

**А.В. БОГДАНОВИЧ, В.Н. ШИЛЕНОК, Л.Н. КИРПИЧЕНОК**

**КОРРЕКЦИЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ОСТРОЙ  
СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ**

УО «Витебский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Представлены результаты исследования активности протеолитических процессов в сыворотке крови и содержимом тонкой кишки у 58 больных острой спаечной кишечной непроходимостью, у которых в комплексном лечении применялась назогастроинтестинальная интубация тонкой кишки. Установлено, что в раннем послеоперационном периоде у больных острой спаечной кишечной непроходимостью в сыворотке крови и содержимом тонкой кишки наблюдается повышенный уровень протеолитической активности, отрицательно влияющий на функцию кишечника. Использование интестинального лаважа с применением  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты приводит к более быстрому снижению и нормализации общей протеолитической активности как в содержимом тонкой кишки, так и в сыворотке крови, к снижению  $\beta_1$ -антипротеиназного ингибитора, индекса протеолиза, а также способствует более быстрой ликвидации пареза кишечника, возможности более раннего удаления назогастроинтестинального зонда. Использование  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты при интестинальном лаваже является одним из эффективных методов коррекции протеолитической активности в раннем послеоперационном периоде, способствует нормализации нарушенной функции тонкой кишки.

*Ключевые слова: тонкая кишка, кишечная непроходимость, интестинальная декомпрессия, интестинальный диализ, протеолиз.*

The results of proteolytic processes activity investigation in the blood serum and the small intestine content in 58 patients with acute adhesive intestinal obstruction are given in the article. Nasogastrintestinal intubation of small intestine was performed in all these patients. It was found out that in the early post operative period in the patients with acute adhesive intestinal obstruction, an increased level of proteolytic activity in the blood serum and small intestine content is observed, which influences the liver function negatively. The application of intestinal intubation with  $\epsilon$ -aminocaproic acid usage results in faster general proteolytic activity decrease and normalization both in the small intestine content and blood serum; it also leads to decrease of  $\beta_1$ -antiproteinase inhibitor, of proteolysis index; it also contributes to faster enteroparesis elimination and to the possibility of earlier nasogastrintestinal tube removal.  $\epsilon$ -aminocaproic acid usage in intestinal intubation is one of the most effective methods of proteolytic activity correction in early post operative period, it contributes to normalization of the small intestine functional disturbances.

*Keywords: small intestine, intestinal obstruction, intestinal decompression, intestinal dialysis, proteolysis.*

Тяжесть состояния больных острой спаечной кишечной непроходимостью в послеоперационном периоде во многом определяется развитием синдрома энтеральной недостаточности.

С развитием пареза и задержкой пассажа кишечного содержимого происходят интенсивный рост и изменение микрофлоры тонкой кишки, развивается процесс проксимальной микробной контаминации и колонизации [2, 4].

В дооперационном периоде у большинства больных функциональная система детоксикации обладает значительными компенсаторными ресурсами. Развитие декомпенсации детоксикационных систем в раннем послеоперационном периоде наиболее опасно [6].

Нарушения ферментативных процессов в крови и тонкой кишке усиливают явления эндотоксикоза. Установлено, что существенную роль в генерализации инфекции играет способность аэробных и анаэробных микроорганизмов (бактероидов, синегнойной и кишечной палочки, протей, золотистого стафилококка и др.) к активной продукции различных ферментов: протеиназ, лактатдегидрогеназы, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы и др. [5,9].

В последнее время все больше внимание привлекают протеолитические ферменты и их ингибиторы. Протеолиз от рождения до смерти занимает универсальное место в регуляции важнейших биологических процессов организма: обмене белков, свертывании крови, фибринолизе, воспалении, формировании иммунного ответа и др.

По вопросам изменения активности ферментных систем при острой кишечной непроходимости имеются единичные противоречивые сообщения [3], нет данных об оценке активности протеолитических ферментов в раннем послеоперационном периоде, что необходимо учитывать при энтеральной декомпрессии и инфузии растворов.

Целью работы является улучшение результатов лечения больных острой спаечной кишечной непроходимостью в послеоперационном периоде путем коррекции протеолитической активности тонкокишечного содержимого.

