

© ГРИГОРЬЕВ Е.Г., КОГАН А.С., РАСУЛОВ Р.И., ФАДЕЕВА Т.В., САДОХИНА Л.А., МАРЧЕНКО В.И., КОЛМАКОВ С.А. - 1999
УДК 616.235-007.2

ПРИЧИНЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИТОНИТА ВСЛЕДСТВИЕ ИНФИЦИРОВАННОГО ГЕМОПЕРИТОНЕУМА

Е.Г. Григорьев, А.С. Коган, Р.И. Расулов, Т.В. Фадеева, Л.А. Садохина, В.И. Марченко, С.А. Колмаков

(Институт хирургии НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, профессор Е.Г. Григорьев)

Резюме. Одной из ранее неизвестных причин тяжелого течения перитонитов вследствие инфицирования гемоперитонеума является микробиально детерминированный процесс образования высокотоксичных метгемоглобина и гем-NO. Концентрация этих соединений в интестинальном содержимом и эритроцитах, а также перитонеальном экссудате коррелирует с тяжестью течения заболевания и исходами. Включение в комплекс лечебных мероприятий, основу которых составили программированные санации брюшной полости, пролонгированного абдоминального протеолиза иммобилизованными протеиназами (имозимаза) обеспечивает лизис сгустков инфицированной крови и эвакуацию инфекта и токсинов через дренажные системы.

Известно, что токсический эффект микроорганизмов, вегетирующих в экссудате брюшной полости при распространенных гнойных перитонитах (РГП) существенно возрастает в присутствии муцина, желчи и особенно крови [2].

Yull et al (1962), изучавшие зависимость токсичности транссудата от числа находившихся в нем микроорганизмов и концентрации гемоглобина, показали, что высокая токсичность *E.coli* проявляется при концентрации микроба 10^7 КОЕ/г и концентрации гемоглобина в пределах 1 г%.

Несмотря на то, что в настоящее время нет сомнений в усугубляющей роли адьювантных эффектов мочи, желчи, слизи и крови при РГП, механизм возрастания токсемии и, особенно, характер субстратов, участвующих в этом чрезвычайно важном патогенетическом механизме, до сих пор неясен.

Приводимые ниже данные получены в процессе клинического изучения этой проблемы.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения 780 больных, поступивших в областную клиническую больницу по поводу открытой и закрытой травмы живота. Все больные были разделены на три группы в зависимости от характера обнаруженного при экстренных операциях содержимого брюшной полости (табл. 1).

Объем операций зависел от характера повреждений. При повреждении различных отде-

лов пищеварительного тракта основной задачей было устранение найденной патологии, прежде всего с целью предотвращения реинфицирования брюшной полости. При наличии гемоперитонеума применялись различные способы гемостаза, в том числе сосудистый шов при повреждении магистральных сосудов [4]. Тщательная санация брюшной полости и ее дренирование завершали операцию. При наличии РГП применяли программированные санационные релапаротомии, которые завершали введением в брюшную полость препарата иммобилизованных протеиназ - имозимазы [3].

Бактериологические исследования проведены с помощью автоматизированного бактериологического анализатора «Autosceptor» (США). В процессе исследований верифицировали аэробные, факультативно-анаэробные и анаэробные микро-

Таблица 1.
Распределение больных по группам в зависимости от содержимого брюшной полости

Характер содержимого брюшной полости	Количество больных	%
1. Только содержимое пищеварительного тракта	107	14
2. Только гемоперитонеум вследствие травмы сосудов, паренхиматозных органов	411	53
3. Содержимое пищеварительного тракта в сочетании с гемоперитонеумом	262	33
Всего:	780	100

организмы, определяли их вид и свойства, чувствительность к антибактериальным препаратам, такие факторы патогенности как бета-лактамаза, нитратредуктаза [6]. Обработку результатов исследований проводили по программе DMC (компьютерное обеспечение микробиологического комплекса).

В опытах *in vitro*, проведенных в лаборатории гемостазиологии института хирургии (зав. - В.И. Марченко), изучены лизирующие свойства имо-зимазы в отношении стерильных и инфицированных *E.coli* сгустков крови с учетом спонтанного их лизиса.

Методом электронно-парамагнитного резонанса [5] в перитонеальном экссудате и кишечном содержимом, плазме крови и эритроцитах определяли маркеры эндогенного синтеза окиси азота: метгемоглобин и Гем-NO.

Результаты и обсуждение

Частота развития РГП и его исходы в зависимости от характера содержимого брюшной полости приведены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, при изолированном синдроме гемоперитонеума развитие послеоперационного РГП удается избежать в подавляющем большинстве случаев. Однако в случаях его развития наблюдается высокая летальность вследствие абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности. В отсутствие аутоинфицирования из поврежденного пищеварительного тракта, развитие РГП, вероятно, обусловлено госпитальной инфекцией, массивной кровопотерей с более или менее выраженным геморрагическим шоком.

