

Перитонит запускает сложный механизм патогенеза [2], который ведет к гибели 10-60% больных на протяжении многих лет [22,24-26]. Высокая летальность обусловлена абдоминальным эндотоксикозом [1, 9], последующей полиорганной недостаточностью [7] и хирургическим сепсисом [11]. Ведущим компонентом этой патологии является синдром кишечной недостаточности [5, 10, 19]. Синдром кишечной недостаточности сопровождается портальной токсемией и бактериемией [6], которая усугубляет тяжесть течения эндогенной интоксикации. Поэтому в комплексной терапии перитонита важное место занимают различные способы сорбционной детоксикации [4,12,14,18]. Особое значение имеет зондовая декомпрессия желудочно-кишечного тракта, в частности назоинтестинальная интубация [3, 21], так как в условиях пареза кишечника его содержимое является источником тяжелой аутоинтоксикации. Внутривисцеральная детоксикация и удаление токсичного кишечного содержимого являются важными факторами снижения портальной и системной токсемии и бактериемии.

Среди сорбционных методов детоксикации важное место заняла энтеросорбция различными сорбентами - поливинилпирролидоновыми, углеродными, кремнийорганическими и другими [8,16,17,23]. По сравнению с экстракорпоральной детоксикацией энтеросорбция гораздо дешевле, проще для выполнения и менее травматична. Применяемый в настоящее время способ зондовой декомпрессии кишечника путем назоинтестинальной интубации при перитоните создает благоприятные условия для энтеросорбции и различной энтеральной терапии вообще. В этой связи особый интерес привлекает применение для этой цели пищевых волокон - пектинов [13, 16,17]. Пектины обладают комплексным действием энтеросорбентов, пребиотиков для кишечной флоры и слизистых, цитопротекторов, стимуляторов моторики и др. [17, 20]. Применение пектинов более физиологично по сравнению с другими энтеросорбентами. Однако чистые, выделенные из растительных культур, пектины достаточно дороги и широкого распространения к настоящему времени не получили. В то же время современные высокие технологии, включающие сублимацию, позволяют получить из пищевого растительного сырья продукты с высоким содержанием пектинов. Физическая форма высокодисперсного гидрофильного порошка позволяет легко вводить их водную взвесь в кишечник. В нашем исследовании использованы свекловичный пектин и отечественный пектинсодержащий препарат (ПСП) столовой красной свеклы из сублимированного сырья производства ООО «Биоритм» (Москва, РФ).

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

В эксперименте объектом исследования послужили 26 крыс-самцов линии «Вистар» с массой тела 350-500 г, разделенных на две группы. Всем выполнялась лапаротомия под наркозом, вживление электродов в двенадцатиперстную, тощую и подвздошную кишку, гастростомия для инфузии солевого энтерального раствора (СЭР) или раствора пектина. Исследовалось влияние СЭР и 1-, 2-, 4-процентных растворов свекловичного пектина на послеоперационную моторику тонкой кишки, ее слизистую и типичную микрофлору в стандартных штаммах. Введение СЭР и 1% раствора пектина производилось на 1-е, 2-е и 3-й сутки после операции два раза в сутки - в течение одного часа и в течение трех часов. После каждого введения производилась запись электрической активности. У крыс обеих групп производилась запись электрической активности ДПК, тощей и подвздошной кишки на протяжении трех суток послеоперационного периода.

В клинике обследованы 150 пациентов в возрасте от 19 до 86 лет (средний возраст 71,2 года) с разлитым перитонитом различной этиологии. Среди причин перитонита на первом месте был острый аппендицит (24%), на втором - перфоративная язва желудка или 12-перстной кишки (21,3%). Для сравнительного анализа результатов лечения были сформированы 3 группы пациентов методом парной выборки. Контрольная группа больных получала традиционное лечение. ЭС проводили известным углеродным сорбентом УАО-А и пектинсодержащим препаратом (ПСП) столовой свеклы из сублимированного сырья. Полученные результаты сравнивались. Большая часть пациентов поступила в токсической стадии перитонита - 85,3%. Время с момента заболевания до госпитализации в среднем составило 24-48 часов. Экссудат в брюшной полости у 78,6% больных был гнойно-фибринозным и лишь у 16% - серознофибринозным.

