

УДК 617.55:616.94:616.34-008.64:577

## Системи протеолізу-фібринолізу стінки товстої кишки в умовах абдомінального сепсису

Р.І. СИДОРЧУК

Буковинська державна медична академія

### PROTEOLYSIS-FIBRINOLYSIS SYSTEMS OF LARGE INTESTINAL WALL UNDER CONDITIONS OF THE ABDOMINAL SEPSIS

R.I. SYDORCHUK

Bukovynian State Medical Academy

Проведено комплексне динамічне дослідження показників протеолітичної та фібринолітичної активності стінки товстої кишки та плазми крові в умовах експериментального абдомінального сепсису. Корелятивний аналіз отриманих даних виявив наявність як позитивних, так і негативних зв'язків між відповідними показниками у плазмі крові та стінці товстої кишки, що свідчить про особливі закономірні зміни протеолізу-фібринолізу у стінці товстої кишки, дозволяє встановити роль виявлених порушень у патогенезі абдомінального сепсису та може служити підґрунтям для розробки адекватних методів його лікування.

The complex dynamic investigation of indices of proteolytic and fibrinolytic activity of large intestinal wall and blood plasma under conditions of the experimental abdominal sepsis was conducted. The correlative analysis of obtained data revealed the presence of either positive, or negative relations between respective indicies in plasma and large intestinal wall testifying to special proteolysis-fibrinolysis changes in large intestinal wall that allows to establish the role determined disorders in pathogenesis of abdominal sepsis and can serve as a background for development of adequate methods of its treatment.

**Вступ.** Одним з найважливіших різновидів хірургічного сепсису [1], безумовно, є абдомінальний сепсис (АС). Водночас окремі питання етіології, патогенезу, танатогенезу АС, розробки методів профілактики, лікувальної тактики при цій важливій патології залишаються поза увагою багатьох дослідників [2, 3]. У невідкладній абдомінальній хірургії діагноз "абдомінальний сепсис" поєднує досить різноманітні групи хворих, що перешкоджає адекватній порівняльній оцінці нових лікувальних заходів і, відповідно, нівелює ефективність кінцевих результатів лікування [4].

Надзвичайно важливу роль у патогенезі АС відіграє розвиток кишкової недостатності [5]. Під впливом медіаторів запалення, гіперкатаболізму, порушень системного та вісцерального кровотоку швидко розвивається пошкодження ентероцитів, порушуються практично всі функції травного тракту – бар'єрна, метаболічна, імунореактивна, ендокринна [6]. Кишкова недостатність – ключовий момент в розвитку "хибного" кола при АС, оскільки транс-

локація мікроорганізмів та їх токсинів підтримує загальну запальну реакцію, обтяжуючи порушення обміну речовин [7].

Метою роботи було встановлення в порівняльному аспекті динаміки змін системи протеолізу-фібринолізу стінки товстої кишки та плазми крові, корелятивний зв'язок між ними за умов абдомінального сепсису.

**Матеріали і методи.** Об'єктом дослідження були 47 дорослих щурів лінії *Wistar*, середньою масою (253,19±12,68) г. АС моделювали за власною методикою (патент України №39686 А). Через 6, 24, 48 та 72 год проводили евтаназію з дотриманням вимог Ванкуверської конвенції про біомедичні експерименти й забирали матеріал для дослідження.

Стан фібринолітичної активності (ФА) визначали на основі реакції з азофібіном (БіоМарк, Україна). При цьому визначали [8] сумарну (СФА), ферментативну (ФФА) та неферментативну фібринолітичну активність (НФА). Стан протеолітичної

активності (ПА) відносно до різних білкових фракцій [8] оцінювали за реакцією з азоальбуміном, азоказеїном та азоколагеном (БіоМарк, Україна). Статистичну обробку проводили за допомогою програми MS® Excel® 2000™.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Впродовж 24 год з часу моделювання АС (табл. 1) спостерігали вірогідне зниження протеолітичної активності плазми крові відносно основних білкових фракцій. Протеолітична активність щодо низькомолекулярних білків, за реакцією з азоальбуміном, знижувалась вдвічі, протеолітична активність віднос-

