

УДК 617-089:616-005.1-08

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ  
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ АГРЕССИИ**

**Власов А.П., Шибитов В.А., Начкина Э.И., Рыжкова О.А., Власов П.А., Хаирова О.А.**  
*ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru*

При острой хирургической патологии перитонеального генеза формируются выраженные нарушения в гуморальном компоненте системы гемостаза на организменном и локальном уровнях, проявляющиеся гиперкоагулемией и угнетением фибринолиза. Гемостатические расстройства сопряжены с изменениями в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной системе, что подтверждается выявленной корреляционной зависимостью ( $r = 0,79-0,95$ ). Применение превентивной антиоксидантной терапии предупреждает развитие существенных сдвигов в гуморальном компоненте системы гемостаза при хирургической агрессии благодаря возможности модулировать состояние одних из триггерных гемостазрегулирующих механизмов в лице липидного метаболизма.

**Ключевые слова:** перитонит, гемостаз, этоксидол

**POSSIBILITIES OF THE PREVENTION OF HAEMOSTATIC DISORDERS  
ADVANCE AT SURGICAL AGGRESSION**

**Vlasov A.P., Shibitov V.A., Nachkina E.I., Ryzhkova O.A., Vlasov P.A., Hairnova O.A.**  
*Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru*

At an acute surgical pathology of a peritoneal genesis the expressed disturbances in a humoral component of system of a hemostasis on general and the local levels shown hypercoagulaemia and fibrinolysis oppression are formed. Hemostatic disorders are interfaced to changes in system peroxidations of lipids and antioxidatic system that proves to be true the taped correlation dependence ( $r = 0,79-0,95$ ). Application of preventive antioxidatic therapy warns development of essential shifts in a humoral component of hemostasis system at surgical aggression thanks to possibility to modulate a condition of one of trigger of hemostasis regulation mechanisms in the name of a lipide metabolism.

**Keywords:** peritonitis, hemostasis, etoxidolum

Одной из наиболее сложных проблем ургентной хирургии и интенсивной терапии остается лечение гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости и их осложнений [5]. Летальность, с учётом увеличения числа больных с инфицированными формами панкреонекроза, прободением желудочно-кишечного тракта, травматическими повреждениями органов брюшной полости, перитонитом различной этиологии, не имеет четкой тенденции к снижению и колеблется, по данным последних лет, от 19 до 70% [1].

Любое деструктивное поражение органов брюшной полости по своей сути является абдоминальным инфекционным заболеванием, часто приводящим к развитию инкурабельного сепсиса и, в последующем, к фатальной полиорганной недостаточности. Синдром полиорганной дисфункции является основной причиной летальных исходов при критических состояниях, в том числе, при распространённом перитоните, а следовательно, определяет тяжесть течения данной патологии [2, 8].

Развитие органно-системных повреждений при сепсисе и септическом шоке, прежде всего, связано с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалитель-

ных медиаторов эндогенного происхождения, которые способствуют нарастанию активности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного компонентов системы гемостаза. Рост потребления ингибиторов свертывания сопровождается развитием ДВС-синдрома. Внутрисосудистое тромбообразование усугубляет нарушения микроциркуляции, а следовательно, и ишемическое повреждение клеток органов и тканей [3].

В последнее время появились также работы, свидетельствующие о важной роли окислительного стресса в генезе возникновения целого ряда синдромов и заболеваний, в том числе и острого перитонита [4, 6, 7]. Для окислительного стресса характерна неконтролируемая генерация активированных форм кислорода, которые способны повреждать целостность клеточных структур, что, наряду с нарушениями в системе гемостаза, вносит существенный вклад в прогрессирование патологического процесса [9].

Изучение роли изменений, происходящих в системе гемостаза, нарушений липидного метаболизма позволяет выявить ранние маркеры развития синдрома полиорганной недостаточности при острой хирургической патологии и разработать патогенетически оправданную терапию, в связи с чем целью работы явилось исследование

нарушений в гуморальном компоненте системы гемостаза на организменном и локальном уровнях при остром перитоните в сопряженности с дислипидными изменениями в ткани тонкой кишки; определение возможностей антиоксидантной терапии в предупреждении прогрессирования гемостатических расстройств при хирургической агрессии.

