

УДК 616.36-092.16-002

Тримебутин в коррекции нарушений электрической активности органов ЖКТ при экспериментальной эндотоксемии

Н.С. Тропская, Т.С. Попова

(НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва)

Trimebutine in the treatment of GIT electrical activity disorders at experimental endotoxemia

N.S. Tropskaya, T.S. Popova

Цель исследования. Изучить влияние тримебутина на электрическую активность органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в послеоперационный период в условиях эндотоксемии.

Материал и методы. Исследования выполнены на 13 половозрелых крысах-самцах линии Вистар. Животным во время лапаротомии были вживлены зонд в тощую кишку и электроды в стенку антральной части желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) и тощей кишки.

Интраоперационно в бедренную вену вводился раствор липополисахарида *Escherichia coli serotype* 055:B5 в дозе 200 мкг/кг. Исследованы две группы крыс, которым в первые 3 сут после операции вводили внутрикисечно однократно физиологический раствор 0,2 мл (контрольная группа, $n=7$) и тримебутин в дозе 2,86 мг/кг в объеме 0,2 мл (опытная группа, $n=6$). Электрическая активность исследуемых отделов ЖКТ регистрировали методом электромиографии в течение часа (фон) и 2 ч после введения лекарственного вещества.

Результаты. В контрольной группе на протяжении 3 сут после операции наблюдались значительное снижение показателя антродуоденальной координации и отсутствие фазы III *мигрирующего миоэлектрического комплекса* (ММК) в ДПК и тощей кишке. На 2-е и 3-и сутки в ДПК и тощей кишке отмечалось появление патологических паттернов моторики – высокоамплитудной спастической активности и *гигантских мигрирующих спайков* (ГМС). Нормализация показателя антродуоденальной координации и ММК выявлялась лишь к 8-м суткам после операции.

В опытной группе введение тримебутина в течение 3 сут после операции кардинальным образом изменяло динамику электрической активности отделов ЖКТ. Уже на 3-и сутки в фоновых записях показатель антродуоденальной координации не отли-

Aim of investigation. To study the effect of trimebutine on electrical activity of organs of *gastro-intestinal tract* (GIT) in postoperative period at endotoxemia state.

Materials and methods. The study was carried out at 13 nubilous Wistar male rats. Animal had a tube in jejunum and electrodes — in the wall of stomach antrum, duodenum and jejunum — implanted during laparotomy.

Solution of lipopolysaccharide of *Escherichia coli serotype* 055:B5 in a dose of 200 mkg/kg was injected intraoperatively into femoral vein. Two groups of rats were studied: the first had single injection of 0,2 ml normal saline solution intraintrastestinally for the first 3 days after operation (control group, $n=7$) while the second — 0,2 ml of trimebutine solution in a dose of 2,86 mg/kg (main group, $n=6$). Electrical activity of investigated regions of GIT was recorded by electromyography for one hour (background) and for 2 hs after injection of medicine.

Results. In the control group during 3 days after operation significant decrease in score of antroduodenal coordination and absence of phase III of *migrating myoelectric complex* (MMC) in duodenum and jejunum was observed. On the 2 and 3 day appearance of pathological motility patterns: high-amplitude spastic activity and *giant migrating spikes* (GMS) in duodenum and jejunum was marked. Normalization of antroduodenal coordination and MMC was noticed only to the 8-th day after surgery.

In the main group injection of trimebutine during 3 days after operation cardinally changed dynamics of electrical activity of GIT regions. Already on the 3-rd day in background records the score of antroduodenal coordination did not differ from normal values. On the 4-th day in duodenum and jejunum MMC was recorded. In postoperative period in all terms no episodes of high-amplitude spastic activity or GMS were observed.

чался от нормальных значений. К 4-м суткам в ДПК и тощей кишке регистрировался ММК. В послеоперационный период во все сроки наблюдения не отмечалось эпизодов высокоамплитудной спастической активности и ГМС.

Выводы. В ранний послеоперационный период в условиях эндотоксемии происходят значительные нарушения в генерации ММК с появлением патологических паттернов моторики в виде ГМС и спастической активности. Введение тримебутина в этих условиях является эффективным, что обусловлено отсутствием патологических паттернов моторики, ускорением нормализации антродуоденальной координации и быстрым восстановлением распространения ММК из ДПК в тощую кишку.

Ключевые слова: электрическая активность желудка и тонкой кишки, эндотоксин, мигрирующий миоэлектрический комплекс.

