

УДК 616.381-002

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ**Власов А.П., Зеленцов П.В., Власова Т.И., Шибитов В.А.,
Суворова Л.А., Тимошкин С.П.***ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru*

В работе на основе изучения в динамике уровня токсических продуктов, степени мембранодестабилизирующих явлений в плазме крови и лимфе определена роль основного воспалительного очага и функционального состояния печени в прогрессировании эндотоксикоза при различной тяжести острого перитонита. Исследования показали, что при остром перитоните после санации брюшной полости (хирургического лечения) уменьшение уровня токсических продуктов в плазме крови происходит быстрее, чем в лимфе, что обусловлено быстрым восстановлением функциональной активности печени благодаря регрессу мембранодестабилизирующих явлений в ее тканях при сохранении их значительного уровня в тканях брюшины и кишечника. При нарастании воспалительного процесса в брюшной полости (без хирургического лечения) отмечается прогрессирующее увеличение мембранодестабилизирующих явлений не только в тканях брюшины и кишечника, но и печени, что сопровождается повышением уровня токсических продуктов в плазме крови и лимфе.

Ключевые слова: перитонит, эндогенная интоксикация, перекисное окисление липидов

THE ADVANCE FACTORS OF ENDOGENIC INTOXICATION AT ACUTE PERITONITIS**Vlasov A.P., Zelentsov P.V., Vlasova T.I., Shibitov V.A., Suvorova L.A., Timoshkin S.P.***Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru*

On the basis of studying the dynamics of the level of toxic products, the degree membrane destabilizing phenomena in plasma and lymph is defined as the main focus of inflammation and liver function in the progression of endotoxemia with varying severity of acute peritonitis. Studies have shown that in acute peritonitis after readjustment of the abdomen (surgery) reduce the level of toxic products in the blood plasma is faster than in the lymph, due to the rapid recovery of the functional activity of the liver due to regress membrane destabilizing phenomena in its tissues while maintaining their significant levels in tissues peritoneum and intestines. With an increase in the inflammatory process in the abdomen (without surgery), there is a progressive increase membrane destabilizing phenomena not only in the tissues of the intestine and peritoneum, but also the liver, which is accompanied by increased levels of toxic products in the blood plasma and lymph.

Keywords: peritonitis, endogenous intoxication, lipid peroxidation

Эндогенная интоксикация является ведущим синдромом у 85% больных гнойно-септическими заболеваниями [4]. Одной из основных причин развития эндогенной интоксикации является перитонит. Актуальность гнойного воспаления брюшины перед современной хирургией обуславливает то, что оно является главенствующим осложнением многих заболеваний и встречается достаточно часто [1, 2, 5]. Кроме того, при остром перитоните сохраняется достаточно высокая летальность – 20–30%, которая в терминальной стадии заболевания достигает 50–70%, а при генерализации инфекции и развитии полиорганной недостаточности 75,8–100,0% [3, 6–8]. Поэтому особую значимость приобретает изучение факторов прогрессирования эндогенной интоксикации при остром перитоните с целью своевременного патогенетического влияния на них.

Цель работы. В эксперименте на основе изучения в динамике уровня токсических продуктов, степени мембранодестабилизирующих явлений в плазме крови и лимфе определить роль основного воспалительного очага и функционального состояния печени

в прогрессировании эндотоксикоза при различной тяжести острого перитонита.

Материалы и методы исследования

В основу работы положены экспериментальные исследования на взрослых беспородных собаках обоего пола, разделенных для решения поставленных задач на 2 группы. Первая группа ($n = 16$) – животным моделировали острый перитонит по способу А.П. Власова (1991) путем введения каловой взвеси в брюшную полость, через сутки проводили лапаротомию, оценивали выраженность воспалительного процесса в брюшной полости, количество экссудата, макроскопическое состояние кишечника и печени, забирали образцы ткани печени и кишечника. Брюшную полость санировали. Вторая группа ($n = 12$) – животным моделировали острый перитонит по той же методике, однако брюшную полость не санировали.

В контрольные сроки проводили забор крови и лимфы, биопсию тканей печени и кишечника, исследовали выраженность эндогенной интоксикации по содержанию ее маркеров в плазме крови и лимфе, активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), фосфолипазы A_2 и супероксиддисмутазы в плазме крови, лимфе, тканях печени и кишечника.

В послеоперационном периоде животным проводилась антибактериальная (внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела) и инфузионная (внутривенные

введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного) терапия.