Всем больным в экстренном порядке были выполнены операции с устранением источника перитонита, санацией и дренированием брюшной полости и назоинтестинальной интубацией. В пред- и послеоперационном периодах проводили инфузионную дезинтоксикационную и антибактериальную терапию. Во второй группе кроме вышеуказанного лечения проводили ЭС ПСП, а в третьей ЭС УАО-А. Сорбенты вводили в назоинтестинальный зонд в разовой дозе 5-Ю г 2-3 раза в сутки. Длительность ЭС составляла весь период нахождения зонда в кишечнике и составляла в среднем 4-5 дня. Тяжесть состояния больных оценивали по шкале SAPS. Энтеросорбцию проводили через однопросветный зонд диаметром 0,6-0,8 см, установленный интраоперационно до дистальных отделов тонкой кишки. Это позволяло эффективно осуществлять декомпрессию кишечника и введение сорбента. Осложнений и побочных действий ЭС в проведенном исследовании не отмечено.

В качестве пектинсодержащего продукта (ПСП) для энтеросорбции мы использовали порошок столовой свеклы, который приготавливают согласно ТУ 9199-013-00353158-97 (разработаны впервые), сертификат на продукт № 77.72.10.916.П.05042. Оптимальное сохранение состава и свойств сырья, высокую гигроскопичность и сорбционную активность, физическую форму высокодисперсного порошка обеспечивают технологии с использованием сублимации (патенты РФ №№ 2136182 и 2154969 ООО «Биоритм»). Этот ПСП содержит пектинов 0,7-1,0% при емкости по протопектинам до 20%, что позволяет восполнять утилизированные пектины при диссоциации в водной среде. Также содержатся бетаин, флавоноиды, йод, калий, натрий, кальций, магний, марганец, железо, цинк, медь, кобальт, бета-каротин, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР, Н, С, К, мезоинозит. Препарат содержит до 0,36 мас% кристаллического йода, то есть является антисептиком. Диссоциация полигалактуроновой кислоты, основы пектина, в водной среде на спирты и альдегиды усиливает антисептические свойства препарата.

Продукт содержит 17 аминокислот, в том числе 2,2-2,79 мас% глутаминовой. Глутамин занимает центральное место в азотистом обмене, являясь предшественником синтеза пурина и пиримидина, является главным пластическим и энергетическим материалом для быстрорастущих клеток - энтероцитов, лимфоцитов и макрофагов. Глутамин - транспортное средство для переноса аммиака в нетоксичной форме из периферической ткани в почки для экскреции и в печень для образования мочевины. Большая часть его метаболизируется в слизистой оболочке тонкой кишки вместо глюкозы, жирных кислот или кетонов, сохраняя их для других жизненно важных органов [17,21]. Таким образом, препарат является нутриентом.

Сорбционную активность ПСП определяют большая сорбирующая поверхность за счет физической формы высокодисперсного порошка, гидрофильность не менее 1:20 за счет сублимации, наличие пектинов и протопектинов, лигнина и клетчатки. Пектины, образуя гидрофильный гель, стимулируют моторику кишечника, в том числе при его парезе. Нутритивные возможности определяются пищевой ценностью по углеводам, белкам, про- и витаминам, микроэлементам. Пектины - пробиотики, диссоциируют на короткоцепочечные жирные кислоты (пропионаты, бутираты и ацетаты), являются цитопротекторами для энтеро- и колоноцитов и собственной микрофлоры кишечника [17,21]. Восстановленные смеси обладают высокой текучестью и легко вводятся в назоинтестинальный зонд, начиная с диаметра 0,5 см.

Для оценки клинической эффективности ЭС при эндотоксикозе мы провели анализ тяжести состояния по шкале SAPS (Le Gall G.R., 1984), уровень веществ средней молекулярной массы (ВСММ) по М.Я. Малаховой, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу в первые 7 суток послеоперационного периода. Оценивали длительность пареза кишечника и назоинтестинальной интубации, характер послеоперационных осложнений и летальность.