После хирургических вмешательств на органах брюшной полости наблюдается торможение моторики *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), проявляющееся нарушением генерации *мигрирующего миоэлектрического комплекса* (ММК) [10]. Воспалительный ответ на операционную травму является одним из потенциальных факторов в патогенезе моторных послеоперационных расстройств [3]. Даже простая манипуляция с кишечником вызывает транзиторное увеличение проницаемости слизистой оболочки, приводящее к транслокации бактерий и других токсинов и локальному воспалительному ответу в кишечной стенке с последующим накоплением гранулоцитов различной степени зрелости в мышечной оболочке, что связано со значительной дисфункцией мышц тонкой кишки [8, 15]. Если выполнение лапаротомии приводит к транзитному воспалительному ответу, который, как правило, стихает к 24 ч после операции [2], то оперативное вмешательство в условиях эндотоксемии, по-видимому, будет вызывать более длительную воспалительную реакцию.

Исследований, посвященных изучению нарушений моторики при эндотоксемии, немного, но имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют о том, что, *во-первых*, ЖКТ животных очень чувствителен к *липолисахариду* (ЛПС) *E. coli* как в низких (20 мкг/кг), так и высоких дозах (от 2 до 5 мг/кг) [7] и, *во-вторых*, системное введение ЛПС *E. coli* вызывает значительные изменения моторной функции ЖКТ. Так, в работах J.J. Cullen и соавт. [5] показано, что введение ЛПС *E. coli* (0,2 мг/кг, внутривенно) здоровым собакам приводило к исчезновению ММК в течение 2 сут. Наблюдалось снижение сократительной активности желудка, *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) и тощей кишки.

Имеются сведения о том, что прокинетики уменьшают бактериальную транслокацию, эндо-

Conclusions. In early postoperative period in conditions of endotoxemia there are significant disorders in MMC generation with appearance of pathological motility patterns like GMS and spasmodic activity. Injection of trimebutine in these conditions is effective, that is proved by absence of pathological patterns of motility, more rapid normalization of antroduodenal coordination and faster restoration of MMC spread from duodenum to jejunum.

Key words: electrical activity of the stomach and small intestine, endotoxin, migrating myoelectric complex.

токсемию и избыточный рост бактерий в тонкой кишке и эти эффекты могут быть связаны с усилением кишечных сокращений и усилением транзита для удаления бактерий и эндотоксинов [17]. Одним из перспективных прокинетиков является **тримебутин**. Его влияние на моторику ЖКТ, а также обезболивающие и противовоспалительные свойства обусловлены неспецифическим действием на все классы периферических опиатных рецепторов — μ , κ и δ .

Известно, что одной из функций периферических опиатных рецепторов является ингибирование освобождения провоспалительных нейропептидов в периферической ткани и снижение чувствительности нейронов, связанных с висцеральными афферентными С-волоконками. Эти факты объясняют анальгезирующий и противовоспалительный эффект опиоидов на периферии [1]. Так, значительное обезболивающее действие после подкожной инъекции нор-тримебутина было отмечено после интраперитонеального введения уксусной кислоты [16]. А локальное введение крысам тримебутина в толстую кишку, но не его системное введение снижало признаки воспаления при остром экспериментальном колите [4].

Данные относительно влияния тримебутина на моторику ЖКТ в послеоперационный период в условиях эндотоксемии в литературе отсутствуют. Однако имеются сведения о влиянии федотозина (периферического κ -опиатного агониста) на моторику кишечника. В двух экспериментальных моделях на крысах — после лапаротомии в сочетании с пальпацией слепой кишки и при перитоните, вызванном интраперитонеальным введением уксусной кислоты, — показано, что федотозин восстанавливает нормальную моторику [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния тримебутина на электрическую активность органов ЖКТ в послеоперационном периоде в условиях эндотоксемии.

Материал и методы исследования

Исследования выполнялись на 13 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, которые до экспериментов содержались на полноценном рационе из натуральных продуктов.