### **Материалы и методы**

По поводу острой спаечной кишечной непроходимости оперировано 58 больных. Всем больным выполнена назогастроинтестинальная интубация с аспирацией кишечного содержимого и последующей длительной декомпрессией кишки. Для назогастроинтестинальной интубации использовался одноканальный полихлорвиниловый зонд, который во время операции проводили ниже препятствия или до илеоцекального угла. В послеоперационном периоде проводили комплексную терапию, направленную на коррекцию и профилактику нарушений функции органов и систем, которая включала в себя обезболивающую, антибактериальную, инфузионную, детоксикационную терапию.

Первую группу (I) составили 37 больных острой спаечной кишечной непроходимостью. У 30 больных выполнена операция рассечение спаек, 7 больным выполнены: операция рассечение спаек и резекция участка тонкой кишки. Во время операции и в послеоперационном периоде через назогастроинтестинальный зонд осуществлялась эвакуация кишечного содержимого и промывание тонкой кишки физиологическим раствором хлорида натрия (в назогастроинтестинальный зонд под давлением 150 мм водного столба вводилось 400 мл раствора NaCl 0,9% с последующей аспирацией кишечного химуса).

Вторую группу (II) составили 21 больной острой спаечной кишечной непроходимостью, которым проводили коррекцию протеолитической активности тонкокишечного содержимого следующим образом: в назогастроинтестинальный зонд таким же способом вводилось 400 мл 0,9% раствора NaCl с последующей его аспирацией, затем вводилось 200 мл 5% ε-

аминокапроновой кислоты с пережатием зонда на 30 минут. Данную процедуру проводили в 1-е, 2-е и 3-и сутки послеоперационного периода через 12 часов, 2 раза в сутки.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых пациентов, которым выполнялась (по разным показаниям) фиброгастроуденоскопия (ФГДС). Забор тонкокишечного содержимого производился из 12-перстной кишки.

В содержимом тонкой кишки у больных I, II и контрольной группы и в содержимом 12-перстной кишки определяли общую протеолитическую активность (ОПА) по Л.П. Алексеенко [1] в модификации Л.Н. Кирпиченок, с использованием в качестве субстрата человеческого сывороточного альбумина. В сыворотке крови всех больных определяли общую протеолитическую активность по методу Erlanger V.F. et al. [8] (по расщеплению N- $\alpha$ -бензоил-D,L-аргинина паранитроанилида) и содержание эндогенных ингибиторов:  $\alpha_2$ -макроглобулина (МГ) и  $\alpha_1$ -антипротеиназного ингибитора (АПИ) по методу предложенной Т.А. Хватовым и В.Б. Беловой [7]. За суммарную ингибиторную емкость (СИЕ) принимали сумму активности основных ингибиторов – АПИ+МГ, индекс протеолиза (ИП) – это соотношение общей протеолитической активности к сумме активности основных ингибиторов протеиназ.

Статистическую обработку полученных цифровых материалов производили на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel 2000, Statistica 6.0., Statgraphics Plus, Version 5.1. Оценка статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок производилась по критерию Стьюдента при уровне значимости не ниже  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В первой группе в первые сутки послеоперационного периода отмечалось увеличение общей протеолитической активности в содержимом тонкой кишки в 5,4 раза по сравнению с контрольной группой, затем она постепенно снижалась: к третьим суткам ОПА снизилась на 61,27% по сравнению с первыми сутками (таблица 1).

Во второй группе в первые сутки послеоперационного периода отмечалось увеличение ОПА по сравнению с контрольной группой в 3,5 раза, к 3-м суткам послеоперационного периода ОПА снизилась на 67,41% по сравнению с первыми сутками. После интестинального лаважа с  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой наблюдалось снижение общей протеолитической активности в тонкокишечном содержимом в первые сутки на 35,25%, ко вторым суткам – на 50%, к третьим суткам – на 45,52% по сравнению с первой группой (таблица 1).