#### Материалы и методы исследования

В основу работы положены экспериментальные исследования на взрослых беспородных половеозрелых собаках ( $n = 40$ ) обоего пола массой от 7,5 до 13,7 кг, разделенных на две группы. Для воспроизведения синдрома эндогенной интоксикации животным контрольной группы моделировали острый перитонит. Под внутривенным тиопентал-натриевым наркозом (0,04 мг/кг массы) опытным животным в брюшную полость шприцем вводили 20-ю% каловую взвесь в объеме 0,5 мл/кг массы животного. Через сутки после операции выполняли лапаротомию, визуально оценивали возникшие патологические изменения в брюшной полости, производили ее санацию, забор крови, ткани тонкой кишки. В контрольные сроки (1, 3, 5 сутки) животным осуществляли забор венозной крови из бедренной и брыжеечной вен, ткани тонкой кишки. В послеоперационном периоде проводили инфузионную терапию (в/в введение 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного) и антибактериальную терапию (в/м инъекции раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг 2 раза в сутки). В опытной группе животным в комплексную терапию включали внутривенные введения раствора этоксидола (10 мг/кг). Для оценки состояния гемостаза применялись биохимические методики, позволяющие оценить как общую коагуляционную способность крови, так и отдельные звенья свертывающей системы крови в общем и локальном (брыжеечном) кровотоке: время спонтанного свертывания крови по R.G. Lee и P.D. White (1913), время рекальцификации плазмы – по Bergerhof и Roka (1954), протромбиновое время плазмы – по A.J. Quick (1966), тромбиновое время – по R.M. Biggs и R.G. Macfarlane (1962), уровень антитромбина III – по N.A. Hense и E.A. Loelge в модификации К.М. Бишевского (1963), фибринолитическую активность крови – по Н. Kowarzyk, L. Buluck (1954), естественный лизис кровяного сгустка по М.А. Котовщиковой и Б.И. Кузнику (1962), продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме по Nanniga Guest.

Уровень диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов в ткани тонкой кишки оценивали спектрофотометрическим методом при длине волны 232–233 нм (Ганстон Ф.Д., 1986); уровень спонтанного и индуцированного железом малонового диальдегида (МДА и Fe-МДА) – спектрофотометрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1988); активность супероксиддисмутазы (СОД) – в реакции с нитросиним тетразолием (Гуревич В.С. и др., 1990); активность фосфолипазы  $A_2$  – титрометрическим методом (Трофимов В.А., 1999). Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционную связь оценивали по критерию  $r$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Изучение гуморального компонента системы гемостаза показало, что после воспроизведения модели перитонита был отмечен значительный рост показателей коагуляционного потенциала общего и локального кровотока, а также уменьшение активности фибринолитической и антикоагулянтной систем крови на протяжении всего периода наблюдения.

Исследованиями показано, что время свертывания крови и рекальцификации плазмы достоверно снижалось относительно нормы на 14,0–15,0 и 12,8–19,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно на первые-третьи сутки после моделирования перитонита. Толерантность плазмы к гепарину, каолиновое время, протромбиновое время и уровень антитромбина III были достоверно ниже нормы на протяжении всего периода наблюдения. Тромбиновое время достоверно снижалось только на первые сутки эксперимента на 32,7% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с нормой. При этом имело место увеличение показателя фибриногена на 15,8–41,8% ( $p < 0,05$ ), продуктов деградации фибриногена и фибрина на 30,0–70,8% ( $p < 0,05$ ), зуглобулинового фибринолиза на 14,9–16,8% ( $p < 0,05$ ), гематокритной величины на 12,9–18,9% ( $p < 0,05$ ), вязкости крови на 25,8–65,1% ( $p < 0,05$ ) на первые-пятые сутки эксперимента по сравнению с исходными значениями. Спонтанный фибринолиз снижался по сравнению с нормой на 14,9–42,1% ( $p < 0,05$ ) (таблица). Во многом сходная динамика анализируемых показателей отмечалась при исследовании системы гемостаза локального кровотока (рис. 1).