Эксперименты поставлены под внутривенным наркозом с использованием тиопентал-натрия из расчета 0,04 г/кг массы тела животного. Научные изыскания проводились в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г.) и Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г.) и одобрены локальным этическим комитетом.

Уровень молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови и лимфы измеряли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 254 и 280 нм. Для характеристики физико-химических свойств альбумина оценивали эффективную и общую концентрацию альбумина (ЭКА и ОКА) в сыворотке крови флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд». Резерв связывания альбумина (РСА) определяли по формуле $РСА = ЭКА/ОКА$; индекс токсичности (ИТ) плазмы – по формуле $ИТ = ОКА/ЭКА - 1$ (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994).

Активность фосфолипазы A_2 оценивали по каталитической деятельности фермента потенциометрическим методом. Диеновые и триеновые конъюгаты в липидах определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 232 и 275 нм. Содержание малонового диальдегида выявляли в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Активность супероксиддисмутазы изучали в реакции с нитросиним тетразолием.

Полученные цифровые экспериментальные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, корреляци-

онная зависимость оценена с помощью критерия r . Вычисления и построение диаграмм, отражающих динамику изученных показателей, совершали с помощью программы Microsoft Excel XP. Применен текстовый процессор Microsoft Word XP.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальные исследования показали, что через сутки (первая группа) после введения в брюшную полость каловой взвеси у животных развивался острый перитонит. Животные были вялые, адинамичные, жадно пили воду, у некоторых животных отмечено возникновение рвоты или рвотных движений. Температура тела была субфебрильной. При лапаротомии в брюшной полости имелся мутный с хлопьями фибрина и неприятным запахом выпот, количество которого достигало $114,40 \pm 4,15$ мл. Петли кишок были увеличены в диаметре за счет содержания в них кишечного содержимого и газа, стенка тонкой кишки была инфильтрирована, с налетом фибрина. Паритетальная брюшина гиперемирована, инфильтрирована, с мелкоточечными кровоизлияниями.

В динамике развития патологического процесса отмечалось существенное увеличение в плазме крови содержания токсических продуктов как гидрофильной, так и гидрофобной природы (рис. 1).

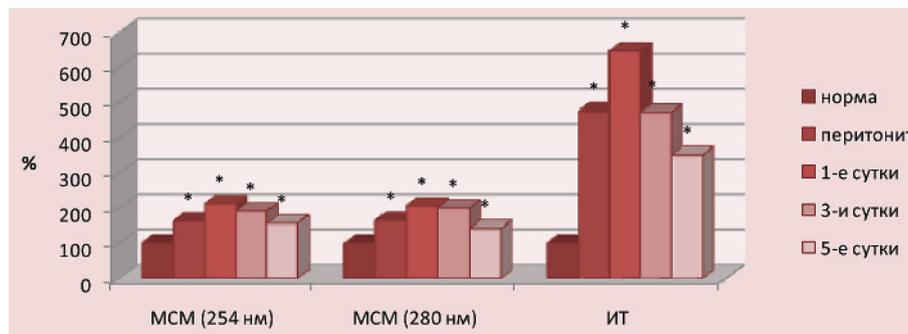


Рис. 1. Показатели эндогенной интоксикации плазмы крови общего кровотока при остром перитоните (значения нормы приняты за 100%).
Примечание: здесь и далее: * – достоверность отличия от нормы при $p < 0,001$

В лимфе содержание токсических продуктов также возрастало. Однако в отличие от данных плазмы крови, где после санации брюшной полости отмечается снижение выраженности эндогенной интоксикации, в лимфе в течение всего эксперимента их уровень сохранялся на высоких цифрах (рис. 2).

При исследовании скорости лимфотока было выявлено снижение значения данного показателя на всех этапах динами-

ческого наблюдения. Так, на первые сутки эксперимента он был ниже нормы на 27,3% ($p < 0,05$), на третьи – уже на 48,2% ($p < 0,05$), а на пятые – на 45,3% ($p < 0,05$).

В ходе проведения экспериментальных исследований при остром перитоните нами установлен факт интенсификации процессов перекисного окисления липидов и активации фосфолипазы A_2 в динамике патологического процесса в плазме крови и лимфе.