Таблица 1

**Белокрасщепляющая активность содержимого тонкой кишки**

Показатель	ОПА 1 группа ед. ч <sup>-1</sup> . л <sup>-1</sup>	ОПА 2 группа ед. ч <sup>-1</sup> . л <sup>-1</sup>	Контроль ед. ч <sup>-1</sup> . л <sup>-1</sup>
1 сутки Значение P <sub>к</sub>	1453 <0,001	940,8 <0,001	268,8
2 сутки Значение P <sub>к</sub> Значение P <sub>1</sub>	823,2 <0,001 <0,001	411,6 <0,001 <0,001	
3 сутки Значение P <sub>к</sub> Значение P <sub>2</sub> Значение P <sub>3</sub>	562,8 <0,001 <0,001 <0,001	306,6 0,02 0,08 <0,001	

Примечание: P<sub>к</sub> - достоверность изменений изучаемых показателей с показателями контрольной группы, P<sub>1</sub> - достоверность изменений изучаемых показателей на вторые сутки с показателями в первые сутки, P<sub>2</sub> - достоверность изменений изучаемых показателей на третьи сутки с показателями во вторые сутки, P<sub>3</sub> - достоверность изменений изучаемых показателей на третьи сутки с показателями в первые сутки.

В первой группе в первые сутки послеоперационного периода отмечалось увеличение ОПА в сыворотке крови в 2,43 раза по сравнению с контрольной группой, наибольшая протеолитическая активность зарегистрирована в 1-е сутки после операции. Ко вторым суткам достоверного снижения изучаемого показателя не наблюдалось. К третьим суткам ОПА снизилась на 25% по сравнению с первыми сутками (таблицы 2, 3, 4).

Таблица 2

**Интенсивность протеолитических процессов в сыворотке крови у больных контрольной группы и первой группы в раннем послеоперационном периоде (первые сутки, n=37)**

Показатели	Контроль	Медиана	Минимум	Максимум	Значение P	Значение P <sub>к</sub>
ОПА, мккат	13,04	31,76	9,64	55,58	<0,001	<0,001
МГ, г/л	2,0	2,15	0,79	3,88	0,069	<0,001
АПИ, г/л	2,22	2,59	1,52	3,97	0,002	0,21
СИЕ, г/л	4,12	4,43	3,3	6,28	0,0003	<0,001
ИП, усл. ед.	3,22	6,8	1,93	13,71	<0,001	0,11

Примечание: P<sub>к</sub> - достоверность изменений изучаемых показателей в первые сутки с показателями в контрольной группе, P - достоверность изменений изучаемых показателей в первые сутки с показателями на третьи сутки.

Таблица 3

**Интенсивность протеолитических процессов в сыворотке крови у больных первой группы в раннем послеоперационном периоде (вторые сутки, n=37)**

Показатели	Медиана	Минимум	Максимум	Значение Р	Значение Р <sub>к</sub>
ОПА, мккат	30,06	10,2	55,58	0,18	<0,001
МГ, г/л	2,25	0,74	3,4	0,42	0,13
АПИ, г/л	2,54	1,62	3,87	0,43	0,001
СИЕ, г/л	4,52	2,9	6,79	0,38	0,001
ИП, усл. ед.	6,18	1,93	12,74	0,19	<0,001

Примечание: Р<sub>к</sub> - достоверность изменений изучаемых показателей на вторые сутки с показателями в контрольной группе, Р - достоверность изменений изучаемых показателей на вторые сутки с показателями в первые сутки.

Таблица 4

**Интенсивность протеолитических процессов в сыворотке крови у больных первой группы в раннем послеоперационном периоде (третьи сутки, n=37)**

Показатели	Медиана	Минимум	Максимум	Значение Р	Значение Р <sub>к</sub>
ОПА, мккат	23,82	10,2	44,8	<0,001	<0,001
МГ, г/л	1,45	0,62	3,59	0,0001	<0,001
АПИ, г/л	2,38	0,84	3,66	0,34	0,007
СИЕ, г/л	3,87	2,42	6,33	0,0003	0,14
ИП, усл. ед.	5,73	2,08	18,48	0,33	<0,001

Примечание: Р<sub>к</sub> - достоверность изменений изучаемых показателей на третьи сутки с показателями в контрольной группе, Р - достоверность изменений изучаемых показателей на третьи сутки с показателями на вторые сутки.

Во второй группе, после применения  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты, общая протеолитическая активность в первые сутки после операции была выше в 2,35 раза, чем в контрольной группе, ко вторым суткам наблюдалось ее снижение на 25,93%, к третьим суткам – на 40,72% по сравнению с первыми сутками (таблицы 5, 6, 7). После применения аминокaproновой кислоты отмечалось уменьшение ОПА в первые сутки на 3,59%, на вторые сутки на 24,55%, в третьи сутки на 23,8% по сравнению с первой группой.