### **Результаты и их обсуждение**

Экспериментальные исследования показали следующее. Анализ динамики электрической активности тонкой кишки крыс контрольной группы при введении СЭР в раннем послеоперационном периоде показал, что в первые сутки после операции наблюдалось значительное снижение интенсивности спайковой активности. На электромиограммах всех исследуемых отделов отмечались единичные потенциалы действия, отдельные пачки потенциалов действия слабой интенсивности, ММК отсутствовал. На вторые сутки после операции в фоновых записях выявлялось незначительное повышение интенсивности спайковой активности. На электромиограммах наблюдались пачки потенциалов действия, в основном слабой интенсивности. На третьи сутки после операции характер электрической активности соответствовал фазе II - нерегулярной активности миоэлектрического комплекса. Также отмечалось появление кратковременных хаотичных фаз III. При этом интенсивность спайковой активности повышалась, однако оставалась ниже нормальных значений.

При введении пектина анализ результатов обработки сигналов электрической активности показал, что сила ответной реакции неодинакова. Чем больше снижена электрическая активность, тем сильнее выражен стимулирующий эффект. При этом если электрическая активность снижена (на первые сутки после операции), то более эффективной является кратковременная стимуляция. Через 1 час после введения пектина электрическая активность в исследуемых отделах тонкой кишки возрастает в 3-5 раз. Если на этом фоне продолжать вводить раствор пектина (еще 3 часа), то происходит снижение электрической активности - кишка «устала». При высоком уровне интенсивности спайковой активности (на третьи сутки после операции) реакция на введение пектина практически отсутствует. Кроме этого, следует отметить, что в ответ на введение пектина наблюдается постоянная фаза II - нерегулярной активности - чередование сильной интенсивности пачек потенциалов действия с короткими периодами покоя. Распространения пропульсивной активности не наблюдается. Все отделы тонкой кишки работают синхронно. В первые сутки после операции на электромиограммах ДПК, тощей и подвздошной кишки наблюдались единичные потенциалы действия, отдельные пачки потенциалов действия слабой интенсивности, ММК отсутствовал. Отмечалось значительное снижение общей интенсивности генерации потенциалов действия во всех отделах. На вторые сутки после операции резко усиливалась интенсивность генерации потенциалов действия во всех отделах. Картина паттернов электрической активности была достаточно разнообразной: в ДПК это мощные потенциалы действия либо пачки потенциалов действия в виде минутных ритмов; в тощей и подвздошной кишке длительные пачки потенциалов действия чередовались с короткими периодами покоя.

На третьи сутки после операции характер организации спайковой активности сильно отличался от нормы. Это проявлялось прежде всего в отсутствии нормальных фаз покоя и регулярной активности, то есть отсутствии нормального ММК. Наблюдалась практически постоянная фаза нерегулярной активности во всех отделах тонкой кишки. При этом происходило дальнейшее повышение интенсивности спайковой активности (относительно вторых суток) во всех исследуемых отделах, при этом ее значения практически соответствовали нормальным.

Таким образом, в срок от первых к третьим суткам послеоперационного периода под влиянием пектина происходила нормализация параметров интенсивности электрической активности.

Морфологическая картина подвздошной кишки после введения пектина в раннем послеоперационном периоде была следующей. В первые сутки после операции после введения пектина отмечается большое количество ворсин, плотно прилегающих друг к другу, удлинённой формы. Эпителий выстлан неизменной щеточной каймой, складчатого вида, равномерной высоты каемчатых эпителиоцитов. Ядра расположены базально, часть - центрально, с митозами. Внутриклеточные органеллы расположены равномерно. В эпителии большое количество бокаловидных клеток на разных стадиях выброса секрета и умеренное количество лимфоцитов. Ко вторым и третьим суткам после операции покровный эпителий выстлан неизменной щеточной каймой, складчатого вида, содержит умеренное количество бокаловидных клеток и лимфоцитов. Ядра расположены базально или центрально, сохраняется митотическая

активность. Обнаруженная митотическая активность в ядрах каемчатых эпителиоцитов и крипах слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки, вероятнее всего, свидетельствует о повышенной пролиферативной активности всасывающего эпителия, то есть пектин является энтеропротектором.