Из этой же таблицы видно, что РГП закономерно развивается существенно чаще при массивном инфицировании гемоперитонеума микрофлорой пищеварительного тракта. При этом на первый план выступают ярко выраженные признаки эндогенной интоксикации, нестабильной гемодинамики, полиорганная недостаточность.

Исследование маркеров эндогенного синтеза окиси азота в различных средах показало, что уровни метгемоглобина и гем-NO коррелируют с тяжестью течения РГП и его исходами: при благоприятном течении процесса их уровень снижается, при прогрессирующем абдоминальном сепсисе, напротив, возрастает (рис.1).

Здесь уместно отметить, что доминирующая роль в инфицировании брюшной полости принадлежит ассоциативной аэробной и анаэробной микрофлоре, вегетирующей в пищеварительном тракте (табл.3).

Таблица 2.

Частота распространенного гнойного перитонита и его исходы в разных группах клинических наблюдений

Характер содержимого брюшной полости	Частота развития РГП, %	Летальность, %
1. Только содержимое пищеварительного тракта	4	0
2. Только гемоперитонеум вследствие травмы сосудов, паренхиматозных органов	3,3	35
3. Содержимое пищеварительного тракта в сочетании с гемоперитонеумом	17,5	61

Изучение состава возбудителей показало доминирующую роль (81%) представителей семейства *Enterobacteriaceae* в сочетании с анаэробными неклостридиальными микробами: *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* и др.

Типичным являлось сочетание 2-3 видов бактерий у одного больного с кишечной и синегнойной палочкой и анаэробными кокками. При этом выявлена их высокая антибиотикорезистентность [6]. Необходимо также подчеркнуть, что все выделенные нитратвосстанавливающие штаммы микроорганизмов в 100% случаев проявили этот фактор патогенности, но достоверной корреляции между уровнями метгемоглобина и гем-NO в исследованных средах и количественными и видовыми характеристиками микробов выявлено не было. Однако, наличие во всех случаях РГП микроорганизмов, обладающих нитратредуктазной активностью, создавало условия для превращения гемоглобина крови брюшной полости в метгемоглобин и гем-NO.

Из этого очевидной становилась необходимость разработки более эффективного способа

Таблица 3.

Частота встречаемости отдельных видов микробов при РГП

120 больных			66 больных		
Аэробные микробы	Частота встречаемости		Анаэробные микробы	Частота встречаемости	
	n	%±S _n		n	%±S _n
<i>E. coli</i>	81	67,5±4,28	<i>Bacteroides fragilis</i>	15	22,7±5,15
<i>Pseudomon. aerugin.</i>	32	26,7±4,03	<i>Bacteroides distasonis</i>	43	65,2±5,86
<i>Acinetobacter spp.</i>	12	10,0±2,74	<i>Bacteroides ovatus</i>	54	81,8±4,75
<i>Klebsiella:</i>	36	30,0±4,18	<i>Bacteroides vulgatus</i>	33	50,0±6,15
<i>Oxytoca</i>	15	12,5±3,02	<i>Bact. thetaiotaomicron</i>	9	13,6±4,22
<i>Pnemomac</i>	21	17,5±3,46	<i>Propionibacterium</i>	13	19,7±3,63
<i>Proteus:</i>	33	27,5±4,08	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	48	72,7±5,48
<i>Mirabilis</i>	21	17,5±3,46	<i>Peptococcus</i>	11	16,7±4,59
<i>Morgani</i>	4	3,3±1,63	<i>Eubacterium spp.</i>	15	22,7±5,16
<i>Penneri</i>	5	4,2±1,83	<i>Fusobacterium spp.</i>	6	9,1±3,54
<i>Vulgaris</i>	3	2,5±1,43	<i>Actinomyces spp.</i>	9	13,6±5,42
<i>Enterococcus spp.</i>	25	20,8±3,71			
<i>Staphylococcus spp.</i>	15	12,5±3,02			
<i>Streptococcus spp.</i>	13	10,8±2,83			
<i>Candida</i>	18	15,0±3,26			
Прочие*	29	24,2±3,91			

