modificări veridice comparativ cu concentrația, determinată în loturile cu șoc hemoragic, resuscitat prin Difetur și Dextran separat. Valoarea TNF α a prezentat un nivel semnificativ scăzut cu 14% (p < 0,05), comparativ cu valorile acestui indice la animalele, supuse șocului hemoragic, dar neresuscitate. Interleukina-10 a prezentat valori aproximative valorilor din lotul martor și lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Difetur, dar a crescut cu 97% (p < 0,05) și 85% (p < 0,05) în raport cu valoarea din lotul cu șoc hemoragic și lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran.

Determinarea nivelului proteinei C-reactive la animalele cu șoc hemoragic, resuscitate prin combinația Dextran-Difetur, a constatat o micșorare a nivelului acesteia cu 22% ($p < 0,05$) versus nivelul din lotul cu șoc hemoragic și o creștere cu 11% ($p < 0,05$) vizavi de valoarea din lotul cu șoc hemoragic, resuscitat cu Dextran.

Discuții

Indubitabil, tratamentul patogenetic al ȘH cu soluții hipertonice – hiperoncotice, presupune restabilirea urgentă a volemiei, care ar crește volumul lichidului intravascular, ar ameliora reologia, ar induce creșterea reînțoarcerii venoase, ar crește volumul sistolic, ar ameliora circulația intracapilară, ar diminua edemul celular etc., însă se impune suplینirea acestui tratament prin remedii medicamentoase citoprotectoare, care ar limita efectele reperfuziei, ar minimaliza formarea radicalilor liberi (inclusiv NO), totodată preîntâmpinând leziunile celulare ale organelor vitale [12].

Expansiunea volumului sanguin la administrarea soluțiilor coloidale, inițial se datorează lichidului din eritrocite și endoteliul vascular. Aceste celule edemate, în cadrul șocului hemoragic pierd aproximativ 8% de lichid direct în patul vascular. Datorită micșorării edemului eritrocitar și a edemului endotelial are loc restabilirea echilibrului dintre diametrul eritrocitar și lumenul vascular cu ameliorarea circulației în patul microcirculator, compromisă în cadrul șocului hemoragic. Restabilirea microcirculației în cadrul administrării soluțiilor coloidale este datorată și micșorării rezistenței periferice, ca rezultat al hemodiluției, induse de dextrans.

Așadar, rezultatele studiului experimental efectuat denotă, că resuscitarea animalelor cu șoc hemoragic prin instilarea intravenoasă a combinației de soluții Dextran-Difetur posedă efecte reglatoare asupra indicilor studiați. Un interes deosebit prezintă efectul combinației Dextran-Difetur privind restabilirea nivelului indicilor hemodinamici (frecvența contracțiilor cardiace și presiunea arterială medie). Studiile noastre au demonstrat, că atât soluția de Difetur cât și soluția de Dextran-70 crește nivelul presiunii arteriale medii la șobolani cu șoc hemoragic, însă cocktailul Dextran-Difetur a demonstrat o creștere semnificativă și de durată a acesteia. Dextran-ul ameliorează funcțiile hemodinamice prin creșterea volemiei și reducerea hemoconcentrației iar Difeturul prin inhibiția iNOS, reduce nivelul de NO și crește reactivitatea vasculară față de factorii presori [11]. Un efect similar a fost obținut în studiile experimentale, efectuate de către Shirhan Md. et al., care au demonstrat restabilirea și menținerea de durată a presiunii arteriale medii la șobolani prin resuscitarea ȘH prin administrarea combinației Aminoguanidină (inhibitor iNOS) și Angiotensina II [13].

