

УДК 616-092.9

## СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ И ПЕРИТОНИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>Урядов С.Е., <sup>1</sup>Степанян А.Т., <sup>2</sup>Стекольников Н.Ю., <sup>2</sup>Однокозова Ю.С.

<sup>1</sup>НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ» Саратовский филиал», Саратов;

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения России», Саратов, e-mail: [nimph2008@yandex.ru](mailto:nimph2008@yandex.ru)

Проблема своевременной диагностики послеоперационных осложнений остается одной из актуальных в экстренной хирургии. Для решений этой задачи активно идет поиск оптимальных алгоритмов диагностических мероприятий или лабораторных маркеров. В последние годы в качестве ведущего патогенетического механизма, обуславливающего возникновение абдоминального сепсиса, отводится синдрому кишечной недостаточности и последствиям эндотоксиновой агрессии. В работе представлены экспериментальные данные о динамике содержания уровня ЛПС в зависимости от типа послеоперационного осложнения и течения послеоперационного периода. Показано, что распространенный перитонит с самого начала характеризуется высоким уровнем ЛПС, в то время как при длительном послеоперационном парезе 3 стадия синдрома кишечной недостаточности развивается к исходу третьих суток. Кроме того, резкое увеличение уровня ЛПС может служить диагностическим моментом в развитии послеоперационного перитонита. Выводы. Определение уровня динамики ЛПС в послеоперационном периоде может служить эффективным методом ранней диагностики послеоперационного перитонита.

**Ключевые слова:** синдром кишечной недостаточности, эндотоксин, послеоперационные осложнения

## COMPARATIVE ASPECTS OF PATHOGENESIS OF INTESTINAL INSUFFICIENCY SYNDROME IN ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION AND PERITONITIS IN EXPERIMENT

<sup>1</sup>Uryadov S.E., <sup>1</sup>Stepanyan A.T., <sup>2</sup>Stekolnikov N.YU., <sup>2</sup>Odnokozova YU.S.

<sup>1</sup>Samara Medical Institute «REAVIZ» Saratov branch, Saratov;

<sup>2</sup>Saratov State Medical University V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: [nimph2008@yandex.ru](mailto:nimph2008@yandex.ru)

The problem of timely diagnosis of postoperative complications is one of the important in urgent surgery. To solve this problem is to actively search for optimal algorithms diagnostic procedures or laboratory markers. In recent years, as the leading pathogenetic mechanism, causing occurrence of abdominal sepsis syndrome assigned intestinal failure and the consequences of endotoxin aggression. The paper presents experimental given the dynamics of the content level of LPS depending on the type of postoperative complications and postoperative course. Shown that peritonitis from the outset characterized by high levels of LPS, whereas with prolonged postoperative paresis 3 stage intestinal insufficiency syndrome developed by the end of the third day. In addition, the sharp increase in the LPS may serve as a diagnostic factor in the development of postoperative peritonitis. Conclusions. Determining the level of the dynamics of LPS in the postoperative period can be an effective method of early diagnosis of postoperative peritonitis.

**Keywords:** intestinal insufficiency syndrome, endotoxin, postoperative complications

Осложненное течение послеоперационного периода в лечении ургентной абдоминальной патологии продолжает оставаться одной из нерешенных проблем экстренной хирургии [7, 9, 11, 13, 14]. Своевременная диагностика послеоперационного перитонита, ранней спаечной непроходимости чрезвычайно затрудняется ввиду наличия исходного пареза кишечника, а также тяжести состояния больного в послеоперационном периоде. Принятие решения о релапаротомии является для хирурга всегда тяжелым. С одной стороны, при отсутствии положительной динамики в состоянии больного продолжение консервативных мероприятий может привести к запаздыванию операции, естественным образом сказывающегося на исходе заболевания [3]. С другой стороны, «напрасная» релапаротомия на фоне затянувшегося пареза также не-