Таким образом, во второй группе после интестинального лаважа с  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой, наблюдалось снижение общей протеолитической активности как в содержимом тонкой кишки, так и в сыворотке крови.

В первой группе отмечалось увеличение активности  $\alpha_1$ -антипротеиназного ингибитора в первые сутки на 16,67%, на вторые сутки на 14,41%, на третьи сутки на 7,2%, по сравнению с контрольной группой (табл.2, 3, 4), достоверного изменения изучаемого показателя ко вторым и третьим суткам послеоперационного периода не наблюдалось.

Во второй группе наблюдалось увеличение АПИ в первые сутки на 6,76% по сравнению с контрольной группой. К третьим суткам послеоперационного периода отмечалось снижение АПИ на 18,14% по сравнению с первыми сутками (таблицы 5, 6, 7).

Можно предположить, что во второй группе уменьшение активности АПИ в сыворотке крови связано со снижением его компенсаторного выброса вследствие уменьшения протеолитической активности.

В первой группе уровень активности  $\alpha_2$ -макроглобулина в первые и вторые сутки послеоперационного периода достоверно не отличался от контрольных значений, к третьим суткам наблюдалось снижение изучаемого показателя на 32,56% по сравнению с первыми сутками, на 27,5% по сравнению с контрольной группой (таблицы 2, 3, 4).

Во второй группе отмечалось увеличение уровня МГ ко вторым суткам послеоперационного периода на 15% по сравнению с контрольной группой, к третьим суткам МГ снизился до уровня контрольных значений (таблицы 5, 6, 7).

Таблица 5

**Интенсивность протеолитических процессов в сыворотке крови у больных второй группы в раннем послеоперационном периоде (первые сутки, n=21)**

Показатели	Медиана	Минимум	Максимум	Значение Р	Значение Р <sub>к</sub>
ОПА, мккат	30,62	12,47	66,92	0,0001	<0,001
МГ, г/л	2,2	1,72	2,93	0,2	0,02
АПИ, г/л	2,37	1,97	3,49	0,0001	<0,001
СИЕ, г/л	4,64	3,93	5,74	0,0002	<0,001
ИП, усл. ед.	6,51	2,66	12,06	0,0007	<0,001

*Примечание: Р<sub>к</sub> - достоверность изменений изучаемых показателей в первые сутки с показателями в контрольной группе, Р - достоверность изменений изучаемых показателей в первые сутки с показателями на третьи сутки.*

Таблица 6

**Интенсивность протеолитических процессов в сыворотке крови у больных второй группы в раннем послеоперационном периоде (вторые сутки, n=21)**

Показатели	Медиана	Минимум	Максимум	Значение Р	Значение Р <sub>к</sub>
ОПА, мккат	22,68	10,2	55	0,02	<0,001
МГ, г/л	2,3	1,49	2,83	0,08	<0,001
АПИ, г/л	2,48	1,12	3,3	0,022	0,14
СИЕ, г/л	4,56	3,35	5,6	0,17	0,002
ИП, усл. ед.	4,49	2,66	12,06	0,07	<0,001

*Примечание; Р<sub>к</sub> - достоверность изменений изучаемых показателей на вторые сутки с показателями в контрольной группе, Р - достоверность изменений изучаемых показателей на вторые сутки с показателями в первые сутки.*

**Интенсивность протеолитических процессов в сыворотке крови у больных второй группы в раннем послеоперационном периоде (третьи сутки, n=21)**

Показатели	Медиана	Минимум	Максимум	Значение Р	Значение Р <sub>к</sub>
ОПА, мккат	18,15	12,4	31,76	0,03	<0,001
МГ, г/л	2,12	1,38	2,56	0,01	0,16
АПИ, г/л	1,94	1,28	2,88	0,021	0,09
СИЕ, г/л	3,98	2,93	5,43	0,002	0,31
ИП, усл. ед.	4,4	2,29	10,85	0,24	<0,001

*Примечание: Р<sub>к</sub> - достоверность изменений изучаемых показателей на третьи с показателями в контрольной группе, Р - достоверность изменений изучаемых показателей на третьи сутки с показателями на вторые сутки.*

В первой группе в первые сутки послеоперационного периода отмечалось увеличение суммарной ингибиторной емкости по сравнению с контрольной группой на 7,52%, к третьим суткам СИЕ снизилась на 12,64% (по сравнению с первыми сутками) (таблицы 2, 4).

