

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ КИШКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ПЕРИТОНІТІ

І.Ю.Полянський, Я.Ю.Войтів

Кафедра хірургії та очних хвороб (зав. – проф. І.Ю.Полянський) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. В умовах гострого експерименту досліджено зміни показників систем фібринолізу, протеолізу крові та тканини тонкої кишки при перитоніті. Виявлено дисбаланс між системними і тканинними показниками систем фібринолізу та протеолізу. Досліджено корелятивні зв'язки між змінами показників фібринолітичної, протеолітичної активності плазми крові та тканини тонкої кишки, що потрібно враховувати при розробці патогенетично об'рунтованих методів профілактики та лікування кишкової недостатності.

Ключові слова: кишкова недостатність, перитоніт, фібриноліз, протеоліз.

Одним з провідних чинників розвитку і прогресування патофізіологічних процесів при перитоніті є кишкова недостатність (КН), як основна причина розвитку поліорганної недостатності (ПОН) та високої летальності [1-3]. Впродовж останнього десятиріччя проблемі участі кишечнику в розвитку ПОН при перитоніті приділяють велику увагу, проте окремі питання патогенезу КН вивчені недостатньо. Встановлено, що основну роль у розвитку КН відіграє фазова активація прозапальних медіаторних систем, активація системи протеолізу, калікреїн-кінінової системи з надлишком цитокінів та протеолітичних ферментів, дисфункція системи фібринолізу, зниження активності клітин APUD-системи. Активація протеолізу з порушенням загального ферментативного гомеостазу організму є основним чинником розвитку ендотоксикозу, причому існує пряма кореляція між рівнем протеолітичної активності крові та інтегральними маркерами ендотоксикозу, речовинами низької і середньої молекулярної маси, олігопептидами і циркулюючими імунними комплексами [4-6].

Мета дослідження. Дослідити зміни показників систем фібринолізу, протеолізу плазми крові і тканини тонкої кишки при експериментальному перитоніті.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 90 білих нелінійних дорослих щурах-самцях масою

213±25 г. Перитоніт моделювали внутрішньоочеревинним уведенням 10 % розчину випорожнень з розрахунку 1 мл на 100 г маси. Через 6, 12, 24, 48 год проводили етаназію з дотриманням вимог Ванкувської конвенції, виконували забір крові та тканини тонкої кишки. Ферментативний та неферментативний фібриноліз у плазмі крові та тканинах визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd" (Україна) за методикою О.Л.Кухарчука (1996). Стан протеолітичної активності відносно різних білкових фракцій оцінювали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену. Статистичну обробку проводили за допомогою програми MS Excel 2000TM.

Результати дослідження та їх обговорення. Як впливає з даних таблиці 1, сумарна фібринолітична активність (СФА) плазми крові послідовно підвищувалася на 6-ту, 12-ту, 24-ту год з максимальним значенням на 48-му год експерименту. Аналогічна тенденція спостерігалася для ферментативної (ФФА) та неферментативної фібринолітичної активності (НФА). Підвищення фібринолітичної активності плазми крові можна розцінювати як компенсаторну реакцію на розвиток процесів гіперкоагуляції, що має місце при перитоніті [3, 6].

Зміни у тканині тонкої кишки протилежної динаміки (табл. 2). СФА тканини тонкої кишки зростала до 12-ої год перитоніту, починаючи з 24 год вірогідно знижувалася. Відповідні зміни характерні як для ФФА, так і НФА. Звертає на себе увагу те, що зниження НФА настало тільки

Таблиця 1

Динаміка фібринолітичної активності (ФА Е440/мл/год) плазми крові щурів при перитоніті (n=30, M±m)

Показник	Тривалість перитоніту				
	контроль	6 годин	12 годин	24 години	48 годин
Сумарна ФА	1,926±0,245	2,641±0,224 p ₁₋₂ <0,01	3,067±0,409 p ₁₋₃ <0,001	3,268±0,44 p ₁₋₄ <0,01	3,346±0,34 p ₁₋₅ <0,001
Неферментативна ФА	0,965±0,133	1,382±0,134 p ₁₋₂ <0,02	1,587±0,235 p ₁₋₃ <0,002	1,708±0,68 p ₁₋₄ <0,002	1,707±0,16 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,05
Ферментативна ФА	0,961±0,112	1,259±0,090 p ₁₋₂ <0,02	1,480±0,174 p ₁₋₃ <0,005 p ₂₋₃ <0,05	1,560±0,21 p ₁₋₄ <0,02	1,639±0,18 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,01

Таблиця 2

Динаміка фібринолітичної активності (ФА Е440/мл/год) тканини тонкої кишки щурів при перитоніті (n=30, M±m)

