

Н.А. Кирьянов, Г.С. Иванова, Е.Л. Баженов, В.В. Митрюков
**ПАТО- И МОРФОГЕНЕЗ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ**

*ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»
 Минздрава России, г. Ижевск*

Проведено исследование брюшины и внутренних органов в световом и электронном микроскопе в сроки от 3 часов до 10 суток острого экспериментального перитонита. Доказано, что воспаление в брюшине развивается от серозного в первые часы и сутки эксперимента до гнойного в более поздние сроки. При этом во всех органах с первых часов регистрируются выраженные сосудистые расстройства в виде стаза, микротромбоза, фибриноидного некроза, в клетках внутренних органов деструктивные изменения вплоть до их некроза. При электронно-микроскопическом изучении в тироцитах, гепатоцитах, лимфоцитах наблюдается расширение цистерн эндоплазматического ретикулума и деструкция митохондрий с формированием миелиновых фигур. Подавление иммунной системы сопровождается значительным усилением деструктивных процессов в стенках сосудов и клетках внутренних органов, а ее стимуляция не приводит к их значительному повреждению.

Ключевые слова: перитонеальный эндотоксикоз, патогенез, патоморфология.

N.A. Kiryanov, G.S. Ivanova, E.L. Bazhenov, V.V. Mitrukov
**PATHO- AND MORPHOGENESIS OF ENDOTOXICOSIS SYNDROME
 DURING EXPERIMENTAL PERITONITIS**

In this research the peritoneum and internal organs were investigated with a light and electronic microscope during acute experimental peritonitis from 3 hours to 10 days. The inflammation in the peritoneum develops from serous one during the first hours and days of experiment to purulent in later time. At first hours of experiment vascular disturbances were registered, such as stasis, microthrombosis, a fibrinoid necrosis of the wall of vessels and destructive changes in the cells of inner organs preceded up to necrosis. It was shown, that channels of endoplasmic network in the cells of inner organs were expanded. Destruction of mitochondrias with formation of myelin figures was observed. Suppression of immune system is accompanied by considerable strengthening of destructive processes in walls of vessels and cells of internal organs, but stimulation of immune system doesn't lead to their considerable damage.

Key words: peritoneal endotoxycosis, pathogenesis, pathomorphology.

Несмотря на многолетнюю историю поисков улучшения диагностики и лечения больных острым перитонитом (ОП), он и в настоящее время продолжает оставаться серьезной проблемой в абдоминальной хирургии. Летальность больных при данном заболевании в наши дни не имеет существенной тенденции к снижению и остается на уровне 15-26% [1,2,3,5,6,7].

Основная патогенетическая концепция ОП основана на теории эндотоксикоза [4,2,12]. Однако многие вопросы механизмов возникновения этого синдрома, источников и путей попадания в организм токсических продуктов остаются до сих пор не до конца выясненными. В нашей работе мы поставили цель установить механизмы формирования синдрома эндогенной интоксикации при остром воспалении брюшины.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на нелинейных белых крысах. Животные содержались в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом режиме на универсальной диете. ОП воспроизводили внутрибрюшинным введением 1,5-2 мл 2,5-5% аутогенной каловой взвеси на физиологическом растворе. Модификация иммунного статуса животных проводилась левамизолом (2 -2,5 мг/кг массы тела в сутки в течение 3-х дней в виде 3-х

курсов с перерывами 6 дней), азатиопримом (4 мг/кг массы тела в течение 10 дней). Создание «гипертоксикоза» достигалось введением повышенной дозы (8-10 мл) каловой взвеси однократно или многократным введением каловой взвеси обычной концентрации. Животные выведены из эксперимента путем декапитации под наркозом в сроки от 1 часа до 8-10 суток. Для гистологического, электронно-микроскопического исследования брали брюшину, органы иммуногенеза, эндокринные органы (аденогипофиз и щитовидную железу) и печень. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, жидкости Буэна, жидкости Карнуа с последующей заливкой в парафин. Срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, ставили ШИК-реакцию. Кусочки внутренних органов фиксировали в 3% глутаральдегиде на буфере Хенкса (рН 7,3), постфиксировали в 1% растворе четырехокси осмия, обезвоживали в спиртах и заключали в смесь «эпон-аралдит». Полутонкие и ультратонкие срезы изготовляли на ультратоме LKB-8800, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Ультратонкие срезы исследовали в электронном микроскопе JEM-100В.

Результаты и обсуждение

Введение в брюшную полость экспериментальным животным каловой взвеси при-

водит прежде всего к выраженной реакции брюшины. Так, в течение первых 3–6 часов в брюшине появляются лимфоциты и макрофаги, которые фагоцитируют и элиминируют микроорганизмы из брюшной полости. В эти же сроки на диафрагмальной поверхности брюшины раскрываются мезотелиальные отверстия (стоматы) и содержимое брюшной полости попадает в лимфатические капилляры брюшины, покрывающие диафрагму. Описанные явления можно рассматривать как первый уровень борьбы организма животных с инфекционно-токсическими агентами, попавшими в брюшную полость. Однако к концу первых суток опыта в брюшине развивается серозное воспаление, а к третьему дню эксперимента регистрируется фибринозное или фибринозно-гнойное её воспаление с формированием единичных межкишечных абсцессов. К 10-м суткам опыта имеют место стихание воспалительного процесса и пролиферация фибробластов с накоплением в брюшине малочисленных мононуклеаров.