*-*Salmonella spp*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter*

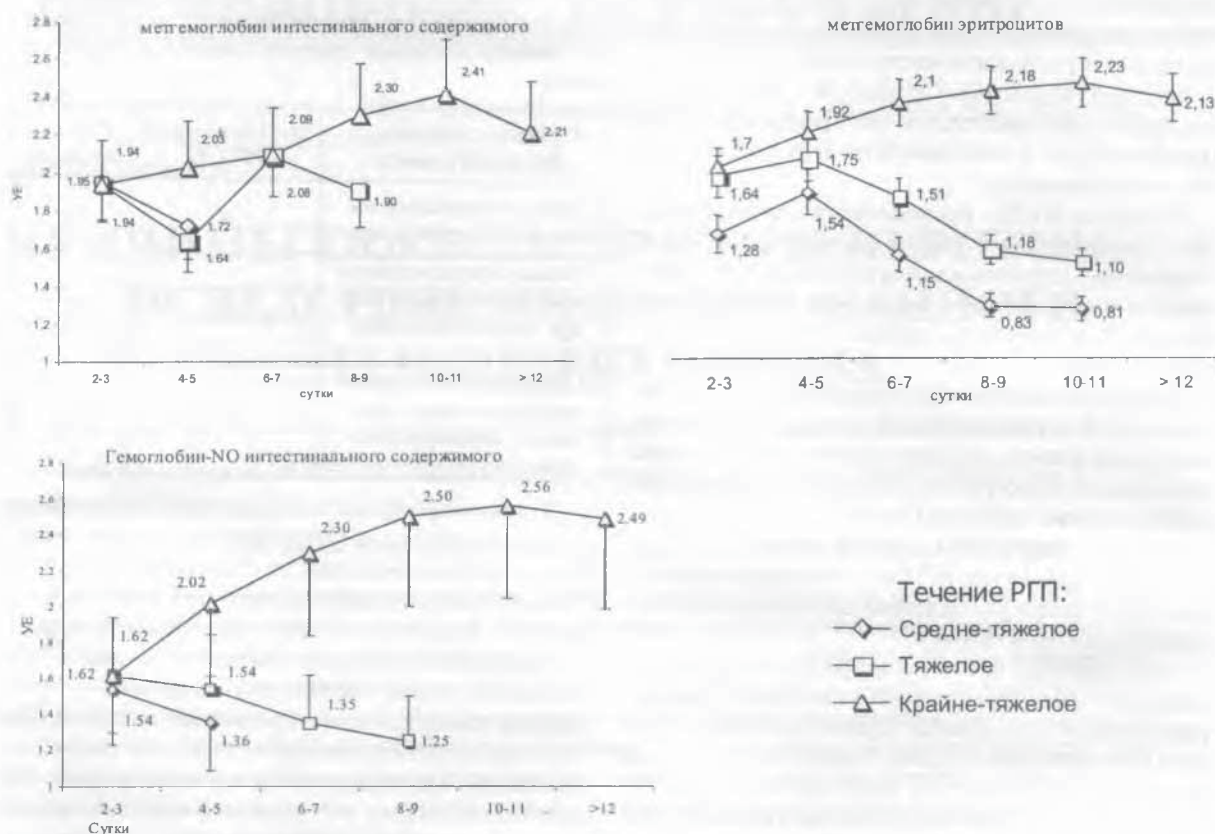


Рис. 1. Динамика уровня метгемоглобина и гем-NO в зависимости от тяжести течения РГП.

санации брюшной полости при инфицированном гемоперитонеуме. Наше внимание в связи с этим привлек препарат иммобилизованных протеиназ - имозимаза. Этот препарат эффективно лизирует сгустки крови, особенно инфицированные, в которые, как известно, плохо проникают антибиотики (табл. 4) [1].

Таким образом, наряду с традиционной санацией брюшной полости с помощью физических методов, стало возможным осуществлять пролонгированный абдоминальный протеолиз фибриновых структур и сгустков крови и эвакуацию продуктов протеолиза через дренажные системы и при программированных релапаротомиях. Это же создавало возможность элиминации субстрата (секвестрированной в брюшную полость крови), необходимого для реализации микробного пути синтеза метгемоглобина и гем-NO. Тем самым на регионарном уровне (брюшная полость) создавались благоприятные условия для снижения интенсивности токсического эффекта этих веществ на системном уровне.

Интенсивные исследования этиологии и патогенеза РГП показали, что возникновение и прогрессирование РГП происходит при участии огромного множества патоген-

нетических механизмов, инициируемых микробным фактором. Приведенные выше клинические данные свидетельствуют не только о важности прямых эффектов инфицирования брюшной полости, лимфогенной и гематогенной генерализации инфекта, но и опосредованных эффектах, к которым с полным основанием можно отнести бактериально детерминированную индукцию образования метгемоглобина и гем-NO.