гативно отразится на состоянии больного. Разработка оптимальной тактики ранней диагностики послеоперационных осложнений является актуальной задачей в работе многих клиник [4, 5, 10, 12]. В настоящее время большинство исследователей придерживаются комплексного подхода в решении данной задачи, при этом на первый план выходит активное применение инструментальных методов в диагностике осложнений хирургических вмешательств в первую очередь ультразвуковому исследованию, а также диагностической лапароскопии. Последняя, по мнению ряда исследователей, помимо максимальной диагностической ценности может носить и лечебный характер [1]. Однако существует группа больных, в первую очередь, пострадавших с сочетанной травмой, пожилых больных с тяжелой сопутствующей патологией, у которых

применение инвазивных вмешательств становится проблематичным ввиду ограниченной транспортабельности в раннем послеоперационном периоде, а также осложнениями, возникающими при проведении повторной искусственной вентиляции легких. Поэтому идет активный поиск лабораторных маркеров, позволяющих проводить раннюю диагностику осложненного течения послеоперационного периода, выявлять больных, требующих активной диагностической работы. Среди таких показателей активно изучается эффективность как тривиальных, так и новых маркеров [3, 8]. При этом необходимо отметить, что тяжесть состояния больного перитонитом и кишечной непроходимостью в первую очередь определяется проявлениями синдрома кишечной недостаточности (СКН). Именно развитие СКН может явиться пусковым моментом возникновения тяжелого абдоминального сепсиса, а ключевым моментом, запускающим системный воспалительный ответ, является эндотоксиновая агрессия [2]. Успешно выполненная операция в максимально короткие сроки ведет к снижению критического уровня эндотоксемии [6]. Закономерным вопросом является изучение динамики уровня эндотоксина при неблагоприятном течении послеоперационного периода.

**Целью исследования** явилась экспериментальная оценка динамики уровня бактериальных липополисахаридов (LPS) как ведущего фактора в запуске каскада системного воспаления при абдоминальном сепсисе в зависимости от типа неблагоприятного течения послеоперационного периода.

#### **Материалы и методы исследования**

Для изучения динамики содержания LPS нами произведено экспериментальное моделирование неблагоприятного течения послеоперационного периода у лабораторных животных – белых крысах массой 200–250 г. Сформированы группы экспериментальных животных: три основные группы и группа контроля. 1-ю группу составили 20 животных, у которых моделировали развитие продолженного послеоперационного перитонита. В ходе лапаротомии наносили рану с повреждением всех слоев стенки толстой кишки в противобрыжеечном крае длиной 0,4–0,6 см.

Крысам второй группы (20 животных) осуществляли локальную мобилизацию участка подвздошной кишки до визуальных проявлений ишемии. Таким образом, воспроизводили развитие перфоративного перитонита, по аналогии с ранней несостоятельностью кишечных швов или прогрессирующим нарушением мезентериального кровообращения при устранении странгуляции.

Животным 3-й группы (20 крыс) осуществляли сшивание противобрыжеечного края сигмовидной кишки с формированием «шпоры». Таким образом, моделировалась низкая толстокишечная непроходимость как сравнительная экспериментальная модель длительного послеоперационного пареза.

Животным 4-й – контрольной группы (30 крыс) – наносили травму, аналогичную травме первой группы, при этом рана (1–1,5 см) тут же ушивалась узловыми швами. В данной группе существовала возможность как благоприятного, так и неблагоприятного исходов.

Животное помещалось в индивидуальную клетку с обеспечением достаточного количества питьевой воды и корма.

Определение уровня липополисахаридов проводили с помощью LAL-теста (хромогенный тест) набора реактивов (НП302) Nuncult Biotech, Голландия. Уровень LPS оценивали ежедневно в течение 3 суток путем взятия крови из подкожных вен иглой 23 G, на 3 сутки кровь забирали под наркозом из аорты при релапаротомии с последующим выведением животных из эксперимента путем декапитации. Эксперимент проводили в соответствии с международными принципами Хельсинкской декларации 2000 года о гуманном отношении к животным и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977).