Выявленные изменения в свертывающей системе являются одним из факторов, усугубляющих нарушения гемодинамики и микроциркуляции, результатом которых могут явиться тканевая гипоксия и нарушение энергетического метаболизма, влекущие за собой каскад патологических реакций, утяжеляющих течение основного заболевания и ведущих к развитию полиорганной недостаточности.

Одним из существенных факторов, определяющих патогенез полиорганных нарушений при острой хирургической патологии, выступает активизация процессов перекисного окисления липидов, фосфолипидных систем, а также снижение антиоксидантной защиты.

После моделирования патологического процесса в ткани тонкой кишки наблюдалось увеличение по сравнению с нормой уровня первичных и вторичных продуктов

перекисного окисления липидов: ДК – на 35,4–69,2% ( $p < 0,05$ ), ТК – на 41,9–60,3% ( $p < 0,05$ ), МДА – на 52,6–149,4% ( $p < 0,05$ ), Fe-МДА – на 36,7–128,0% ( $p < 0,05$ ), активности фосфолипазы  $A_2$  – на 49,0–93,7%

( $p < 0,05$ ), при снижении антиоксидантного потенциала, определяемого по уровню активности СОД, на 28,1–63,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно первым, третьим и пятым суткам динамического наблюдения.

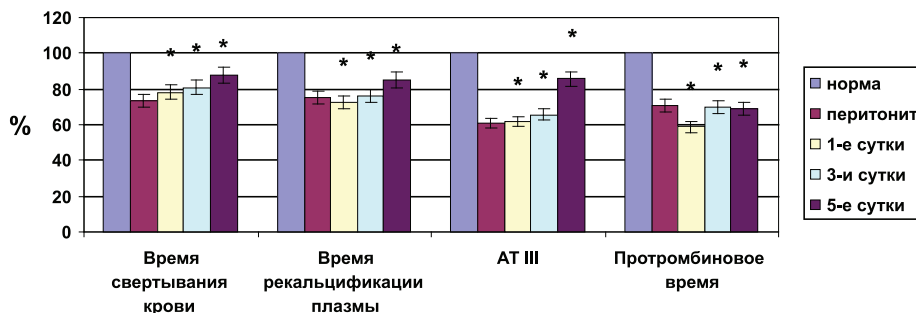


Рис. 1. Показатели системы свертывания крови локального кровотока при перитоните (\* – достоверность отличия показателей от нормы при  $p < 0,05$ )

