

© Білоокій В.В.

УДК 616.381-002:616-003.236

МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ

В.В.Білоокій

Кафедра факультетської хірургії, ЛОР та очних хвороб (зав. – проф. І.Ю.Полянський) Буковинської державної медичної академії

Особливості етіології, патогенезу, варіантів клінічного перебігу жовчного перитоніту (ЖП), труднощі діагностики та висока смертність потребують подальшого вивчення деяких питань патогенезу цього захворювання в умовах експерименту.

Більшість експериментальних досліджень ЖП була проведена у першій половині 20-го сторіччя. Моделювання ЖП можливе в трьох принципово різних напрямках. Це моделювання поступового розвитку ЖП, гострого та просочувального ЖП [1-3].

Для моделювання поступового розвитку ЖП створювали жовчну фістулу з накладанням лігатури на дистальну частину спільної жовчної протоки (СЖП) або без неї [4, 5].

Оригінальну модель гострого розвитку хвороби запропонувала у 1963 році Т.А.Малюгіна [6]. Для цього накладали лігатуру на СЖП та тонку лігатуру на стінку жовчного міхура (після видалення жовчі), кінці лігатури через ніпельну трубку виводили назовні. В післяопераційному періоді розривали запальний жовчний міхур підтягуванням за кінці ниток.

У 1917 році Влад, а в 1924 році Г.Женбау викликали просочувальний ЖП введенням ферментів підшлункової залози в жовчний міхур з перев'язкою СЖП. При моделюванні механічної жовтяниці перев'язкою СЖП М.Габерер спостерігав ЖП у 4 із 13 собак. Т.А.Малюгіна викликала просочувальний ЖП введенням панкреатину в жовчний міхур через СЖП з додатковим стазом жовчі шля-

хом блокування СЖП [6-8].

Введення стерильної жовчі в черевну порожнину не призводить до виникнення перитоніту. Так, Я.Б.Хайкин и др. [5] викликали перитоніт шляхом введення жовчі в черевну порожнину лапароскопічною перфорацією жовчного міхура. У тварин розвинувся місцевий обмежений перитоніт, з яким тварини упоралися без лікування. В окремих тварин виник розлитий ЖП, від якого тварини гинули в термін від 6 до 24 годин [9].

Для вирішення клінічних завдань принципово важливо визначити патогенетичний механізм впливу жовчі на організм. Вважають можливими такі шляхи впливу: 1) холемія – всмоктування жовчі або її компонентів, в основному жовчних кислот, попадання їх у кровотік та шкідлива дія на організм в цілому; 2) втрата плазми в черевній порожнині; 3) пригнічення імунної відповіді на бактеріальну інфекцію. Викликане жовчю пригнічення імунної відповіді, можливо, є спільним знаменником, оскільки воно може бути викликане загальною токсичною дією, накопиченням рідини в черевній порожнині або порушеннями в очеревині, які призводять до збільшення всмоктування бактерій та ендотоксинів. Ймовірно, що жовч в очеревинній порожнині є токсичною тільки за наявності бактерій і викликає пригнічення імунітету якимись іншими шляхами, а не лише загальною токсичною дією чи накопиченням рідини в очеревинній порожнині. У нормі жовч стерильна і навіть володіє пев-

ною бактерицидною дією [10], проте в умовах патології її контамінує велика кількість мікроорганізмів. Частота та інтенсивність цієї патології великою мірою залежить від характеру захворювання: при гострому холециститі ріст флори спостерігали у 50-74% випадків, при хронічному – у 11-39,3%. Наявність конкрементів значно збільшує висівання мікроорганізмів [7]. Механічна жовтяниця, викликана холедохолітазом, збільшує частоту інфікування до 76,5-82,1% [9, 11].

Для того щоб визначити можливий механізм впливу жовчі на організм, необхідно розглянути її склад та властивості її компонентів. Головними складовими жовчі є жовчні кислоти, фосфоліпіди (в тому числі лецитин), холестерол та білірубін [12]. Схоже, що при попаданні в кров фосфоліпіди та холестерол поведуть себе як інертні речовини. І холестерол, і фосфоліпіди зменшують токсичність жовчних кислот. Холестерол є потенційним інгібітором гемолізу, який викликається солями жовчних кислот. Фосфоліпіди можуть включатися в структуру мембран, підтримуючи їхню цілісність, а лецитин пригнічує цитотоксичну та детергентну дію лізолецитину та жовчних кислот [13].