Животным во время лапаротомии были вживлены зонд в тощую кишку и электроды в стенку антральной части желудка, ДПК и тощей кишки (15 см дистальнее связки Трейтца). Интраоперационно в бедренную вену был введен раствор ЛПС *Escherichia coli serotype (E. coli) 055:B5* в дозе 200 мкг/кг. Исследования проводили ежедневно после операции: сначала регистрировали фоновую электрическую активность в течение часа, затем в зонд вводили либо физиологический раствор в объеме 0,2 мл (контрольная группа, $n=7$), либо тримебутин в дозе 2,86 мг/кг в объеме 0,2 мл (опытная группа, $n=6$) и продолжали регистрацию еще 2 ч. Препарат вводили в первые 3 сут после операции, в дальнейшем (4–8-е сутки) осуществляли динамическое наблюдение за изменением электрической активности органов ЖКТ. По окончании записей в 1-е и 2-е сутки внутрикишечно вводился глюкозо-солевой раствор в объеме 8 мл/400 г. Начиная с 3-х суток крыс переводили на обычное кормление. Свободный доступ к воде сохранялся на протяжении всего послеоперационного периода за исключением времени регистрации.

Записи электрической активности производились в узкой полосе частот (1–100 Гц). При анализе электромиограмм (ЭМГ) оценивали параметры, характеризующие координацию различных отделов ЖКТ:

- наличие (отсутствие) ММК;
- наличие (отсутствие) гигантских мигрирующих спайков (ГМС) и спастической активности;
- показатель антродуоденальной координации (выраженный в процентах). Данный показатель определяли как отношение времени спайковой активности в ДПК с модулированной частотой желудка, деленное на продолжительность фазы II в ДПК, умноженное на 100.

Численные параметры представляли как медиану и перцентили – Ме (25;75). В каждой изученной группе сравнивались фоновые значения на каждые сутки после операции со значениями, характерными для здоровых животных. Для выявления достоверности различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе на протяжении 3 сут после операции наблюдались значительное снижение показателя антродуоденальной координации и отсутствие фаз III ММК в ДПК и тощей

Таблица 1
Динамика изменений антродуоденальной координации (%) в контрольной группе и опытной группе (стимуляция тримебутином) в послеоперационный период

Сутки после операции	Группа	
	контрольная	опытная
1-е	3 (2; 5)*	4 (2; 5)*
2-е	7 (6; 8)*	11 (10; 13)*
3-и	8 (7; 9)*	17 (15; 18)
4-е	9 (8; 12)*	18 (17; 19)
6-е	12 (11; 14)*	18 (16; 19)
8-е	17 (16; 18)	18 (16; 19)

*Отличия от нормы статистически значимы ($p<0,05$).

Таблица 2
Динамика появления фазы III ММК в отделах тонкой кишки в контрольной группе и опытной группе (стимуляция тримебутином) в послеоперационный период

Группа	Отдел ЖКТ	Сутки после операции					
		1-е	2-е	3-и	4-е	6-е	8-е
Контрольная	ДПК	–	–	–	+/-	+	+
	Тощая кишка	–	–	–	+	+	+
Опытная	ДПК	–	–	+	+	+	+
	Тощая кишка	–	+	+	+	+	+

кишке (табл. 1 и 2). В 1-е сутки после операции в фоновых записях на ЭМГ всех исследуемых отделов ЖКТ обнаруживались единичные всплески пиковых потенциалов и отдельных пачек пиковых потенциалов слабой интенсивности (рис. 1 А).

Основной характерной особенностью на 2-е и 3-и сутки было появление на ЭМГ ДПК и тощей кишки пачек высокоамплитудных пиковых потенциалов, превышающих по амплитуде обычные пиковые потенциалы в 2–4 раза (рис. 1 Б, Г). Период длительности пачек пиковых потенциалов составлял 3,5–4 с, т. е. превышал период медленных волн в 1,5–2 раза. Отмеченный характер генерации пиковых потенциалов соответствовал спастической активности изучаемых отделов тонкой кишки. В основном высокоамплитудные пачки пиковых потенциалов возникали одновременно на ДПК и тощей кишке (рис. 1 В). Вместе с тем наблюдались и распространяющиеся высокоамплитудные пачки пиковых потенциалов – ГМС, количество которых в течение часа составляло от 2 до 4 (см. рис. 1 В). У одних животных такая активность занимала до 20% времени проводимой регистрации, у других такой режим регистрировался практически постоянно. На 3-и сутки на ЭМГ ДПК и тощей кишки количество эпизодов