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Динамика уровня LPS в первой группе животных представлена в таблице.

Из данных таблицы отчетливо видно, что распространенный перитонит (1-я группа) характеризуется крайне быстрым повышением уровня эндотоксина с развитием абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности, что ведет к гибели 12% животных к началу вторых суток заболевания и 40% к исходу вторых суток. При этом уровень эндотоксина прогрессивно увеличивается с увеличением летальности. При вскрытии и релапаротомии у всех особей группы отмечали картину разлитого калового перитонита как на вторые так и на третьи сутки заболевания.

Во второй группе животных, где происходило прогрессивное нарушение кровоснабжения участка кишки с дальнейшим некрозом и перфорацией к исходу первых суток отмечается нарастание уровня эндотоксина, при этом на вторые сутки отмечается практически двукратное увеличение содержания эндотоксина по отношению к предыдущим данным. К исходу 3 суток отмечали гибель 32% животных, а уровень LPS не отличается от показателей 1 группы. При этом при вскрытии и релапаротомии отмечали некроз мобилизованного участка с перфорацией и разлитым каловым перитонитом у 100% животных.

В 3-й исследуемой группе, мы также видим нарастание уровня LPS с течением времени, однако значения показателя достоверно ниже группы животных с перитонитом. При этом при релапаротомии на 3 сутки явлений гнойного перитонита не отмечено, имели место тотальная дилатация кишечника и серозный перитонеальный выпот, т.е. развитие СКН 2–3 стадии.

Динамика уровня эндотоксина в группах животных

Группа животных, численность, n		Срок заболевания – сутки, % – выживаемости, концентрация эндотоксина Ед/мл,		
		1	2	3
1-я группа – распространенный перитонит, (n = 20)		100 1,7 ± 0,64*	88 1,8 ± 0,44*	60 2,2 ± 0,54*
2-я группа – продолженный некроз кишки, (n = 20)		100 0,74 ± 0,08	100 1,68 ± 0,43**	68 2,2 ± 0,44*
3-я группа – моделирование длительного тотального пареза		100 0,5 ± 0,21	100 0,8 ± 0,17	100 1,25 ± 0,34**
4-я группа	осложненное течение (n = 9)	100 0,68 ± 0,16	100 0,9 ± 0,39	84 1,7 ± 0,4
	неосложненное течение (n = 21)	100 0,78 ± 0,04	100 0,68 ± 0,12	0,47 ± 0,18**
нормальные значения		0,21 ± 0,073		

Примечания:

\* – (p < 0,05) различия достоверно выше соответствующих показателей 3-й группы

\*\* – (p < 0,05) различия достоверны с показателями предыдущих суток.

Представляют интерес результаты исследования в 4 группе, в которой по окончании эксперимента выделены две категории животных в зависимости от течения послеоперационного периода. Так в 9 случаях при релапаротомии нами выявлено наличие какого-либо осложнения. В 4 случаях выявлена локальная несостоятельность одного из узловых швов кишки с формированием абсцесса, в 5 случае имел место распространенный перитонит на фоне несостоятельности швов, при этом концентрация LPS к исходу третьих суток отмечена на уровне 1 группы. У 21 животного швы состоятельны, лабораторно отмечается снижение уровня эндотоксина.

Полученные результаты выглядят, с одной стороны, вполне закономерно, естественно, что при распространенном перитоните уровень интоксикации и скорость её нарастания будут выше, чем при постепенном развитии кишечной непроходимости. Эксперимент нативен, в клинике подобные больные получают антибактериальную терапию, дезинтоксикационную терапию и экстракорпоральные методы детоксикации, тем самым создавая диагностические проблемы в случаях неблагоприятного течения послеоперационного периода. С другой стороны, ряд полученных результатов представляет определенный интерес. Во-первых, четко определить момент наступления перфорации кишки во второй группе и несостоятельности в 4 группе животных с учетом выбранной модели не представляется возможным, однако практически двукратное нарастание уровня эндотоксина за сутки косвенно указывает на момент перфорации. Во-вторых, это достоверные различия уровня LPS в группе распространенного пери-