Произведено изучение бактерицидных свойств пектина в концентрации 1%, 2% и 4% на солевом энтеральном растворе. В качестве контроля использовали СЭР. В результате проведенных исследований установлено, что через 24 часа наблюдалось отсутствие роста *Proteus vulgaris* в растворах пектина 1%, 2% и 4% концентрации; *Staphylococcus aureus* - 2% и 4% растворах пектина. *Escherichia coli*, *Salmonella enteridis* и *Pseudomonas aeruginosa* отсутствовали только в 4% растворах, а в 1%, 2% рас-

творах пектина отмечено частичное подавление их роста. *Klebsiella oxytoca* и *Shigella sonne* сохраняли жизнеспособность в течение всего срока наблюдения. Пектин обладает выраженным бактерицидным действием на *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, а на *Pseudomonas aeruginosa* действует слабее, так как уже к 4-му часу контакта синегнойной палочки с 4% раствором пектина при контрольном высеве отсутствовал рост на плотных питательных средах. Пектин лизировал бактериальные клетки *Staphylococcus* и *Proteus vulgaris*, слабее действовал на *Escherichia coli*, *Salmonella enteridis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Устойчивыми к пектину были *Klebsiella oxytoca* и *Shigella sonna*.

Таким образом, энтеральное введение 1% раствора пектина в раннем послеоперационном периоде стимулирует электрическую активность тонкой кишки, вызывает усиление пролиферативных процессов слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки и обладает выраженным бактерицидным действием на патогенные штаммы микроорганизмов. В раннем послеоперационном периоде под влиянием пектина нормализация параметров интенсивности спайковой электрической активности тонкой кишки наблюдается уже к третьим суткам. Это послужило предпосылкой к клиническому применению ПСП в лечении перитонита.

Клиническое применение ПСП показало следующее. Применение ПСП улучшает моторно-эвакуаторную функция кишечника, происходит более раннее разрешение пареза. Длительность пареза в среднем составила при использовании ПСП 3,5 суток, при ЭС УАО-А 3,8 суток, а в контрольной группе - 5 суток. ЭС сократила сроки назоинтестинальной интубации с 5,2 суток до 3,8 суток во 2-й группе и до 4,2 суток в 3-й группе. После удаления зонда при ЭС ПСП не возникла необходимость в дополнительной медикаментозной стимуляции кишечника.

В результате лечения с применением ПСП установлено, что уменьшение тяжести состояния по SAPS наступает в более ранние сроки. Исходно тяжесть состояния составляла  $7,8-8,0 \pm 0,54$ . На 7-е сутки в группе при лечении с ПСП он составил  $1,9 \pm 0,11$ , при ЭС УАО-А  $2,0 \pm 0,87$ , в контрольной группе -  $2,4 \pm 0,87$ . При ЭС ПСП тяжесть состояния уже на 2-е сутки лечения меньше, чем на 1-е сутки. В контрольной группе динамика тяжести состояния наблюдается лишь на 3-й сутки.

Летальность в группе больных с ЭС ПСП была снижена с 14% (контрольная группа) до 6,6% (табл. 1). Умирали больные в токсической и терминальной стадии перитонита.