Во второй группе в первые сутки отмечалась повышение СИЕ на 12,62% по сравнению с контрольной группой. На вторые сутки достоверного изменения изучаемого показателя не наблюдалось (по сравнению с первыми сутками). К третьим суткам отмечалось снижение СИЕ на 12,72% по сравнению со вторыми сутками (таблицы 5, 6, 7).

Таким образом, в первой и во второй группах со стороны СИЕ отмечались аналогичные изменения, однако в первой группе СИЕ уменьшалась, в основном за счет МГ, а во второй группе за счет снижения АПИ.

Индекс протеолиза отражает напряженность или управляемость протеолитических процессов. В первой группе наблюдалось увеличение ИП в первые сутки в 2,11 раза по сравнению с контрольной группой. Ко вторым и третьим суткам достоверного изменения изучаемого показателя не наблюдалось (таблицы 2, 3, 4).

Во второй группе в первые сутки послеоперационного периода наблюдалось увеличение ИП в 2,02 раз по сравнению с контрольной группой. К третьим суткам ИП снизился на 32,41% по сравнению с первыми сутками (таблицы 5, 7).

Изменения в системе протеолиза соответствовали клиническим показателям. В первой группе количество удаляемого тонкокишечного содержимого варьировало в достаточно широких пределах (выделялось от 100 до 3000 мл за сутки). Во второй группе отмечалось уменьшение количества удаляемого кишечного отделяемого (от 100 до 800 мл за сутки), к третьим суткам оно приобретало менее застойный характер. Учитывая улучшение общего состояния больных (нормализация температуры, появление перистальтики, отхождение газов), назогастроинтестинальный зонд удаляли на 3-и – 4-е сутки послеоперационного периода, в то время как в первой группе зонд удаляли на 4-е – 6-е сутки после операции.

**Выводы**

1. В раннем послеоперационном периоде у больных острой спаечной кишечной непроходимостью в сыворотке крови и содержимом тонкой кишки наблюдается

повышенный уровень протеолитической активности, отрицательно влияющий на функцию кишечника.

2. Использование интестинального лаважа с применением аминокaproновой кислоты приводит к более быстрой нормализации общей протеолитической активности как в содержимом тонкой кишки, так и в сыворотке крови, к снижению  $\alpha_1$ -антипротеиназного ингибитора, индекса протеолиза, а также способствует более ранней ликвидации пареза кишечника.

#### *ЛИТЕРАТУРА*

1. Алексеенко, Л. П. Определение активности протеиназ по расщеплению белковых субстратов / Л. П. Алексеенко // Современные методы в биохимии / Л. П. Алексеенко. – М.: Медицина, 1968. – Т. 2. – С. 117-123.

2. Курыгин, А. А. Неотложная хирургическая гастроэнтерология: руководство для врачей / А. А. Курыгин, Ю. М. Стойко, С. Ф. Багненко. – СПб: Питер, 2001. – 480 с.

3. Лебедев, А. Г. Диагностика и лечение тонкокишечной непроходимости: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / А. Г. Лебедев. – 2004. – 44 с.

4. Нечаев, Э. А. Дренирование тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости / Э. А. Нечаев, А. А. Курыгин, М. Д. Ханевич. – СПб.: Росмедполис, 1993. – 238 с.

5. Петров, В. П. Интубация тонкой кишки при лечении больных перитонитом и кишечной непроходимостью / В. П. Петров, И. В. Кузнецов, А. А. Доленикова // Хирургия. – 1999. – №5. – С. 41-44.

6. Смирнов, Д. А. Патогенетические и клинические характеристики эндотоксикоза при острой кишечной непроходимости: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Д. А. Смирнов. – С.-Петербург. гос. мед. ун-т. им. И. П. Павлова, 1999. – 21 с.

7. Хватов, В. Б. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: метод. рекомендации / В. Б. Хватов, Т. А. Белова; МЗ РСФСР. – Москва, 1981. – 16 с.

8. Erlanger, D.F. The preparation and properties of two new chromogenic substates of trypsin / N. Kokowsky, W. Cohen // Arch. Biochem. Biophys. – 1961. – Vol. 95, N 2. – P. 271-278.

9. Fielding, L.P. Intestinal obstruction / L.P. Fielding, J.P. Welch. – Edinburg: Churuchill Livingstone, 1987. – 177 p.

*Поступила 23.04.2007 г.*