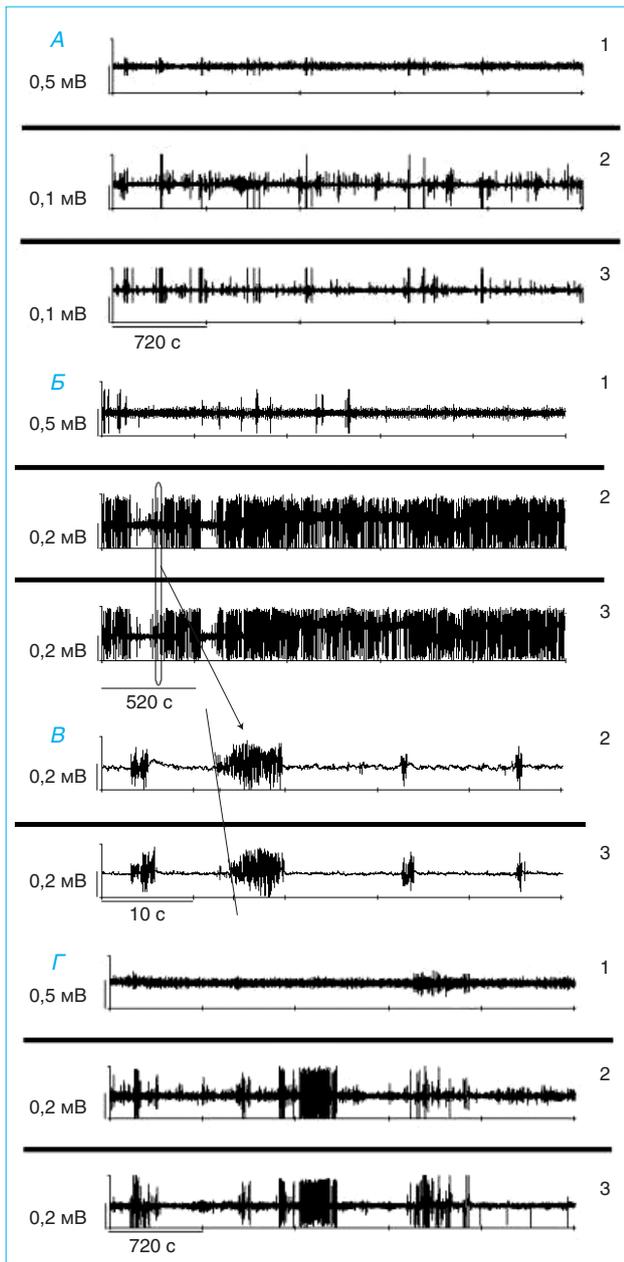


Рис. 1. Динамика электрической активности желудка (1), ДПК (2) и тощей кишки (3) в послеоперационный период. Контрольная группа.
 А — 1-е сутки после операции
 Б — 2-е сутки после операции
 В — фрагмент записи электрической активности ДПК (2) и тощей кишки (3) на 2-е сутки после операции, показывающий миграцию высокоамплитудных пиковых потенциалов от ДПК к тощей кишке и пачки пиковых потенциалов, возникающих одновременно на ДПК и тощей кишке.
 Г — 3-и сутки после операции

спастической активности и ГМС снижалось (см. рис. 1 Г). При введении физиологического раствора в тощую кишку в первые 3 сут на ЭМГ желудка, ДПК и тощей кишки не наблюдалось какой-либо выраженной реакции.

К 4-м суткам эпизоды спастической активности и ГМС практически исчезали, и в тонкой кишке

наблюдалось формирование ММК. В ДПК и тощей кишке присутствовали все фазы комплекса, однако их продолжительность и очередность были нарушены. При этом генерация фаз III в ДПК в отличие от тощей кишки оказалась нестабильной. Наблюдались лишь единичные распространяющиеся фазы III. Нормализация показателя антродуоденальной координации и ММК, распространяющегося от ДПК к тощей кишке, выявлялась лишь к 8-м суткам после операции (табл. 3).

В опытной группе введение тримебутина в течение 3 сут после операции кардинальным образом изменяло динамику электрической активности отделов ЖКТ (рис. 2 А, Б). В 1-е сутки введение препарата вызывало изменение организации спайковой активности в ДПК и тощей кишке: из хаотичных пиковых потенциалов, наблюдаемых в фоне, регистрировались распространяющиеся пачки пиковых потенциалов. Уже на 2-е сутки в фоновых записях наблюдалось появление фаз III ММК в тощей кишке (см. табл. 2). Эпизодов ГМС и спастической активности не отмечено. Введение тримебутина в эти сроки приводило к появлению фаз III в ДПК, а в тощей кишке увеличивалось их количество. На 3-и сутки в фоновых записях показатель антродуоденальной координации не отличался от нормальных значений (см. табл. 1). Появлялись единичные фазы III в ДПК, а в тощей кишке обнаруживались все фазы комплекса с нормальной последовательностью, но увеличенной продолжительностью (см. рис. 2 Б). Стимуляция тримебутином на 3-и сутки не влияла на количество фаз III в ДПК, в то время как в тощей кишке их количество увеличивалось. К 4-м суткам на ЭМГ ДПК и тощей кишки регистрировался распространяющийся ММК. Особо следует отметить, что в опытной группе в послеоперационный период во все сроки наблюдения не отмечалось эпизодов ГМС и спастической активности.