Для оценки влияния ЭС ПСП на микрофлору кишечника нами были проведены бактериологические исследования отделяемого из назоинтестинальных зондов на аэробную флору в течение 4 суток после операции. В раннем послеоперационном периоде у всех пациентов имелся высокий уровень бактериальной контаминации кишечного содержимого. Во время проведения ЭС ПСП происходило уменьшение избыточной микробной контаминации тонкой кишки. При использовании ПСП у больных с перитонитом уже на 2-е сутки снижение титра бактериальной обсемененности составило 10%, а на четвертые - 31%. Произошло значительное уменьшение количества микробных ассоциаций, к четвертым суткам у 20% больных роста аэробной микрофлоры при посеве не наблюдалось. При использовании УАО-А динамика снижения титра наблюдалась в меньшей степени. На 2-е сутки снижение составило 40%, после чего положительной динамики не наблюдалось. В контрольной группе на четвертые сутки у всех больных присутствовал рост аэробной микрофлоры, доля высеваемых микробных ассоциаций увеличилась в 2 раза. То есть ЭС ПСП эффективно уменьшает контаминацию тонкой кишки при перитоните.

ЭС ПСП является наиболее эффективным методом лечения больных с перитонитом, чем ЭС УАО-А или традиционная детоксикационная терапия. После 3-4 сеансов ЭС ПСП снижение ВСММ и ЛИИ на первые сутки составило 4,1% и 16% при реактивной стадии, при терминальной 0,7% и 12%, а при токсической снижение не наблюдалось. На 3-й сутки уровень ВСММ снизился на 89% при реактивной стадии, 69% при токсической и на 31% при терминальной. Уровень ВСММ и ЛИИ на 5-е сутки лечения при реактивной и токсической стадии был в норме, а при терминальной уровень ВСММ превышал норму на 50%, а ЛИИ - на 10%. В то же время в группе с ЭС УАО-А и контрольной группе отмечено менее выраженное снижение показателей уровня ВСММ и ЛИИ. В 1-й группе на первый день лечения при реактивной стадии снижение составило 0,7% и 0,9%, в 3-й группе 3,1% и 10%. При токсической и терминальной стадии на первые сутки положительной динамики не прослеживалось. На третий день в 1-й группе при реактивной стадии перитонита показатель уровня ВСММ снизился на 17%, а в 3-й - на 65%. При терминальной стадии перитонита в 1-й группе показатель снизился на 9% и 48% в 3-й группе, при токсической - на 3% и 20% соответственно. На 5-е сутки детоксикационной терапии в 1-й группе показатели ВСММ и ЛИИ все еще оставались высокими при любой стадии перитонита, в 3-й группе превышали норму на 20-25%.

Вышесказанное позволяет утверждать, что положительная динамика уровня ВСММ и ЛИИ подтверждает эффективность применения ЭС ПСП в комплексном лечении синдрома эндогенной интоксикации. Кроме этого, более быстрое снижение ЛИИ под влиянием ПСП мы расцениваем как положительное влияние на течение системной воспалительной реакции (СВР).

Иммунный статус больных при поступлении характеризовался снижением активности Т-клеточного и В-гуморального звеньев иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов. Снижение активности иммунорегуляторных клеток выражалось в уменьшении общего числа Т-лимфоцитов. Это снижение обусловлено уменьшением числа Т-

хелперов. Иммунорегуляторный индекс был снижен до 2,1 при норме 3,3. При оценке В-звена было выявлено нормальное число В-лимфоцитов крови, которое сопровождалось нарушением их функционального состояния. Это выразилось в снижении уровня IgA и увеличении IgM и IgG. Число 0-лимфоцитов было повышено до 29 при норме 16. Это повышение обусловлено функционально неполноценными Т-лимфоцитами. Динамика показателей иммунитета во время лечения с применением ПСП представлена на рисунке 1.

Следовательно, иммунный статус у больных характеризовался снижением активности Т-звена и увеличением числа Т-супрессоров, дисиммуноглобулинемией в сторону снижения уровней IgA и увеличения содержания IgM и IgG, а также угнетением поглотительной функции нейтрофилов. После проведения ЭС ПСП отмечалось повышение общего числа Т-лимфоцитов до 57% за счет увеличения количества «активных» Т-лимфоцитов до 16, Т-хелперов - до 43. В результате этого повысился иммунорегуляторный индекс до 3,0. Количество В-лимфоцитов повысилось до 21, что сопровождалось увеличением уровня IgA до 1,68 г/л и IgG до 17,8 г/л и некоторым снижением IgM до 1,2 г/л. Число недифференцированных 0-лимфоцитов снизилось до 22. В отношении фагоцитарной активности нейтрофилов отмечено повышение активности и интенсивности фагоцитарного процесса (ФИ = 81%, ФЧ = 7,7). При лечении ПСП отмечается положительная динамика иммунологических показателей в отношении Т-клеточного и В-гуморального звеньев иммунитета и функциональной способности нейтрофилов, что позволяет рассматривать ПСП как иммуностимулирующий препарат у больных с эндотоксикозом.