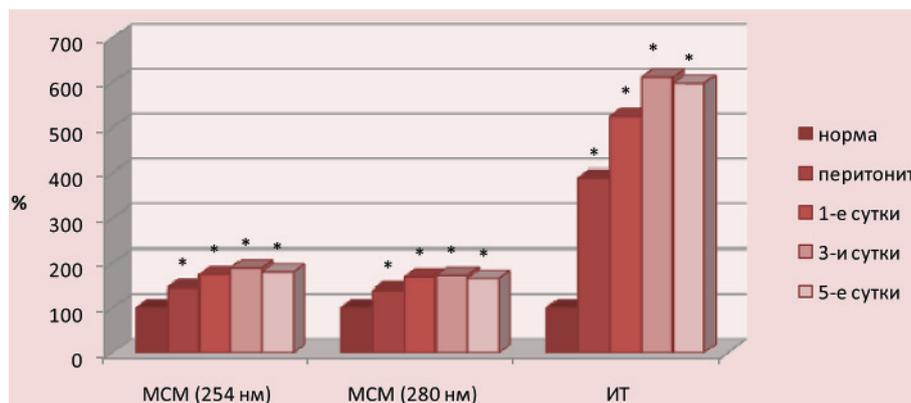


Рис. 2. Показатели эндогенной интоксикации лимфы при остром перитоните (значения нормы приняты за 100%)

В плазме крови содержание диеновых и триеновых конъюгатов увеличивалось соответственно на 65,9–125,3 и 52,5–102,5% ($p < 0,05$), а уровень ТБК-активных продуктов возрастал на 81,2–147,4% ($p < 0,05$). Активность фосфолипазы A_2 увеличивалась в 3,2–10,3 раза, а супероксиддисмутазы – уменьшалась на 49,8–68,8% ($p < 0,05$). Максимальных изменений изученные показатели достигали на первые сутки после развития заболевания, а затем снижались.

В лимфе содержание продуктов ПОЛ и активность фосфолипазы A_2 нарастали до третьих суток заболевания, к концу наблюдения данные показатели стабилизи-

ровались. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ превышал норму на 68,1–124,5% ($p < 0,05$), активность фосфолипазы A_2 возрастала на 215,2–714,3% ($p < 0,05$), активность супероксиддисмутазы снижалась на 24,5–49,3% ($p < 0,05$).

Изучение мембранодеструктивных процессов в тканях кишечника показало, что при остром перитоните содержание первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в тканях органа существенно возрастало и было на 51,36–149,24% ($p < 0,001$) выше нормы (рис. 3), а активность супероксиддисмутазы была на 28,12–64,23% ($p < 0,001$) ниже нормальных значений.

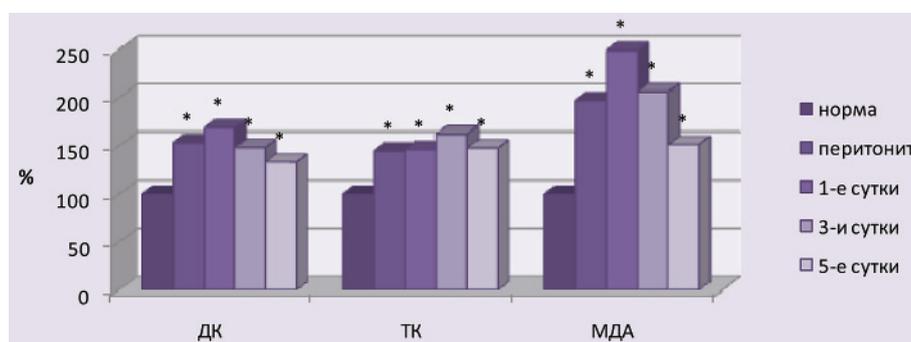


Рис. 3. Динамика молекулярных продуктов липоперекисления в ткани тонкой кишки при остром перитоните на фоне стандартной терапии (ДК – диеновые, ТК – триеновые конъюгаты; МДА – малоновый диальдегид)

В ткани печени также существенно возрастала интенсивность ПОЛ, о чём свидетельствовало увеличение уровней его первичных и вторичных продуктов на фоне снижения активности супероксиддисмутазы более чем в 2 раза. В тканевых структурах органа отмечалась интенсификация фосфолипазы A_2 . Отметим, что в ткани печени положительная динамика изученных показателей регистрировалась уже с пер-

вых суток после проведения хирургического лечения перитонита.