Результаты наших исследований показали, что в ранний послеоперационный период в условиях эндотоксемии имеют место значительные нарушения электрической активности ЖКТ, выражающиеся прежде всего в том, что на протяжении первых 3 сут после операции в ДПК и тощей кишке отсутствует регулярная ритмическая активность в виде фаз III ММК, распространение которых обеспечивает нормальную координированную деятельность тонкой кишки.

В динамике изменений электрической активности отчетливо выделяются стадии гипо- и гипермоторики тонкой кишки. В 1-е сутки после операции наблюдается значительное снижение электрической активности, что обусловлено в большей степени рефлекторным торможением моторики в ответ на хирургическое вмешательство. Стадия гипермоторики проявляется появлением как высокоамплитудной спастической актив-

Таблица 3

Эффективность применения тримебутина для коррекции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ после абдоминальных вмешательств в условиях эндотоксемии

Группа	Наличие (отсутствие)		Сроки нормализации, сутки после операции	
	ГМС	спастической активности	антродуоденальной координации	распространения ММК
Контрольная	+	+	8-е	8-е
Опытная	—	—	3-и	4-е

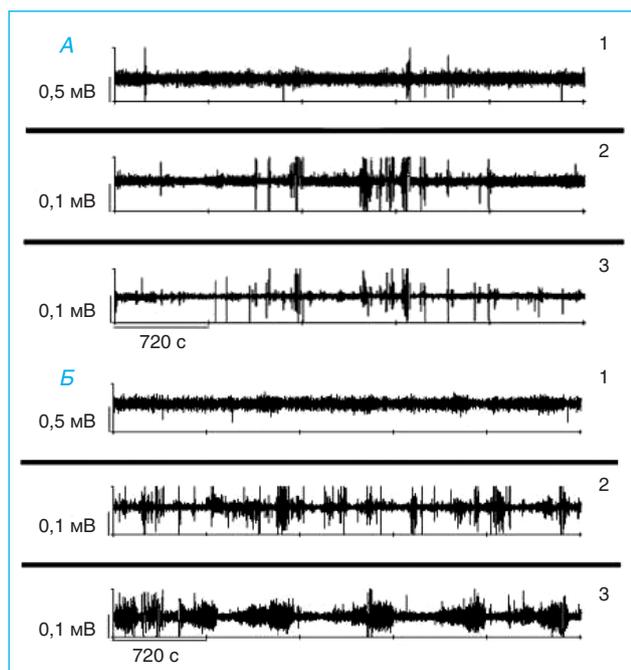


Рис. 2. Динамика электрической активности желудка (1), ДПК (2) и тощей кишки (3) в послеоперационный период. Опытная группа – стимуляция тримебутином. А – 1-е сутки; Б – 3-и сутки после операции

ности, так и ГМС. Известно, что ГМС являются электрофизиологическим аналогом гигантских мигрирующих сокращений [6]. В норме они присутствуют в терминальном отделе подвздошной и проксимальном отделе толстой кишки. В патологических условиях, например при воспалении, частота ГМС резко увеличивается, при этом они могут начинаться в ДПК и быстро распространяться вдоль всей тощей кишки в подвздошную [13]. Появление ГМС в верхних отделах ЖКТ – ДПК и начальном участке тощей кишки является, по данным литературы, маркером воспалительной реакции [14]. Кроме

того, ГМС также могут служить маркером абдоминальной боли [13].

В группе животных, которым в 1-е 3 сут после операции вводили тримебутин, ГМС и спастической активности не наблюдалось. Это может свидетельствовать о том, что воздействие на опиатные рецепторы приводит к снижению воспалительной реакции и боли. Действительно, патологическая импульсация во время оперативного вмешательства вызывает сенсibilизацию нейронов задних рогов спинного мозга [9]. Она проявляется длительной деполаризацией этих нейронов и снижением болевого порога. В исследовании F.J. Roman и соавт. *in vitro* на образцах спинного мозга крыс показано, что тримебутин подавлял высвобождение глутамата [12]. В этом отношении подавление высвобождения глутамата тримебутином представляет перспективу его использования как болеутоляющего агента.