Показник	Тривалість перитоніту				
	контроль	6 годин	12 годин	24 години	48 годин
Сумарна ФА	43,214±1,250	58,878±2,133 p ₁₋₂ <0,01	59,266±3,660 p ₁₋₃ <0,001	50,841±4,103 p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ <0,01 p ₃₋₄ <0,05	45,789±3,508 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001
Неферментативна ФА	22,142±0,714	30,093±1,688 p ₁₋₂ <0,02	30,091±2,201 p ₁₋₃ <0,002	29,532±1,695 p ₁₋₄ <0,229	23,733±1,929 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,05
Ферментативна ФА	21,072±0,536	28,785±0,465 p ₁₋₂ <0,02	29,175±1,459 p ₁₋₃ <0,005	21,309±2,408 p ₂₋₄ <0,02 p ₃₋₄ <0,05	22,056±1,579 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,01

Таблиця 3

Динаміка протеолітичної активності (Е440/мл/год) плазми крові щурів при перитоніті (M±m)

Показник	Тривалість перитоніту				
	контроль	6 годин	12 годин	24 години	48 годин
Азоальбумін	4,321±0,262	6,668±0,883 p ₁₋₂ <0,001	7,109±0,701 p ₁₋₃ <0,001	6,720±0,168 p ₁₋₄ <0,001	7,949±0,315 p ₁₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,05
Азоказеїн	4,765±0,123	6,905±0,168 p ₁₋₂ <0,001	6,867±0,161 p ₁₋₃ <0,001	7,084±0,402 p ₁₋₄ <0,001	7,984±0,412 p ₁₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,05
Азоколаген	0,244±0,081	0,425±0,046 p ₁₋₂ <0,001	0,569±0,040 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05	0,747±0,145 p ₁₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,05	0,728±0,085 p ₁₋₅ <0,01

Таблиця 4

Динаміка протеолітичної активності (Е440/мл/год) тканини тонкої кишки шурів при перитоніті

Показник	Тривалість перитоніту				
	контроль	6 годин	12 годин	24 години	48 годин
Азоальбумін	46,607±1,964	66,915±2,099 p ₁₋₂ <0,001	71,376±2,752 p ₁₋₃ <0,001	62,429±4,672 p ₁₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,05	71,578±1,929 p ₁₋₅ <0,001 p ₁₋₂ <0,01
Азоказеїн	51,428±1,428	77,570±1,869 p ₁₋₂ <0,001	82,752±1,40 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05	73,831±3,738 p ₁₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,05	67,719±2,631 p ₁₋₅ <0,001
Азоколаген	7,321 ±0,357	14,766±1,678 p ₁₋₂ <0,001	15,045±2,141 p ₁₋₃ <0,01	8,598±1,037 p ₁₋₄ <0,01 p ₃₋₄ <0,01	10,175±1,403 p ₁₋₅ <0,01

Таблиця 5

Кореляційний зв'язок між величинами фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові та тканини тонкої кишки

Показники	СФА (т)	ФФА (т)	НФА (т)	Азоальбумін (т)	Азоказеїн (т)	Азоколаген (т)
СФА (п.к)	- 0,805	-	-	-	-	-
ФФА (п.к)	-	- 0,775	-	-	-	-
НФА (п.к)	-	-	- 0,538	-	-	-
Азоальбумін (п.к)	-	-	-	+ 0,734	-	-
Азоказеїн (п.к)	-	-	-	-	- 0,896	-
Азоколаген (п.к)	-	-	-	-	-	- 0,984

Примітки: п.к. – плазма крові, т – тканина тонкої кишки

на 48-му год перитоніту, тоді як ФФА вірогідно знизилася вже на 24-ту год.

Підвищення системного фібринолізу при перитоніті виявляє позитивний вплив на регуляцію агрегатного стану крові на рівні мікроциркуляторного русла. Зниження фібринолітичної активності тканини тонкої кишки можна віднести до чинників, які сприяють внутрішньосудинній коагуляції в тих судинах, які відводять кров від вогнища запалення [1]. Відбувається відмежування системного кровотоку від джерела токсинів, яким стає кишечник у процесі прогресування КН.

Зниження тканинної фібринолітичної активності виявляє пошкоджувальний вплив на тканини тонкої кишки. Внаслідок кишкової гіпоперфузії зменшується кількість кисню і поживних речовин у тканинах, розвивається тканинний ацидоз, виникає гіперпродукція паракринних субстратів [1, 2]. Якщо ішемія кишкової стінки триває понад 6 год, то настає її функ-

ціональне і структурне пошкодження [1, 5].

При дослідженні змін показників протеолітичної активності плазми крові (табл. 3) виявлено підвищення протеолізу щодо основних білкових фракцій.