но колагену – майже вчетверо, а протеолітична активність щодо високомолекулярного азоказеїну зменшувалась на 36,16 %. Через 48 год спостерігали незначне зростання протеолітичної активності плазми відносно альбуміну та подальше зниження цієї активності у 3,38 раза відносно колагену. Зміни протеолітичної активності щодо високомолекулярних білків були невірогідними. У подальшому спостерігалось зниження протеолітичної активності плазми крові за реакцією з азоальбуміном та азоказеїном на 19,11 та 15,25 %, відповідно, різке зростання протеолітичної активності щодо колагену більш ніж у 8 разів.

**Таблиця 1.** Показники протеолітичної активності плазми крові щурів Wistar при абдомінальному сепсисі (n=47, M±m)

Параметр (Е <sub>440</sub> /мл/год)	Тривалість захворювання			
	6 год	24 год	48 год	72 год
Протеоліз альбуміну	6,59±0,16	3,03±0,16*	4,11±0,23*	3,45±0,11*
Протеоліз колагену	0,80±0,05	0,23±0,02*	0,07±0,01*	0,55±0,074*
Протеоліз казеїну	7,29±0,24	5,35±0,13*	5,03±0,05	3,30±0,12*

Примітка. \* – p<0,05.

Встановлено (табл. 2), що протеолітична активність стінки товстої кишки щурів Wistar впродовж експерименту суттєво змінюється. Через 24 год спостерігали зростання активності протеолізу альбуміну на 21,09 %, казеїну – на 17,03 %, зниження протеолітичної активності стосовно колагену на 29,66 %. Через 48 год відмічали різке зростання протеолітичної активності тканини стінки товстої кишки експериментальних тварин відносно альбуміну (на 40,83 %), колагену (на 35,13 %), активація протеолізу стосовно високомолекулярних білків (казеїну) була менш вираженою (на 7,41 %). Зростання протеолітичної активності в стінці товстої кишки при АС відносно альбуміну та казеїну досягає максимуму через 72 год розвитку патологічного процесу, відповідно, на фоні найбільш

виражених клінічних симптомів. При цьому, на фоні зростання протеолітичної активності відносно альбуміну та менше – казеїну, спостерігали зниження протеолітичної активності відносно колагену на 41,87 %.

Дослідженням динаміки фібринолітичної активності плазми крові експериментальних щурів Wistar (табл. 3) встановлено, що СФА плазми крові послідовно підвищується протягом 24 та 48 год і дещо знижується на 72 год з моменту розвитку АС. Зміни ФФА та НФА плазми в цілому були адекватними відповідним змінам СФА.

У стінці товстої кишки спостерігали стабільну тенденцію до наростання фібринолітичної активності впродовж усього експерименту за всіма (СФА, НФА, ФФА) параметрами (табл. 4). Однак,

**Таблиця 2.** Динаміка протеолітичної активності стінки товстої кишки щурів Wistar при абдомінальному сепсисі (n=47, M±m)

Параметр (Е <sub>440</sub> /мл/год)	Тривалість захворювання			
	6 год	24 год	48 год	72 год
Протеоліз альбуміну	42,07 ±0,64	50,94±2,82*	71,74±2,06*	77,88±1,88*
Протеоліз колагену	31,31 ±1,62	24,15±2,42*	32,63±2,57*	23,0±1,33*
Протеоліз казеїну	63,75 ±1,42	74,61±2,78*	80,14±2,09*	81,61±2,66

Примітка. \* – p<0,05.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Таблиця 3. Показники фібринолітичної активності плазми крові щурів Wistar при абдомінальному сепсисі (n=47, M±m)**

Параметр (E <sub>440</sub> /мл/год)	Тривалість захворювання			
	6 год	24 год	48 год	72 год
Сумарна ФА	0,57±0,03	0,99±0,05*	1,02±0,08	0,91±0,07*
Неферментна ФА	0,29±0,01	0,53±0,02*	0,55±0,05	0,52±0,04
Ферментна ФА	0,28±0,02	0,46±0,03*	0,47±0,04	0,39±0,04*

Примітка. \* – p<0,05.