Кроме того, установлено, что введение тримебутина в ранние сроки после операций оказывает выраженное прокинетическое действие и способствует более быстрому восстановлению координированной моторики, так как нормализует показатели антродуоденальной координации и распространения ММК.

Выводы

В ранний послеоперационный период в условиях эндотоксемии происходят значительные нарушения в генерации ММК с появлением патологических паттернов моторики в виде ГМС и спастической активности. Введение тримебутина в этих условиях является эффективным, что обусловлено отсутствием патологических паттернов моторики, ускорением нормализации антродуоденальной координации и быстрым восстановлением распространения ММК из ДПК в тощую кишку.

Список литературы

1. Карпов И.А., Овечкин А.М. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: боль в абдоминальной хирургии, эпидемиология и клиническое значение // Новости анестезиол. реаниматол.: информ. сб. – 2005. – № 4. – С. 1–14.
2. Anup R., Aparna V., Pulimood A., Balasubramanian K.A. Surgical stress and the small intestine: Role of oxygen free radicals // Surgery. – 1999. – Vol. 125. – P. 560–569.
3. Behm B., Stollman N. Postoperative ileus: etiologies and interventions // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 1, N 2. – P. 71–80.
4. Chevalier E., Pétoux F., Chovet M., Langlois A. Beneficial effect of trimebutine and N-monodesmethyl

- trimebutine on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats // *Life Sci.* 2004. – Vol. 76, N 3. – P.319–329.
5. *Cullen J.J., Ephgrave K.S., Caropreso D.K.* Gastrointestinal myoelectric activity during endotoxemia // *Am. J. Surg.* – 1996. – Vol. 171. – P. 596–599.
 6. *De Vos W.C.* Migrating spike complex in the small intestine of the fasting cat // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 265, N 4 (Pt 1). – P. 619–627.
 7. *Hellström P.M., al-Saffar A., Ljung T., Theodorsson E.* Endotoxin actions on myoelectric activity, transit, and neuropeptides in the gut. Role of nitric oxide // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42. – P. 1640–1651.
 8. *Kalff J.C., Schraut W.H., Simmons R.L., Bauer A.J.* Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 228. – P. 652–663.
 9. *King A.E., Thompson S.W., Urban L., Woolf C.J.* The responses recorded in vitro of deep dorsal horn neurons to direct and orthodromic stimulation in the young rat spinal cord // *Neuroscience.* – 1988. – Vol. 27. – P. 231–242.
 10. *Luckey A., Livingston E., Tache Y.* Mechanisms and treatment of postoperative ileus // *Arch. Surg.* – 2003. – Vol. 138. – P. 206–214.
 11. *Riviere P.J., Pascaud X., Chevalier E.* et al. Fedotozine reverses ileus induced by surgery or peritonitis: action at peripheral kappa-opioid receptors // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 104. – P. 724–731.
 12. *Roman F.J., Lanet S., Hamon J.* et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 289, N 3. – P. 1391–1397.
 13. *Sarna S.K.* Myoelectrical and contractile activities of gastrointestinal tract // *Schuster M.M., Crowell M.D., Koch K.L.* Schuster atlas of gastrointestinal motility in health and disease. – 2nd ed. – Hamilton–London: BC Decker Inc., 2002. – P. 1–18.
 14. *Sarna S.K.* Neuronal locus and cellular signaling for stimulation of ileal giant migrating and phasic contractions // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2003. – Vol. 284, N 5 (suppl.). – P. 789–797.
 15. *Schwarz N.T., Beer-Stolz D., Simmons R.L., Bauer A.J.* Pathogenesis of paralytic ileus: intestinal manipulation opens a transient pathway between the intestinal lumen and the leukocytic infiltrate of the jejunal muscularis // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 235. – P. 31–40.
 16. *Simmiger V., Mouchet P., Bonaz B.* Effect of nor-trimebutine on neuronal activation induced by a noxious stimulus or an acute colonic inflammation in the rat // *Life Sci.* – 2005. – Vol. 77, N 23. – P. 2927–2941.
 17. *Zhang S.C., Wang W., Ren W.Y.* et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial and endotoxin translocation in cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9, N 3. – P. 534–538.