Протеолітична активність тканини тонкої кишки експериментальних тварин (табл. 4) на 6-ту годину підвищувалася відносно всіх досліджуваних фракцій: протеоліз альбуміну збільшувався в 1,4 раза, казеїну – в 1,5 раза, найбільше (двічі) зростав показник відносно колагену. Тенденція до зростання протеолітичної активності відносно всіх білкових фракцій зберігалася й надалі. Протеолітична активність щодо високомолекулярного казеїну знижувалася, активність протеолізу відносно колагену зростала.

Отримані дані свідчать про розвиток дисбалансу між системними і тканинними показниками систем фібринолізу та протеолізу, що може бути одним з основних чинників розвитку КН при перитоніті. Тому важливо виявити кореля-

тивні взаємозв'язки між показниками фібринолітичної і протеолітичної активності плазми крові та тканини тонкої кишки (табл. 5) для розробки патогенетично обґрунтованих методів профілактики та лікування КН при перитоніті. Завдяки кореляційному аналізу нами виявлено негативний кореляційний зв'язок між показниками СФА ($r = -0,805$) та ФФА ($r = -0,775$). При аналізі НФА виявлено негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,538$). Між показниками протеолітичної активності плазми крові та тканини тонкої кишки відносно альбуміну спостерігали міцний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,734$), відносно казеїну ($r = -0,896$) та колагену ($r = -0,984$) – міцний негативний кореляційний зв'язок.

Висновки. 1. Розвиток перитоніту характеризується змінами фібринолітичної, протеолітичної активності плазми крові та тканини тон-

кої кишки з розвитком дисбалансу між системними та тканинними показниками, що може бути одним з основних чинників розвитку кишкової недостатності. 2. Зниження фібринолітичної активності тканини тонкої кишки на початкових етапах розвитку запального процесу має компенсаторну спрямованість, а згодом набуває пошкоджувального характеру. 3. При розробці патогенетично обґрунтованих методів профілактики та лікування кишкової недостатності при перитоніті необхідно враховувати відмінності системної і тканинної фібринолітичної та протеолітичної активності, а також наявність між ними кореляційного зв'язку.

Перспективи наукового пошуку. Перспективним є подальше вивчення змін фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові і тканини тонкої кишки, їх ролі у розвитку кишкової недостатності.

Література

1. Петров В.П., Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость. – М.: Медицина, 1999. – 285 с.
2. Sacashita Y., Hiyama E., Imamura Y. et al. Generation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the gut in zymosan-induced peritonitis // *Hiroshima J. Med. Sci.* – 2000. – V. 49, № 1. – P. 43-48.
3. Xu D.Z., Lu Q., Kubicka R., Deitch E.A. The effect of hypoxia/reoxygenation on the cellular function of intestinal epithelial cells // *J. Trauma.* – 1999. – V. 46, № 2. – P. 280-285.
4. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис // *Рус. мед. ж.* – 1999. – № 5/7. – С. 6.
5. Золотокрылина Е.С., Мороз В.В., Гридчик И.Е., Ханджапов Э.Д. Динамика показателей гемокоагуляции и фибринолиза у больных с распространенным перитонитом // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2001. – № 6. – С. 34-39.
6. Миминошвили А.О., Шаповалов И.Н., Яроцк С.В. Изучение нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта при перитоните и их коррекция // *Харків. хірург. школа.* – 2005. – №1. – С. 63-65.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

Резюме. В условиях острого эксперимента исследованы изменения показателей систем фибринолиза, протеолиза крови и ткани тонкой кишки при перитоните. Выявлен дисбаланс между системными и тканевыми показателями систем фибринолиза и протеолиза. Исследованы коррелятивные связи между изменениями показателей фибринолитической, протеолитической активности плазмы крови и ткани тонкой кишки, которые нужно учитывать при разработке патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения кишечной недостаточности.

Ключевые слова: кишечная недостаточность, перитонит, фибринолиз, протеолиз.

SOME ASPECTS OF INTESTINAL INSUFFICIENCY IN PERITONITIS

Abstract. Changes of the indices of the system of blood fibrinolysis and proteolysis and the tissue of the small intestine in peritonitis have been studied under acute experimental conditions. An imbalance between the systemic and tissue indices of the systems of fibrinolysis and proteolysis has been detected. The authors have investigated correlations between changes of the parameters of the fibrinolytic and proteolytic activity of the blood plasma and the small intestinal tissue and that is to be taken into account, when developing pathogenetically substantiated methods of preventing and treating intestinal insufficiency.

Key words: intestinal insufficiency, peritonitis, fibrinolysis, proteolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 11.06.2007 р.

Рецензент – проф. Ю.Є.Роговий (Чернівці)