Влияние этоксида на систему гемостаза общего кровотока при перитоните ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Исходные данные	Модель перитонита	Этапы послеоперационного наблюдения		
				1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Время свертывания, с	I	302,19 ± 4,28	248,25 ± 7,09*	256,89 ± 4,36*	260,05 ± 4,40*	285,59 ± 5,84
	II			297,56 ± 11,02#	314,38 ± 9,25#	342,15 ± 10,48##
Время рекальцификации, с	I	118,72 ± 6,27	100,03 ± 3,17*	95,88 ± 2,71*	103,56 ± 1,98*	113,08 ± 3,27
	II			130,05 ± 8,24#	158,69 ± 7,92##	203,96 ± 9,02##
Толерантность плазмы к гепарину, с	I	292,91 ± 4,35	264,17 ± 3,75*	263,81 ± 4,55*	257,38 ± 4,06*	271,79 ± 5,43*
	II			302,14 ± 7,36#	325,79 ± 7,54##	342,68 ± 6,65##
Каолиновое время, с	I	54,87 ± 1,13	43,86 ± 1,17*	41,38 ± 1,57*	43,84 ± 1,27*	48,11 ± 1,20*
	II			45,03 ± 0,76*	53,78 ± 1,31#	57,69 ± 1,02#
Протромбиновое время, с	I	25,74 ± 1,06	19,88 ± 1,34*	17,56 ± 0,94*	19,06 ± 0,89*	20,34 ± 0,87*
	II			20,17 ± 0,85##	26,03 ± 0,88#	27,93 ± 0,95#
Тромбиновое время, с	I	16,37 ± 0,89	14,67 ± 1,15	11,02 ± 0,79*	14,81 ± 0,89	16,36 ± 0,95
	II			13,62 ± 0,75#	16,09 ± 0,78	17,48 ± 0,84
Фибриноген, г/л	I	3,42 ± 0,08	4,17 ± 0,11*	4,21 ± 0,13*	4,85 ± 0,09*	3,96 ± 0,20*
	II			4,07 ± 0,31*	3,95 ± 0,27##	3,72 ± 0,15*
Антитромбин III, %	I	67,48 ± 0,87	52,24 ± 0,81*	57,05 ± 1,02*	57,72 ± 0,99*	64,88 ± 0,85*
	II			61,37 ± 0,69##	65,54 ± 0,45#	65,87 ± 0,45
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	I	169,58 ± 2,54	195,72 ± 2,41*	198,11 ± 3,15*	194,87 ± 6,32*	174,05 ± 3,78
	II			174,92 ± 6,82#	170,05 ± 10,98	159,18 ± 8,45
Спонтанный фибринолиз, %	I	20,78 ± 0,92	10,17 ± 0,76*	12,04 ± 0,57*	14,02 ± 0,93*	17,69 ± 0,88*
	II			16,35 ± 0,38##	18,87 ± 0,49#	24,53 ± 0,39##
ПДФ, г/л	I	7,29 ± 0,13	12,25 ± 0,27*	12,45 ± 0,19*	11,34 ± 0,37*	9,48 ± 0,22*
	II			10,07 ± 0,43##	8,91 ± 0,34##	7,99 ± 0,37#
Гематокритная величина, %	I	42,36 ± 1,16	50,19 ± 1,05*	50,38 ± 1,29*	48,46 ± 0,94*	47,81 ± 0,93*
	II			47,94 ± 1,16*	44,83 ± 0,98#	41,69 ± 1,04#
Вязкость крови, усл. ед.	I	3,87 ± 0,13	6,15 ± 0,17*	6,39 ± 0,20*	5,75 ± 0,09*	4,87 ± 0,10*
	II			5,26 ± 0,18##	4,78 ± 0,12##	4,02 ± 0,14#

Примечание: I – контрольная, II – опытная группа; \* – достоверность изменений по отношению к норме при  $p < 0,05$ ; # – достоверность изменений между контрольной и опытной группой.

Таким образом, на фоне выраженного интоксикационного синдрома отмечалось значительное увеличение интенсивности процессов перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы  $A_2$  при достоверном снижении активности антиоксидантного потенциала в ткани тонкой кишки. Наиболее выражены данные процессы были на первые сутки течения патологического процесса, что коррелировало с динамикой показателей системы гемостаза. Корреляционный анализ выявил достоверную зависимость прооксидантных изменений в ткани тонкой кишки и патологических изменений системы гемостаза ( $r = 0,79-0,95$ ).

Учитывая, что инфузионная терапия не ограничивает нарушения коагуляционного потенциала и фибринолитической активности крови, а также прогрессирование прооксидантных изменений в ткани тонкой кишки при хирургической агрессии, на следующем этапе работы нами проведена оценка изменения анализируемых показателей при включении в комплексную терапию препарата антиоксидантного типа действия этоксида.