Важливо, що склад жовчі та її компонентів впливає на морфологічні зміни у жовчному міхурі [14]. Жовчні кислоти можуть токсично діяти на слизову оболонку товстої кишки і стравоходу, гепатоцити та еритроцити. Жовчні кислоти володіють потужними детергентними властивостями. Це призводить до збільшення проникності мембранних оболонок клітин очеревини з наступною втратою плазми в черевній порожнині. Нативна жовч протягом 1-3 хв. руйнує клітини крові людини.

Доведено, що жовчні кислоти пригнічують ріст деяких мікроорганізмів, таких як бактероїди, клостридії, лактобактерії та стрептококи, але не *E. Coli*. Встановлено, що при інкубації лейкоцитів крові здорової людини з дуоденальною жовчю хворого на хронічний холангіт збільшується тривалість життя лейкоцитів. У жовчі хворих тривалість життя лейкоцитів вища, ніж у жовчі здорових [15].

Холемія як синдромокомплекс системної дії жовчі при попаданні в кровотік з вільної

черевної порожнини описана при експериментальному ЖП ще на початку 20-го століття. Причиною смерті було визнано шок. Бактерії не розглядалися як головний етіологічний фактор летальних наслідків при ЖП, оскільки жовч у тварин із жовчною фістулою та жовч у тварин, що отримали ін'єкцію жовчі внутрішньовенно, були стерильними під час розвитку ЖП. Збільшення рівня жовчних кислот у крові після інтраперитонеального введення стерильної жовчі собакам, як вважалося раніше, підтверджує цю теорію. Проте подальші дослідження показали, що ЖП призводить до летальних наслідків у собак після інтраперитонеального введення жовчі в дозах менших, ніж мінімальна летальна доза при внутрішньому введенні, а таурохолат при введенні внутрішньовенно викликає початкові тимчасові симптоми інтоксикації, в той час як при введенні інтраперитонеально – призводить до смерті. Холемія має значення у розвитку респіраторного дистрес-синдрому [16] і порушує агрегатний стан крові [17].

Багато авторів вважає, що наявність перитонеального ексудату є важливою для прогнозу. Це припущення ґрунтується на тому, що одночасно з накопиченням у черевній порожнині багатого на білок ексудату (на рівні плазми) виникає гемоконцентрація. Ця гіпотеза ретельно досліджена L.Thoren [18] на моделі перитоніту, викликаного шляхом утворення холедохоперитонеальної фістули. І знову, втрата плазми разом з гемоконцентрацією та падінням центрального тиску розглядалася як головна причина смерті. Внутрішньоочеревинна рідина містила бактерії у більшості прикладів, але це вважалося менш важливим порівняно з визначальним значенням жовчі.

Перитонеальний ексудат при експериментальному перитоніті можна пояснити детергентними властивостями жовчних солей, які впливають на очеревину і збільшують проникність мембран, що в свою чергу призводить до втрати плазми в черевній порожнині. До якого ступеня ці явища залежать від детергентної дії жовчі при ЖП не зовсім зрозуміло, бо падіння тиску та гемоконцентрація доповнюються септичним шоком, а об'єм крові, кров'яний тиск та бактеріємія досі не вивчені.

У 1910 році G.Noetzel повідомив, що розріз жовчного міхура у кроликів викликає перитоніт з летальними наслідками тільки при одночасному введенні бактерій. S.Schbeier-son [19] показав збільшення вірулентності *Staphylococcus aureus* у мишей при введенні в черевну порожнину солей жовчних кислот (холатів). Отже, комбінація жовчі та бактерій володіє більшим токсичним ефектом. Зменшення поверхневого натягу, мабуть, є причиною збільшення летальності при жовчному асциті. Це викликано зменшенням бактерицидних властивостей фагоцитів черевної порожнини та підвищеною проникністю очеревини. Мікроорганізми виявилися головною причиною смерті і у випадках, коли антибіотикотерапія зменшила смертність тварин з жовчними фістулами або накопиченням великої кількості жовчі. Більше того, завдяки антибіотикотерапії смерть не настає у випадках скопичення великої кількості жовчі в черевній порожнині.

Варто відмітити, що ріст *E.Coli* та *Clostridia* можна виявити при розтині після ЖП, викликаного стерильною жовчю або жовчними фістулами [20]. У тварин із жовчними фістулами ці знахідки пояснюють внутрішньопечінковим закиданням бактерій з кишечнику. Розповсюдження мікроорганізмів після внутрішньоочеревинного введення очищеної (стерильної) жовчі може бути пояснено проникненням мікроорганізмів із шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в черевну порожнину. Останні дослідження показали залежність між проникненням мікроорганізмів із ШКТ в черевну порожнину та появою супутньої септицемії у мишей.