тонита и непроходимости. Данный факт, с учетом исходных здоровых животных, говорит о достаточно мощном антиэндотоксиновом барьере в организме – кишечная стенка, лимфатические узлы, наконец, РЭС печени. Лишь прогрессирующее усугубление СКН ведет к прорыву барьера, в то время как при распространенном перитоните практически сразу отмечается критический уровень эндотоксина. Быстрое многократное увеличение содержания LPS в послеоперационном периоде по отношению к предыдущим суткам может явиться одним из критериев наступления «катастрофы» в животе и будет требовать активных лечебно-диагностических мероприятий у такого больного. Кроме того, экспериментально показано «рубежное» значение продолжительности пареза кишечника более 3 суток, по истечении которых развивается СКН, по тяжести сопоставимый с проявлениями распространенного перитонита. В данном случае уровень эндотоксина может служить одним из основных показателей эффективности лечения, и даже при отсутствии перитонита и механической непроходимости проведение релапаротомии и декомпрессии кишечника можно считать патогенетически обоснованным мероприятием. Этот же факт можно рассматривать в другом патогенетическом аспекте. Более широкое применение энтеросорбции с возможным расширением показаний к дренированию тонкой кишки, в том числе с применением эндоскопических методик, может явиться эффективным мероприятием в профилактике тяжелого СКН в послеоперационном периоде, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Таким образом, введение оценки динамики уровня эндотоксина в комплексном

обследовании больных в раннем послеоперационном периоде может стать не только эффективным методом контроля эффективности лечения, но и иметь значение в своевременной диагностике послеоперационных осложнений.

### Список литературы

1. Бояринцев Н.И., Николаев Е.В., Ташкинов Н.В. и др. // Повторные операции в экстренной и плановой абдоминальной хирургии // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – №1. – С. 18–21.
2. Ерюхин И.А. Хирургические инфекции: руководство / И.А. Ерюхин; под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. – СПб: Питер, 2003. – 864 с.
3. Ефименко Н.А. Послеоперационный перитонит: диагностика и лечение // Автореф. дис. докт.мед.наук. – Москва, 1995. – 24 с.
4. Жариков А.Н., Лубянский В.Г., Кобзев И.В., Кандаев А.В. Компьютерная экспертная система определения прогноза течения послеоперационного перитонита и выбора метода хирургического лечения // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – №3 – С. 49–54.
5. Мехтиев Н.М., Тимербулатов М.В., Мананов Р.А. Лечебная тактика при послеоперационном перитоните // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т.8, № 6 – С. 86–88.
6. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. и др. Синдром кишечной недостаточности в urgentной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению // Трудный пациент. – 2005. – №4. – С. 12–18.
7. Томнок Н.Д., Рябков И.А., Давыдова Е.Н. Структура послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии и ранние повторные операции // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 2 – С. 32–34.
8. Топчиев М.А., Паршин Д.С. Диагностический биомаркер послеоперационного перитонита // Вестник ТГУ. – 2013. – Т.18, №1. – С. 294–295.
9. Фаллер А.П., Шуркалин Б.К., Горский В.А. и др. Интраабдоминальные инфекционные осложнения в неотложной хирургии // Инфекции в хирургии. – 2009. – Т.7, № 2 – С. 36–40.
10. Шаповальянц С.Г., Линденберг А.А., Таймаскина М.Т., Житарова И.В., Акименко А.М. Алгоритм ранней диагностики послеоперационного перитонита у больных с неотложными заболеваниями органов брюшной полости // Вестник последипломного медицинского образования. – 2006. – №2 – С. 59–64.
11. Bauer A.J., Boeckxstaens G.E. Mechanisms of postoperative ileus // Neurogastroenterol Motil 2004; 16: 54–60.
12. Hutchins R.R., Gunning M.P., Lucas D.N., Allen-Mersh T.G., Soni N.C. Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery // World J Surg. 2004 Feb; 28 (2):137–41. 8.
13. Senagore A.J. Pathogenesis and clinical and economic consequences of postoperative ileus // Clin Exp Gastroenterol. 2010; 3: 87–89.
14. Teloken P.E., Spilsbury K., Levitt M. et al. Outcomes in patients undergoing urgent colorectal surgery // ANZ J Surg. 2014 Apr 3. doi: 10.1111/ans.12580.