Исследования органов и тканей в динамике эндотоксикоза показывают, что в них развивается ряд стереотипных изменений, среди которых существенное место занимают сосудистые и деструктивные процессы.

Распространенные сосудистые расстройства в виде стаза (рис. 1), микротромбоза, фибриноидного некроза с фиксацией в стенке сосудов иммуноглобулинов и иммунных комплексов всех изученных органов регистрируются уже с первых часов болезни и достигают максимальной выраженности в течение 1–2 суток.

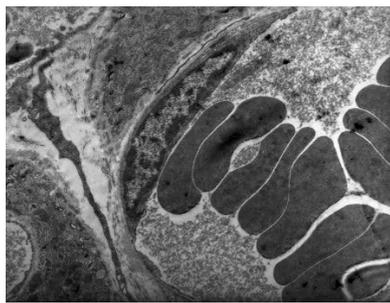


Рис. 1. 1-й час эксперимента, стаза эритроцитов в просвете сосуда, ТЭМ, х5000

Электронно-микроскопически отчетливо регистрируются процессы повреждения эндотелиоцитов в виде усиления пиноцитоза, разрушения митохондрий, конденсации хроматина в ядре, расширения межэндотелиальных щелей (рис.2). В основе этих изменений, вероятнее всего, лежит действие токсических факторов, а также иммунных комплексов, что реализуется в виде реакции гиперчувствительности немедленного типа.

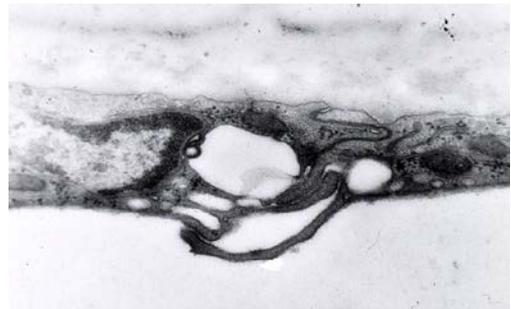


Рис. 2. 12-й час эксперимента. Разобшение межэндотелиальных контактов в сосудах микроциркуляторного русла. ТЭМ, х5000

Деструктивные процессы в клетках паренхиматозных органов, иммунной и эндокринной системах развиваются уже с первых часов и имеют однотипный характер. Самые ранние изменения обнаруживаются при электронно-микроскопическом исследовании. Так, выявлено, что в ядрах клеток возникает маргинация хроматина в свободнолежащие агрегаты. Каналы эндоплазматической сети расширяются, и наблюдается дисперсия рибосом. Характерными признаками ранних деструктивных изменений являются набухание митохондрий и разрушения их крист. Однако в эти сроки клеточные мембраны еще сохранены. В более поздние сроки хроматин ядер агрегируется в большие гранулярные массы, мембраны разрушаются с лизисом органоидов клетки. Так, в передней доле гипофиза и в щитовидной железе начиная с 12 часов эксперимента и особенно к концу первых суток эксперимента аденоциты и тиреоциты подвергаются колликативному некрозу (рис.3). При этом отмечается массивная десквамация поврежденных клеток с пикнотичными ядрами в коллоид, что приводит к нарушению фолликулярного строения в центральных частях органа.

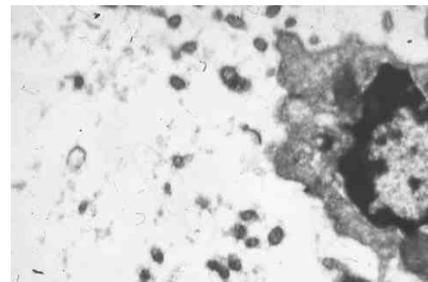


Рис. 3. 12-й час эксперимента, колликативный некроз тиреоцита, ТЭМ, х5000

Существенные изменения регистрируются в органах иммуногенеза. Электронно-микроскопические исследования показали развитие перфораций в наружной мембране лимфоцитов с последующей их гибелью и фагоцитозом макрофагами. В течение 2–3 суток в этих органах развивается опустошение, что может служить морфологическим проявлением иммунодефицита. Значительные повреж-

дения регистрируются в печени в виде тяжелых дистрофических изменений и некрозов гепатоцитов (от очаговых до массивных) преимущественно в центральных отделах долек, что лежит в основе нарушения барьерной и дезинтоксикационной функций. В более поздние сроки течения перитонита (5–6-е сутки и более) в печени развивается неспецифический реактивный гепатит, выражающийся гидропической и жировой дистрофиями гепатоцитов, инфильтрацией портальных полей и долек макрофагами, лимфоцитами, небольшим количеством нейтрофильных лейкоцитов.

Исследования органов и тканей в эксперименте с модифицированным иммунным статусом выявили существенные изменения как степени выраженности деструкции сосудистой стенки и клеток внутренних органов, так и скорости их развития. Это прежде всего проявляется резким усилением и более ранним развитием деструктивных процессов в условиях «гипертоксикиза» и химической иммуносупрессии. В то же время при стимулировании иммунной системы степень выраженности этих процессов оказывается меньшей.