Inițierea procesului de sinteză, de eliberare a citokinelor și a moleculelor de adeziune celulară este constatată nu numai în șocul hemoragic, dar se constată și în perioada de reperfuzie, contribuind la amplificarea inflamației sistemice, un rol important în dezvoltarea acesteia fiind atribuit și radicalilor liberi. Limitarea răspunsului inflamator local și general, atenuarea stresului oxidativ pentru asigurarea citoprotecției cu restabilirea circulației sanguine la nivelul microcirculator,

sunt măsuri oportune, care se impun în scopul optimizării terapiei patogenetice a șocului hemoragic [14]. Administrarea concomitentă a soluțiilor de Dextran și Difetur șobolanilor cu șoc hemoragic a modificat raportul citokinelor pro- și antiinflamatoare în favoarea celor antiinflamatoare datorită creșterii nivelului interleukinei - 10 și reducerii nivelului IL-1 α . Terapia infuzională cu sol. Dextran-Difetur a determinat accente atenuante asupra leziunilor celulare, manifestate prin diminuarea nivelului de GGTP, GLDH, LDH, CK și amilază pancreatică. Prin urmare, cocktailul Dextran-Difetur poate fi utilizat în tratamentul ȘH în scopul restabilirii homeostaziei hemodinamice, structurale și biochimice.

Concluzii

1. Administrarea inhibitorului iNOS – Difetur în cadrul șocului hemoragic crește nivelul presiunii arteriale medii, după 5 min de la administrare, și o menține la valori aproximativ egale cu valorile normale timp de 90 min.

2. La animalele cu șoc hemoragic, resuscitate cu Difetur, s-a constatat o reducere a nivelului ALT, GGTP, GLDH, amilazei și CK, fenomen care corelează cu diminuarea leziunilor celulare în organele studiate.

3. Modificarea nivelului citokinemiei, observat în cadrul șocului hemoragic, resuscitat cu Difetur, indică o redresare a răspunsului imun, manifestată prin diminuarea cantității mediatorilor proinflamatori și o creștere a celor cu efect antiinflamator. Acest fenomen poate contribui la diminuarea leziunilor celulare și, respectiv, la prevenirea dezvoltării disfuncției poliorganice.

4. Soluția coloidală de Dextran-70, administrată animalelor cu ȘH, a indus modificări echivoce în nivelul enzimemiei și citokinemiei, manifestate prin reducerea cantității de ALT, GGTP, LDH, amilază, lipază a IL-1, IL-10 și a proteinei C – reactive, cu o creștere a nivelului AST, CK și a glicemiei.

5. Combinația Dextran-Difetur a manifestat un efect pozitiv asupra indicilor hemodinamici, manifestat prin creșterea semnificativă și de durată a PAM, datorită creșterii volemiei și creșterii reactivității vasculare față de factorii presori.

Bibliografie

1. Fry DE. Future directions in the treatment of SIRS and MODS. In: Multiple organ failure. New York: Springer-Verlag. 2000;678–88.
2. Kauvar DS, Wade CE. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Crit Care*. 2005;9:S1-S9.
3. Geeraedts LMGJr, Kaasjager HAH, van Vugt AB. Exsanguination in trauma: a review of diagnostics and treatment options. *Injury, Int. J. Care Injured*. 2009;40:11–20.
4. Revell Matthew, Greaves Ian, Porter Keith. Endpoints for Fluid Resuscitation in Hemorrhagic Shock. *J Trauma*. 2003;54:S63–S67.
5. Moore FA, McKinley BA, Moore EE. The next generation in shock resuscitation. *Lancet*. 2004;363:1988–1996.
6. Liu LM, Ward JA, Dubick MA. Effects of crystalloid and colloid resuscitation on hemorrhage-induced vascular hyporesponsiveness to norepinephrine in the rat. *J Trauma*. 2003;54:S159,S168.
7. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med*. 1999;27:200–210.
8. Stratu E, Ghicavii V, Todiraș M. Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune a derivaților izotioareici // Anale științifice ale USMF "N. Testemițanu". Vol. 1: Probleme medico - biologice și farmaceutice, 18-19 octombrie. 2000;182-187.

9. Cojocaru V, Ghicavii V, Sofronie S, ș.a. Utilizarea derivatului izotioueric (Difetur) în terapia șocului hemoragic. *Jurnalul Societății Române de Anestezie Terapie Intensivă*. 2001;75.
10. Hierholzer C, Harbrecht B, Menezes JM, et al. Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock. *J Exp Med*. 1998;187:917-928.
11. Kan WH, Hsu JT, Schwacha MG, et al. Selective inhibition of iNOS attenuates trauma-hemorrhage/resuscitation-induced hepatic injury. *J Appl Physiol*. 2008;105(4):1076-82.
12. Bagshaw SM, Bellomo R. The influence of volume management on outcome. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:541-548.
13. Shirhan M, Shabbir D, Moochhala M, et al. Influence of selective nitric oxide synthase inhibitor for treatment of refractory haemorrhagic shock.