### References

1. Bojarincev N.I. Nikolaev E.V., Tashkinov N.V. i dr. // Povtornye operacii v jekstrennoj i planovoj abdominal'noj hirurgii // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2005. no. 1. pp.18–21.
2. Erjuhin I.A. Hirurgicheskie infekcii: rukovodstvo / I.A. Erjuhin; pod red. I.A. Erjuhina, B.R. Gel'fanda, S. A. Shljapnikova. – SPb: Piter, 2003. 864 p.
3. Efimenko N.A. Posleoperacionnyj peritonit: diagnostika i lechenie // Avtoref. dis. dokt.med.nauk. Moskva, 1995. 24 p.
4. Zharikov A.N., Lubjanskij V.G., Kobzev I.V., Kandaev A.V. Komp'juternaja jekspertnaja sistema opredelenija prognoza techenija posleoperacionnogo peritonita i vybora metoda hirurgicheskogo lechenija // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. – 2014. no. 3 pp. 49–54.
5. Mehtiev N.M., Timerbulatov M.V., Mananov R.A. Lechebnaja taktika pri posleoperacionnom peritonite // Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2013. T.8, no. 6. pp. 86–88.
6. Savel'ev V.S., Petuhov V.A., Karalkin A.V. i dr. Sindrom kischechnoj nedostatochnosti v urgentnoj abdominal'noj hirurgii: novye metodicheskie podhody k lecheniju // Trudnyj pacient. 2005. no. 4. pp. 12–18.
7. Tomnjuk N.D., Rjabkov I.A., Davydova E.N. Struktura posleoperacionnyh oslozhnenij v abdominal'noj hirurgii i ranne povtornye operacii // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. 2008. no. 2. pp. 32–34.
8. Topchiev M.A., Parshin D.S. Diagnosticheskij biomarker posleoperacionnogo peritonita // Vestnik TGU. 2013. T.18. no. 1. pp. 294–295.
9. Faller A.P., Shurkalin B.K., Gorskij V.A. i dr. Intraabdominal'nye infekcionnye oslozhnenija v neotlozhnoj hirurgii // Infekcii v hirurgii. 2009. T.7. no. 2. pp. 36–40.
10. Shapoval'janc S.G., Lindenberg A.A., Tajmaskina M.T., Zhitareva I.V., Akimenko A.M. Algoritm rannej diagnostiki posleoperacionnogo peritonita u bol'nyh s neotlozhnymi zabol'evanijami organov brjushnoj polosti // Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovanija. 2006. no. 2. pp. 59–64.
11. Bauer A.J., Boeckxstaens G.E. Mechanisms of postoperative ileus // Neurogastroenterol Motil 2004; 16: 54–60.
12. Hutchins R.R., Gunning M.P., Lucas D.N., Allen-Mersh T.G., Soni N.C. Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery // World J Surg. 2004 Feb; 28 (2):137–41. 8.
13. Senagore A.J. Pathogenesis and clinical and economic consequences of postoperative ileus // Clin Exp Gastroenterol. 2010; 3: 87–89.
14. Teloken P.E., Spilsbury K., Levitt M. et al. Outcomes in patients undergoing urgent colorectal surgery // ANZ J Surg. 2014 Apr 3. doi: 10.1111/ans.12580.

### Рецензенты:

Фёдоров В.Э., д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Громов М.С., д.м.н., профессор, генеральный директор ООО «Частная клиника № 1», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.