**Таблиця 4. Показники фібринолітичної активності стінки товстої кишки щурів Wistar при абдомінальному сепсисі (n=47, M±m)**

Параметр (E <sub>440</sub> /мл/год)	Тривалість захворювання			
	6 год	24 год	48 год	72 год
Сумарна ФА	52,80±0,71	53,91±3,69	57,03±1,48*	59,26±2,41
Неферментна ФА	26,82±0,36	27,46±1,83	29,20±0,74	30,64±1,21
Ферментна ФА	25,98±0,36	26,45±1,86	27,83±0,74	28,61±1,21

Примітка. \* – p<0,05.

вірогідних змін (P>0,05) між окремо взятими часовими проміжками встановлено не було.

Зміни стінки товстої кишки – один з найважливіших факторів патогенезу АС [1, 3, 7]. Саме тому встановлення корелятивних зв'язків між змінами відповідних показників у плазмі та стінці товстої кишки є важливим компонентом для встановлення ролі окремих порушень у розвитку АС. Шляхом проведення кореляційного аналізу нами встановлено, що міцний негативний корелятивний зв'язок присутній при аналізі рівнів протеолітичної активності плазми і тканини стінки товстої кишки відносно казеїну (r=-0,93). Коефіцієнти кореляції при порівнянні протеолітичної активності щодо низькомолекулярних білків та колагену були значно нижчими: -0,58 та -0,06, відповідно, демонструючи відсутність вагомих корелятивних взаємозв'язків.

При аналізі відповідності динаміки фібринолітичної активності у плазмі та печінці виявлено наявність досить слабких позитивних кореляційних співвідношень між відповідними показниками. Зокрема, для СФА коефіцієнт "r" становив +0,54, для ФФА r=+0,41, а для НФА r=+0,63. У той же час абсолютні цифрові значення показників фібринолітичної активності стінки товстої кишки та плазми різнились на порядок і більше.

**Висновки.** 1. Зміни протеолітичної та фібринолітичної активності стінки товстої кишки відносно всіх основних білкових фракцій відіграють суттєву роль у формуванні кишкової недостатності та розвитку абдомінального сепсису. 2. Означені зміни протеолітичної-фібринолітичної активності в стінці товстої кишки необхідно враховувати при виборі лікувальної тактики у хворих на абдомінальний сепсис.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Bone R.C., Balk R.A., Cerro F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis //Chest. – 1992. – Vol. 101. – P.1644-1655.
2. Савельев В.С., Гельфанд В.Р., Гологорский В.А., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис: современная концепция и вопросы классификации //Вестн. хирургии. – 1999. – №3. – С.14-18.
3. Сидорчук Р.І. Абдомінальний сепсис: сучасний стан проблеми //Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т.6, №3. – С.234-237.
4. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Подачин П.В. и др. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему //Вестник интенсивной терапии. – 1998. – №1 (Инфекционные осложнения). – С.12-16.
5. Berg D.F., Bahadursingh A.M., Kaminski D.L., Longo W.E. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease //As. J. Surg. – 2002. – Vol. 184, №1. – P.45-51.
6. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS //Crit. Care. Med. – 1996. – Vol.24. –P.1125-1129.
7. Mihmanli A., Tahaoglu K., Sahin I., Agca B., Kalyoncu A., Tuncer F., Sakiz D. The effect of antibiotic therapy on lung pathology in experimental models of sepsis //Ulus Travma Derg. – 2002. – Vol.8, №1. – P.3-5.
8. Магальяс В.М., Михеев А.О., Роговий Ю.С., Щербініна А.В., Турчинєць Т.Г., Чіпко Т.М. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: Методичний посібник. – Чернівці:БДМА, 2001. – 42с.