Корреляционный анализ выявил сопряженность эндогенной интоксикации с выраженностью мембранодестабилизирующих явлений в тканевых структурах кишечника и печени. Отметим, что наиболее высокие значения коэффициента корреляции были зафиксированы при анализе взаимосвязи мембранодеструктивных процессов в ки-

печени и содержания маркеров эндогенной интоксикации в лимфе, а также мембранодеструктивных процессов в печени и содержания маркеров эндогенной интоксикации в плазме крови.

Следует выделить, что восстановление гомеостатических констант в плазме крови при остром перитоните происходит быстрее, чем в лимфе, что обусловлено быстрым регрессом мембранодестабилизирующих явлений в тканях печени при сохранении их значительного уровня в тканях брюшины и кишечника.

В заключении данной серии экспериментов отметим, что в прогрессировании эндогенной интоксикации при остром перитоните важное значение имеют мембранодестабилизирующие явления не только в тканях брюшины и кишечника, но и печени. При остром перитоните после санации брюшной полости и уменьшения воспалительного процесса в ней происходит быстрое восстановление функциональной активности печени, что приводит к уменьшению уровня токсических продуктов в плазме крови при сохранении относительно высокого их уровня в лимфе.

Во второй группе, как указано выше, санация брюшной полости животным не проводилась, что способствовало прогрессивному течению заболевания с утяжелением клинической, макроскопической и биохимической симптоматики у подопытных животных.

Явления эндотоксикоза в данной группе исследования нарастали в течение всего периода наблюдения. Так, содержание молекул средней массы в плазме крови превышало норму на 125,3–412% ($p < 0,05$). Индекс токсичности возрастал относительно нормы от 658,7% ($p < 0,05$) на вторые сутки эксперимента до 974,3% ($p < 0,05$) – на конечном этапе наблюдения.

В лимфе содержание токсических продуктов также возрастало на всех сроках эксперимента, но прирост (темп) был ниже такового в плазме крови. При исследовании скорости лимфотока было выявлено прогрессивное снижение значения данного показателя на всех этапах динамического наблюдения на 34,4–59,2% ($p < 0,05$).

При прогрессировании перитонита регистрировалось динамическое увеличение интенсификации процессов перекисного окисления липидов и активации фосфолипазы A_2 в плазме крови и лимфе.

В плазме крови содержание диеновых и триеновых конъюгатов увеличивалось соответственно на 134,2–217,5 и 112,5–298,4%

($p < 0,05$), уровень ТБК-активных продуктов возрастал на 168,9–213,5% ($p < 0,05$). Активность фосфолипазы A_2 увеличивалась в 11,2–15,6 раза, а супероксиддисмутаза – уменьшалась на 72,3–84,1% ($p < 0,05$). Максимальных значений изученные показатели достигали на конечном этапе наблюдения.

В лимфе содержание продуктов ПОЛ и активность фосфолипазы A_2 нарастали в течение всего эксперимента. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ превышал норму на 148,3–226,4% ($p < 0,05$), активность фосфолипазы A_2 возрастала на 812,5–1121,5% ($p < 0,05$), активность супероксиддисмутаза снижалась на 52,4–76,3% ($p < 0,05$).

Изучение мембранодеструктивных процессов в тканях кишечника показало, что при остром перитоните содержание первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в тканях органа существенно возрастало и было на 154,3–235,7% ($p < 0,05$) выше нормы, а активность супероксиддисмутаза была ниже нормы на 56,3–78,4% ($p < 0,05$).

В ткани печени также прогрессивно возрастала интенсивность ПОЛ, о чем свидетельствовало увеличение уровней его первичных и вторичных продуктов на фоне снижения активности супероксиддисмутаза; отмечалось повышение фосфолипазной активности.

Отметим, что при прогрессировании острого перитонита при отсутствии хирургического лечения динамика содержания токсических продуктов в плазме крови и лимфе, а также в ткани кишечника и печени одинакова.

Таким образом, исследования показали, что при нарастании воспалительного процесса в брюшной полости отмечается прогрессирующее увеличение мембранодестабилизирующих явлений не только в тканях брюшины и кишечника, но и печени, что сопровождается повышением уровня токсических продуктов в плазме крови и лимфе.

Выводы

1. При остром перитоните после санации брюшной полости (хирургического лечения) уменьшение уровня токсических продуктов в плазме крови происходит быстрее, чем в лимфе, что во многом обусловлено быстрым восстановлением функциональной активности печени благодаря регрессу мембранодестабилизирующих явлений в тканях органа при сохранении их значительного уровня в тканях брюшины и кишечника.