Проте S.Jung при дослідженні внутрішньоочеревинного введення жовчі мишам не виявив мікроорганізмів і дійшов висновку, що ніякого інфікування не відбувається, якщо органи ШКТ залишаються інтактними. Більше того, й досі спірне питання, чи є очищена жовч стерильною, чи негативні сіяння зумовлені неадекватністю методик. Тим паче, що більшість аналізованих робіт давня, коли жовч очищувалася без прикриття антибіотиками.

Результати експериментальних досліджень засвідчують той факт, що інфікування жовчі робить прогноз при ЖП набагато

серйознішим. Можливо, патофізіологічні механізми надскладні і холемія із втратою рідини в черевній порожнині не є тим фактором, що визначає токсичний вплив жовчі при ЖП.

Є декілька можливих шляхів впливу жовчі на імунну відповідь при ЖП. Жовч може впливати на функцію фагоцитів, знешкодження мікроорганізмів перитонеальними фагоцитами та міграцію поліморфноядерних лейкоцитів. Це може досягатися детергент-нотоксичним ефектом на фагоцити та бактеріальну стінку, що призводить до порушення фагоцитозу [21]. Виявлено, що у хворих на розлитий ЖП кількість Т-лімфоцитів зменшується на 46%, активність Т-лімфоцитів – на 39% [22].

Жовч може бути токсичною, також вивільняючи ендотоксин. Ендотоксин (ліпополісахарид) вивільняється з клітинної стінки багатьох грам-негативних бактерій (*E.Coli*, *Klebsiela*, *Enterobacter* та *Pseudomonas*). Показано, що deoxycholate може розривати зв'язки ліпополісахаридів. Можливо ендотоксин діє через медіатори, такі як інтерлейкін-1 та пухлинний некротичний фактор (ПНФ, кахектин). Показано, що ендотоксин гальмує хемотаксичний ефект фагоцитів. Мабуть, це пов'язано з тим, що ендотоксин гальмує міграцію лейкоцитів через комплемент-залежні фактори, такі як C3a чи C5a та секрецію інтерлейкіну місцевими макрофагами, викликаючи досить швидку міграцію поліморфноядерних лейкоцитів у черевну порожнину при бактеріальному перитоніті. Цитотоксичний ефект на макрофаги передається через ендотоксин. Іншою можливою дією ендотоксину є збільшення проникнення бактерій через стінку ШКТ. Збільшена кількість перитонеального ексудату при ЖП впливає на фактори місцевого імунітету і призводить до збільшення летальності, можливо внаслідок зменшення ймовірності зустрічі фагоцита та мікроорганізму [23].

L.D.Dunn et al. [24] повідомили про збільшення летальності при експериментальному перитоніті, викликаному *E.Coli* при збільшенні кількості перитонеальної рідини. Таким чином, детергентні та токсичні ефекти жовчі можуть впливати на фагоцитоз (включаючи хемотаксис, розпізнавання та

знищення бактерій) багатьма шляхами [25]. Місцеві фактори імунітету можуть вражатися під впливом детергентних властивостей жовчі, яка діє на очеревину. Ці зміни призводять до порушення всмоктування очервиною мікроорганізмів, еритроцитів, ендотоксинів, які в нормі всмоктуються тільки очервиною діафрагми і не проникають у позаочеревинні лімфатичні шляхи або кров ворітної вени.

Доведено, що жовч збільшує проникність мембран *in vitro* та в експерименті у щурів, яким проводять повторний діаліз [26].

Висновок. Існуючі експериментальні моделі ЖП чітко копіюють механізми дії жовчі на очеревинну порожнину без врахування топічного положення органів у людини і потребують створення моделей, максимально наближених для можливого вивчення всіх патогенетичних ланок розвитку даної хірургічної недуги.