Исследование влияния этоксида на систему гемостаза при эндотоксикозе пери-

тонеального генеза показало, что применение данного препарата определяет способность быстро корригировать расстройства системы свертывания крови в виде снижения коагуляционной активности и роста фибринолитической активности плазмы крови, как общего, так и локального кровотока (см. таблицу, рис. 2). Время свертывания крови и время рекальцификации плазмы в общем кровотоке было достоверно длиннее контроля. Под влиянием этоксида каолиновое время в общем кровотоке через 3 и 5 сутки после операции было длиннее контрольных данных соответственно на 22,7 и 19,9% ( $p < 0,05$ ). Содержание антитромбина III в крови на организменном уровне первые трое суток после операции было выше контрольного уровня соответственно на 7,6 и 13,5% ( $p < 0,05$ ). Толерантность плазмы к гепарину в общем кровотоке была достоверно выше контроля во все сроки наблюдения на 14,5–26,6% ( $p < 0,05$ ). Показатель спонтанного фибринолиза увеличивался по сравнению с контрольными данными на 35,8, 34,6 и 38,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно срокам наблюдения. Вязкость крови была достоверно меньше контроля на 16,9–17,7% ( $p < 0,05$ ).

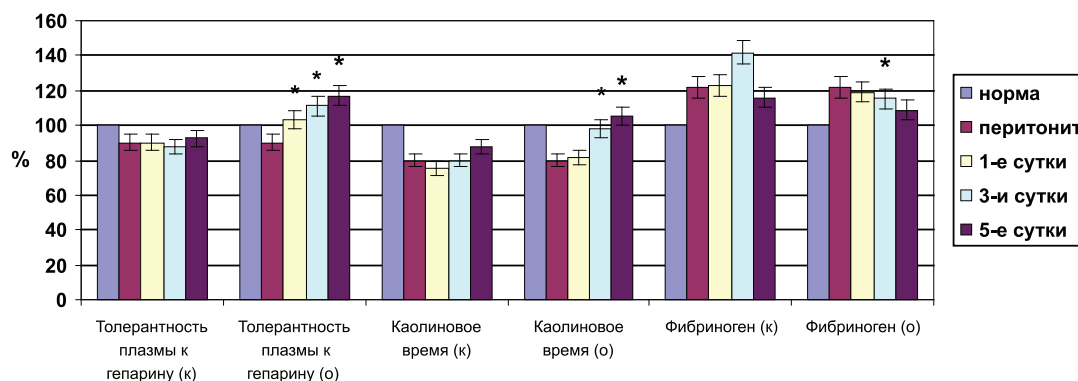


Рис. 2. Показатели системы свертывания крови общего кровотока при перитоните на фоне применения этоксида (\* – достоверность отличия показателей по отношению к контролю при  $p < 0,05$ ; к – данные контроля; о – данные опытной группы)

Выявлено, что на фоне использования этоксида отмечалось восстановление гемостатического потенциала свертывающей системы крови не только на организменном уровне, но и при исследовании локального кровотока (рис. 3).

Интерес представляет тот факт, что купирование нарушений системы гемостаза коррелировало со снижением прооксидантных изменений, фосфолипазной активности и ростом антиоксидантного потенциала в ткани тонкой кишки. Показано, что использование этоксида приводило к уменьшению содержания первичных и вторичных продуктов перекисного окис-

ления липидов, активности фосфолипазы  $A_2$  и увеличению супероксиддисмутазной активности на всех этапах эксперимента.

Таким образом, применение этоксида при перитоните позволило эффективно корригировать возникающие нарушения в системе свертывания крови на организменном и локальном уровнях, а также в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Перитонит сопровождается выраженными расстройствами системы гемостаза в виде повышения коагуляционной активности при снижении антикоагулянтного и фибринолитического потенциала плазмы крови на орга-



низменном и локальном уровнях, что отмечено в проведенном исследовании. Увеличение коагуляционного потенциала крови, снижение фибринолитической активности плазмы,

наблюдающиеся при данной патологии, приводят к нарушению микроциркуляции различных органов и способствуют дальнейшему прогрессированию заболевания.