Заключение. Таким образом, развитие синдрома эндотоксикиза при экспериментальном перитоните можно представить следующим образом: источник интоксикации, циркуляция по крови и лимфе токсических веществ и повреждение внутренних органов. При этом

источниками интоксикации являются экссудат брюшной полости и содержимое кишечника, которое в условиях нарушенного полостного пищеварения, обусловленного дисбактериозом, ферментопатией, дисциркуляторными расстройствами и парезом его стенки, оказывает гипертоксическое воздействие на организм. При этом оправданным является назначение адекватной антибактериальной терапии [6,9]. На определенном этапе развития заболевания эти вещества "прорываются" в кровь и лимфу, после чего наступает повреждение внутренних органов, относящихся к высокоспециализированным системам организма [2,12]. Это приводит к резкому нарушению метаболизма и структурно-функциональной организации их, появлению второй волны интоксикации. С возникновением третьего компонента эндотоксикиза формируется порочный круг и события приобретают аутокаталитический характер. Исследования, проведенные с модифицированным иммунным статусом, показали, что в условиях подавления резистентности организма животных степень выраженности деструктивных процессов в сосудистой стенке и внутренних органах нарастает. В то же время при иммуностимуляции деструктивные изменения в этих органах хотя и развиваются, но не достигают значительной степени и не приводит к смерти экспериментальных животных [8,9, 10,11].

Сведения об авторах статьи:

Кирьянов Николай Александрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО ИжГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Тел./факс: 8(3412) 46-86-53. E-mail: kirknik@list.ru.

Иванова Галина Семеновна – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ИжГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Тел./факс: 8(3412) 46-86-53. E-mail: gs1960@inbox.ru.

Баженов Евгений Леонидович – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ИжГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Тел./факс: 8(3412) 46-86-53. E-mail: oe207293@mail.ru.

Митрюков Валентин Валентинович – аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ИжГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Тел./факс: 8(3412) 46-86-53. E-mail: hivecluster@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдоминальная хирургическая инфекция (классификация, диагностика, антимикробная терапия): российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М., 2011. – 98 с.
2. Велиев, Н.Ф. Сочетанная роль факторов эндотоксикиза и синдрома внутрибрюшного гипертензионного синдрома в патогенезе абдоминального сепсиса / Н.Ф. Велиев, Д.Н. Гасанова, В.Ф. Исмаилов // Клиническая хирургия. – 2013. – № 10. – С. 21-23.
3. Лупальцов, В.И. Мини-инвазивные методы лечения гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений у больных при разлитом перитоните / В.И. Лупальцов, А.И. Ягнюк, Р.С. Ворошук, И.А. Дехтярюк // Клиническая хирургия. – 2012. – № 10. – С. 5-7.
4. Савельев, В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксиновая агрессия. – М.: Медицина, 2012. – 326 с.
5. Чернов, В.И. Прогнозирование исхода и выбор хирургической тактики при распространенном гнойном перитоните / В.И. Чернов, Б.М. Белик, Х.Ш. Пшуков // Хирургия. – 2004. – № 3. – С. 47-51.
6. Ahmetagic A. Etiology of peritonitis / A. Ahmetagic, F. Numanovic, S. Ahmetagic, L. Rakovac-Tupkovic, H. Porobic-Jahic // Med. Arh. – 2013. – V.67, N.4 – P.278-281.
7. Amorotti C. [Spontaneous and postoperative bile peritonitis. Surgical technique] / C. Amorotti, D. Mosca, P. Di Blasio // Minerva Chir. – 2002. – V.57, N. 1. – P. 41-48. [Article in Italian].
8. Yan Ji-Jing Therapeutic effects of lysophosphatidylcholine in experimental sepsis / Ji-Jing Yan, Jun-Sub Jung, Jung-Eun Lee et al. // Nature Medicine. – 2004. – V. 10. – P. 161-167.
9. Kitagawa Y. Inhibition of CCL20 increases mortality in models of mouse sepsis with intestinal apoptosis/ Y. Kitagawa, S. Kikuchi, Y. Arita et al. // Surgery. – 2013. – V. 154, N. 1. – P. 78-88.
10. Kwiecień B. In vivo anti-inflammatory activity of lipoic acid derivatives in mice / B. Kwiecień, M. Dudek, A. Bilska-Wilkosz et al. // Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). – 2013. – V.67. – P. 331-338.
11. Love K.M. A natural immune modulator attenuates stress hormone and catecholamine concentrations in polymicrobial peritonitis / K.M. Love, R.E. Barnett, I. Holbrook et al. // J. Trauma Acute Care Surg. – 2013. – V. 74, N.6. – P.1411-1418.
12. Matute-Bello G. Septic shock and acute lung injury in rabbits with peritonitis: failure of the neutrophil response to localized infection / G. Matute-Bello, C.W. Frevert, O. Kajikawa, S.J. Skerrett. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – V. 163, N. 1. – P. 234-243.