2. При нарастании воспалительного процесса в брюшной полости (без хирургического лечения) отмечается прогрессирующее увеличение мембранодестабилизирующих явлений не только в тканях брюшины и кишечника, но и печени, что сопровождается повышением уровня токсических продуктов в плазме крови и лимфе.

Список литературы

1. Брискин Б.С., Яровая Г.А., Савченко З.И. Иммунные и ферментные нарушения у больных с острым панкреатитом // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2001. – № 7. – С. 21–24.
2. Глушко В.А. Неотложные хирургические вмешательства при нагноившихся постнекротических кистах поджелудочной железы // Материалы III конгресса Ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова. – М., 15–17 октября 2001 г. – С. 126–127.
3. Кифус Ф.В., Пахомова Г.В., Береснева Э.А., Дубров Э.Я. Выбор лечебной тактики при забрюшинных флегмонах на основании клинико-экспериментальных исследований // Материалы III конгресса Ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова. – М., 15–17 октября 2001 г. – С. 42–43.
4. Купцова М.Ф., Васильков В.Г., Бегунов В.А., Чернова Т.В. Интенсивная терапия гнойно-септических заболеваний // Материалы четвертого Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. – М., 1994. – С. 203–204.
5. Малярчук В.И., Корольков А.Ю., Иванов В.А. Малоинвазивные вмешательства при осложненном панкреонекрозе // Материалы III конгресса Ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова. – М., 15–17 октября 2001 г. – С. 85–86.
6. Batalik B., Mydlo J. Peroperative peritoneal lavage and intra-abdominal instillation of antibiotics in an experiment // Rozhl. Chir. – 1991, mar. – Vol. 70. – № 5. – P. 300–303.
7. Cuesta M.A., Doblaz M., Castaneda L. Sequential abdominal Reexplorations with Zipper Technique // World. J. Surg. – 1991. – Vol. 15. – P. 74–80.
8. Wahl W., Minkus A., Junginger T. Prognostisch relevante Faktoren bei der intraabdominalen Infektion // Langenbecks. Arch. Chir. – 1992. – Bd. 377 (4). – P. 237–243.

References

1. Briskin B.S., Jarovaja G.A., Savchenko Z.I. *Immunnye i fermentnye narusheniya u bol'nyh s ostrym pankreatitom* // *Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2001. no. 7. pp. 21–24.
2. Glushko V.A. *Neotlozhnye hirurgicheskie vmeshatel'stva pri nagnoivshijsja postnekroticheskikh kistah podzheleduchoj zhelezy* // *Materialy III kongressa Assotsiacii hirurov imeni N.I. Pirogova*. Moskva, 15–17 oktjabrja 2001 g. pp. 126–127.
3. Kifus F.V., Pahomova G.V., Beresneva Je.A., Dubrov Je.Ja. *Iybor lechebnoj taktiki pri zabrjushinnyh flegmonah na osnovanii kliniko-jeksperimental'nyh issledovanij* // *Materialy III kongressa Assotsiacii hirurov imeni N.I. Pirogova*. Moskva, 15–17 oktjabrja 2001 g. pp. 42–43.
4. Kupcova M.F., Vasil'kov V.G., Begunov V.A., Chernova T.V. *Intensivnaja terapija gnojno-septicheskikh zabolevanij* // *Materialy chetvertogo Vserossijskogo s#ezda anesteziologov i reanimatologov*. Moskva. 1994. pp. 203–204.
5. Maljarchuk V.I., Korol'kov A.Ju., Ivanov V.A. *Maloinvazivnye vmeshatel'stva pri oslozhnennom pankreonekroze* // *Materialy III kongressa Assotsiacii hirurov imeni N.I. Pirogova*. – Moskva, 15–17 oktjabrja 2001 g. pp. 85–86.
6. Batalik B., Mydlo J. Peroperative peritoneal lavage and intra-abdominal instillation of antibiotics in an experiment // *Rozhl. Chir.* 1991, mar. Vol. 70. no. 5. pp. 300–303.
7. Cuesta M.A., Doblaz M., Castaneda L. Sequential abdominal Reexplorations with Zipper Technique // *World. J. Surg.* 1991. Vol. 15. pp. 74–80.
8. Wahl W., Minkus A., Junginger T. Prognostisch relevante Faktoren bei der intraabdominalen Infektion // *Langenbecks. Arch. Chir.* 1992. Bd. 377 (4). pp. 237–243.

Рецензенты:

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

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

Работа поступила в редакцию 25.01.2013.