Resuscitation. 2004;61:221-229.

14. Chien-Chang Lee, I-Jing Chang, Zui-Shen Yen. Effect of different resuscitation fluids on cytokine response in a rat model of hemorrhagic shock. *Shock*. 2005;24:177-181.

Anatolie Vișnevschi, dr., conferențiar
Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică
USMF "Nicolae Testemițanu"
Chișinău, Str. N. Testemițanu, 27
Tel.: 205433
E-mail: a_visnevschi@yahoo.com

Recepționat 03.03.2010

Translocarea bacteriană în cadrul peritonitei experimentale, factor de evoluție a insuficienței intestinale

Gh. Anghelici, V. Moraru, O. Crudu, S. Samohvalov

Laboratorul Hepatochirurgie, Catedra Chirurgie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

Bacterial Translocation in the Induced Experimental Peritonitis, the Factor Contributing to Intestinal Failure

Treatment of patients with intestinal failure remains one of the most pressing problems, and therapeutical attitude continues to be a subject of debate. This study presents the results of the experimental investigation on 26 consecutive animals that supported microbiological model of the induced peritonitis with *Salmonella Typhimurium strain 95* inoculated intraabdominally for estimation of the bacterial translocation. The data provided evidence that bacterial translocation is involved substantially in the mechanisms of the failure of the gut barrier.

Key words: peritonitis, bacterial translocation, intestinal failure

Бактериальная транслокация при экспериментальном перитоните – фактор, способствующий кишечной недостаточности

Лечение больных с синдромом кишечной недостаточности представляет собой одну из актуальных проблем, которая остается предметом дискуссий. В настоящей работе представлены результаты экспериментальных исследований проведенных на 26 животных, которым воспроизводилась микробиологическая модель индуцированного перитонита путем внутрибрюшного введения *Salmonella Typhimurium* (штамм 95) с целью выявления бактериальной транслокации, как следствие проникновения нормальной кишечной микрофлоры. Полученные данные свидетельствуют о том, что бактериальная транслокация в значительной степени вовлекается в механизмы нарушения кишечного барьера.

Ключевые слова: перитонит, бактериальная транслокация, воспалительные болезни кишечника.

Actualitatea temei

Multitudinea mecanismelor patofiziologice de evoluție ale sindromului de insuficiență intestinală, cum ar fi ischemia, perturbările microcirculației prin eliminare excesivă de substanțe vasoactive etc., au condus spre accentuarea cercetărilor și în domeniul fenomenului de translocare bacteriană, noțiune propusă de către Berg R. și Garlington A. în a. 1979 [1]. Conținând o varietate diversă a bacteriilor, tractul gastrointestinal posedă un ecosistem bacteriologic individual, la subiecții sănătoși, pătrunderea agentului microbial în hemocirculația sistemică fiind protejată de mecanisme defensive, caracteristice fiecărui compartiment în parte [2, 3, 4, 5].

Totodată, tractul gastrointestinal dispune și de o „microclimă” proprie, iar denaturarea ei prin diverși factori (patologia chirurgicală propriu-zisă, stresul anestetic și chirurgical, re-

zultat în urma intervenției), induce o modificare a spectrului bacterian intestinal intraluminal. Oricum, o importanță premergătoare i se atribuie potențialului de delimitare a agenților microbieni de către lamina mucoasă intestinală, sau cu alte cuvinte de permeabilitatea intestinală [6,7,8].

Actualmente semnificația clinică a translocării bacteriene în evoluția insuficienței intestinale postoperatorii la bolnavul chirurgical, rămîne a fi incertă (unii autori chiar negând fenomenul dat). Se consideră, că și la subiecții sănătoși, periodic are loc o pătrundere a factorului microbial intestinal non-patogenic în patul limfatico-venos, inactivat imediat prin mecanismele defensive imunitare proprii ale sistemului intestinal [9, 10, 11].

Și totuși, datele literaturii de specialitate confirmă, practic unanim, rolul translocației bacteriene în instalarea complicațiilor septic postoperatorii sau a insuficienței organice