Література

1. Кузнецов Э.Р. Клиника, диагностика и хирургическое лечение желчного перитонита без видимой перфорации желчных путей: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.03 / Моск. гос. мед. ин-т. – М., 1977. – 33 с.
2. Лазория Д.А. Желчные перитониты (патогенез, клиника, лечение): Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.03 / Тбил. мед. ин-т. – Тбилиси, 1970. – 35 с.
3. Салихов И.А. К вопросу функционального состояния (возбудимости) интерорецепторов тонкого кишечника при экспериментальном желчном перитоните: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.03 / Казан. гос. мед. ин-т. – Казань, 1983. – 33 с.
4. Тян-Гидюн. Патогистологические изменения брюшины и печени при экспериментальном желчном перитоните // Мед. ж. Узбекистана. – 1960. – № 1. – С. 60-61.
5. Хайкин Я.Б., Загоруйко А.К., Барабан В.Г. и др. Прободной желчный перитонит в эксперименте // Труды Крымского мед. ин-та "Диагностика и лечение заболеваний органов брюшной полости". – Том 13. – Симферополь, 1987. – С.17-18.
6. Малюгина Т.А. Желчный перитонит. – М.: Медицина, 1973. – 256 с.
7. Малюгина Т.А. Лечение желчного перитонита в эксперименте // Хирургия. – 1954. – № 7. – С. 41.
8. Малюгина Т.А. О нейрогуморальном периоде патологических реакций при экспериментальном желчном перитоните // Матер. науч. конф. "Функциональные взаимоотношения между различными системами организма в норме и патологии". – Иваново, – 1962. – С. 602.
9. Андрейчин М.А. Антимикробные свойства желчи и желчных кислот // Антибиотики. – 1980. – Т. 25, № 12. – С. 936-939.
10. Ермолов А.С., Иванов В.А., Удовский Е.Е., Миронер Е.Ф. Антибактериальная терапия в хирургии желчных путей // Хирургия. – 1986. – № 2. – С. 137-142.
11. Костенко А.П. Физико-химические свойства желчи: Обзор // Врачебное дело. – 1990. – № 11. – С. 89-92.
12. Кочнев О.С. Физико-химические параметры желчи в оценке течения воспалительного процесса в желчных путях // Хирургия. – 1992. – № 1. – С. 42-47.
13. Крутков С.Н. Влияние состава желчи и конкрементов на морфологические изменения желчного пузыря // Врачебное дело. – 1991. – № 11. – С. 57-59.
14. Стасенко А.А., Саенко В.Ф., Лисицкий Н.Н. Влияние желчи на выживаемость лейкоцитов у больных с гнойным холангитом // Кліні. хірургія. – 1991. – № 1. – С. 9-11.
15. Каналумаев Н.Р., Ванидов А.В., Ахмедов С.М. К вопросу респираторного дистресс-синдрома взрослых при желчном перитоните // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 323.
16. Бочаров А.В., Кухарчук О.Л., Мильков Б.О., Домбровский Д.Б. Характеристика агрегатного стану крові при експериментальному перитоніті // Вісн. наук. досліджень. – 1998. – № 1-2. – С. 77-78.
17. Thoren L. Bile peritonitis: an experimental study in rabbits // Thesis of Acta Chir Scand. – 1958. – № 10. – P. 230-235.
18. Scheerison S.S., Amsterdam D., Perlman E. Enhancement of intraperitoneal staphylococcal virulence for mice with different bile salts // Nature. – 1961. – № 19. – P. 829-830.
19. Cohn Jr., Coltar A., Massari F. et al. Bile peritonitis // Ann Surg. – 1960. – № 15. – P. 827-835.
20. Liang-Takasaki C.J., Makela P.H., Leive L. Phagocytosis of bacteria by macrophages: changing the carbohydrate of lipopolysaccharides alters interaction with complement and macrophages // J. Immunol. – 1982. – № 12. – P. 1229-1235.
21. Токсин К.Д., Старосек В.Н., Попов С.Н. и др. Нарушения иммунологической реактивности организма при желчном перитоните и методы их коррекции // Кліні. хірургія. – 1996. – № 2-3. – С. 55-56.
22. Карлійчук О.О. Запобігання розвитку інтраперитонеальних ускладнень після оперативних втручань на жовчовивідних шляхах завдяки колосанційним заходам: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.08 / Вінницький держ. мед. університет ім. М.І.Пирогова 2002. – 35 с.
23. Dunn L.D., Barke R.A., Ahernholtz D.H. et al. The adjuvant effect of peritoneal fluid in experimental peritonitis: mechanisms and clinical implications // Ann. Surg. – 1984. – № 19. – P. 37-43.
24. Hau T. Local host defense in the peritoneal cavity // Surg. Immun. – 1989. – V. 2. – P. 1-11.
25. Verger C., Lurger A., Moor H., Nolph K. Acute changes in peritoneal morphology and transport properties with infectious peritonitis and mechanical injury // Kidn. Int. – 1983. – V. 23. – P. 823-831.

МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ

В.В.Білоокій

Резюме. Аналіз літератури присвячений методам моделювання експериментального жовчного перитоніту, дії жовчі та її компонентів на мікроорганізми та організм у цілому.

Ключові слова: жовч, перитоніт, експеримент.

MODELING OF EXPERIMENTAL BILIARY PERITONITIS

V.V.Bilookyi

Abstract. A analysis of literature is dedicated to the methods of modeling of experimental biliary peritonitis, the action of bile and its components on the microorganisms and macroorganism on the whole.

Key words: bile, peritonitis, experiment.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла в редакцію 08.05.2003 р.