Количество осложнений в послеоперационном периоде в группах с ЭС значительно меньше, чем в контрольной группе. Уменьшилось количество пневмоний на 12%. Этот факт связан с более ранним разрешением пареза кишечника (с 5 до 3,5 дня) и удалением назоинтестинального зонда (с 5,2 до 3,8 дня), что уменьшает вероятность развития нозокомиальных пневмоний.

### Заключение

Пектин является эффективным средством для энтеростимуляции, энтерорепарации и энтеросанации. Его лечебные свойства можно улучшить.

Современные высокие технологии, включая сублимацию, позволили создать из пищевого растительного сырья лечебный пектинсодержащий препарат с комплексным лечебным действием. Уменьшение сроков разрешения пареза кишечника и назоинтестинальной интубации в 1,3 раза, снижение тяжести состояния больных по шкале SAPS уже на 2-е сутки, улучшение показателей иммунитета, более быстрое снижение токсичности плазмы крови и лейкоцитарного индекса интоксикации, снижение микробной контаминации тонкой кишки, уменьшение количества послеоперационных пневмоний на 12% и послеоперационной летальности с 14% до 6,6% показали преимущества энтеросорбции пектинсодержащим препаратом. Исследованный нами ПСП обладает преимуществами перед аналогами, что позволяет рекомендовать его для применения в комплексном лечении синдрома эндогенной интоксикации при перитоните.

### Сравнительная летальность в разных стадиях перитонита\*

Токсическая стадия					
Контроль, n = 43		ЭС ПСП, n = 50		ЭС УАО-А, n = 55	
Умерло	%	Умерло	%	Умерло	%
4	8	1	1,6	4	10
Терминальная стадия					
Контроль, n = 3		ЭС ПСП, n = 4		ЭС УАО-А, n = 1	
Умерло	%	Умерло	%	Умерло	%
3	6	3	5	1	2,5

\*В реактивной стадии перитонита смертей не было.

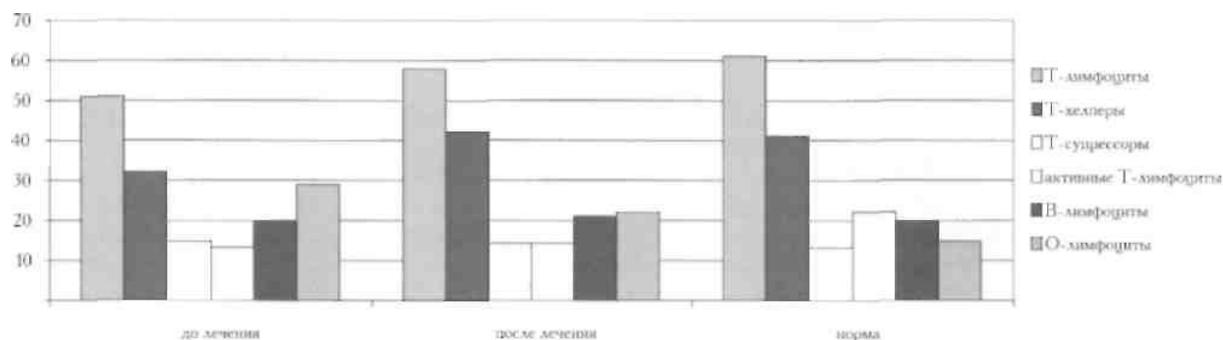


Рис. 1. Иммунологические показатели до и после применения ПСИ.