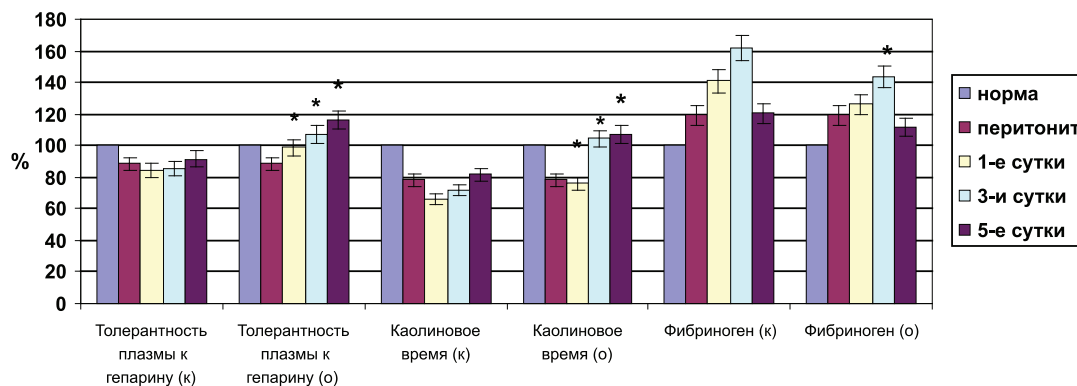


Рис. 3. Показатели системы свертывания крови локального кровотока при перитоните на фоне применения этоксида (\* – достоверность отличия показателей по отношению к контролю при  $p < 0,05$ ; к – данные контроля; о – данные опытной группы)

Гемостатические расстройства, как показали проведенные исследования, сопряжены с изменениями в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной системе, что подтверждается выявленной корреляционной зависимостью ( $r = 0,79-0,95$ ).

Традиционная терапия острого перитонита не предупреждает развитие нарушений в гуморальном компоненте системы гемостаза и прооксидантных изменений в ткани тонкой кишки. Использование нового препарата антиоксидантного типа действия этоксида в коррекции патологических изменений системы гемостаза и перекисного окисления липидов показало его высокую эффективность, что проявилось в восстановлении коагуляционно-литического потенциала плазмы крови на организменном и локальном уровнях. Вероятно, данное действие препарата определяется его возможностью нормализовывать нарушенное равновесие в системе прооксиданты-антиоксиданты.

### Выводы

1. Хирургическая агрессия при остром перитоните приводит к значительным нарушениям в гуморальном компоненте системы гемостаза в виде гиперкоагулемии, угнетения фибринолиза.

2. Применение превентивной антиоксидантной терапии предупреждает развитие существенных сдвигов в гуморальном компоненте системы гемостаза при хирургической агрессии. Указанный эффект определен способностью такого рода терапии модулировать состояние одних из триггерных гемостазрегулирующих механизмов в частности липидного метаболизма.

### Список литературы

1. Алексеев Д.В. Прогнозирование развития синдрома полиорганной недостаточности у больных с перитонитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2011. – 25 с.
2. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы // Вестн. интенсив. тер. – 1999. – №3. – С. 13–17.
3. Система гемостаза при лечении больных перитонитом с применением имозимазы / В.И. Марченко, Г.В. Бондырева, Л.Б. Корякина и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 5. – С. 132–134.
4. Пасечник И. Н. Механизмы повреждающего действия активированных форм кислорода на биологические структуры у больных в критических состояниях / И.Н. Пасечник // Вестн. интенсив. терапии. – 2001. – № 4. – С. 3–9.
5. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита / В.С. Савельев, В.А. Петухов [и др.] // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 17, № 14. – С. 881–890.
6. Скипетров В.П. Коагуляционно-литическая система тканей и тромбгеморрагический синдром в хирургии: монография / В.П. Скипетров, А.П. Власов, С.П. Гольшенков. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2011. – 192 с.
7. Bone R.S. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and not know about cytokine regulation // Crit. Care. Med. – 1996. – Vol. 24, № 1. – P. 163–172.
8. Histochemical and ultrastructural study of skeletal muscle in patients with sepsis and multiple organ failure syndrome (MOFS) / N.L. Diaz, H.J. Finol, S.H. Torres [et al.] // Histol. Histopathol. – 1998. – Vol. 13, № 1. – P. 121–128.
9. Gutteridge J.M. Free radical and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future / J.M. Gutteridge, B. Halliwell // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 899. – P. 136–147.

### Рецензенты:

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Смолькина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 09.12.2011.