Исследования 90-х годов показали важную роль гиперпродукции окиси азота в патогенезе гнойно-воспалительных процессов. Так, известно, что под воздействием окиси азота развивается резистентная к вазопрессорам гипотензия,

Таблица 4.
Зависимость степени лизиса инфицированных и неинфицированных сгустков крови (СК) от активности фермента ($M \pm m$ ПЕ/мг) за 1 час

Исследуемые группы	N	Наличие инфекции в СК	Активность фермента (ПЕ/мг)	Лизис 1 час, %	p*
1	30	Спонтанный лизис	-	$12,5 \pm 0,48$	$p_1 < 0,001$
2	15	Неинфицированный	2,3	$44,9 \pm 0,35$	$p_2 < 0,001$
3	15	Неинфицированный	3,6	$61,7 \pm 1,55$	$p_3 < 0,001$
4	15	Неинфицированный	4	$70,2 \pm 0,78$	$p_4 < 0,001$
5	15	Инфицированный ($E.coli 10^6$)	3,6	$76,8 \pm 0,60$	$p_5 < 0,001$
6	10	Инфицированный ($E.coli 10^6$)	4	$85,9 \pm 0,50$	$p_6 < 0,001$
7	15	Инфицированный ($E.coli 10^8$)	3,6	$78,6 \pm 0,49$	$p_7 < 0,001$
8	10	Инфицированный ($E.coli 10^8$)	4	$83,6 \pm 0,73$	

Примечания: p* - значимость различий степени лизиса в экспериментальных группах: p₁ - значимость различий в 1 и 2 группах; p₂ - значимость различий в 1 и 3 группах; p₃ - значимость различий в 1 и 4 группах; p₄ - значимость различий в 3 и 5 группах; p₅ - значимость различий в 3 и 7 группах; p₆ - значимость различий в 4 и 6 группах; p₇ - значимость различий в 4 и 8 группах.

нарушения микроциркуляции, подавление периодической деятельности пищеварительного тракта, подавление сократительной функции миокарда, проведения возбуждения в нервных синапсах, респираторные нарушения и другие тяжелые для коррекции патофизиологические эффекты [7,8,9,10].

Исходя из полученных результатов, нами разработана принципиальная схема образования метгемоглобина и гем-NO (рис 2). Следует отметить, что NO является короткоживущим соединением, мониторинг которого в настоящее время весьма затруднителен. Однако NO хорошо взаимодействует с железосодержащими протеинами с образованием относительно устойчивого лиганда метгемоглобина и гем-NO. Это позволяет считать их маркерами эндогенного синтеза окиси азота. Совершенно очевидно, что при гемоперитонеуме, инфицированном микрофлорой кишечника, создаются чрезвычайно благоприятные условия для включения этого процесса в сложную цепь патофизиологических сдвигов, особенно на системном уровне. Нам не удалось отметить корреляции между показателями нитратвосстанавливающих свойств микрофлоры и уровнями этих соединений в различных биологических средах. Возможно, это связано с определенным несовершенством методических подходов. Вместе с тем, нельзя исключить и пермиссивный характер действия изученных маркеров, отсутствие прямой зависимости типа «доза - эффект».

Кроме того, нельзя не учитывать, что существует и иной механизм синтеза окиси азота - внутриклеточный, зависящий от NO-синтазы макрофагов и других клеток. Этот путь образования окиси азота недостаточно изучен при тяжелых висцеральных гнойных процессах. Есть основания полагать, что в условиях разгара РГП, на фоне тяжелого токсического повреждения клеток, в том числе иммунной системы, значимость внутриклеточного синтеза окиси азота может быть существенно меньше, чем микробиального.

Анализируя лечебную тактику при инфицированном гемоперитонеуме, необходимо подчеркнуть, что на локальном (источник перитонита) и регионарном (брюшная полость) уровнях имеются достаточные возможности ликвидации как источника инфекции, так и гемоперитонеума. Эффективность санации брюшной полости с помощью программированных релапаротомий и использования мощных фибринолитических свойств иммобилизованных протеиназ, несомненно, возросла, о чем свидетельствует уровень летальности за последние два года при РГП (27,3%), что, вероятно, не является пределом. Дальнейшее продвижение вперед в этой трудной области абдоминальной хирургии мы связываем с появлением антибактериальных препаратов нового поколения, особенно антисептиков.

Что касается фактически ключевой проблемы - подавления токсических эффектов на системном уровне, имея в виду описанные выше воздействия метгемоглобина и гем-NO на жизненно

важные органы и системы, то следует признать весьма скромным выбор средств - восстановителей метгемоглобина: метиленовая синь, хромосмон, эмоксипин.

Между тем, ситуация, близкая к рассматриваемой, создается и при другой патологии, например, при гастродуоденальных кровотечениях, неспецифическом язвенном колите, инфицированном гемотораксе, панкреонекрозе (гемморагический экссудат), когда имеются те же условия для взаимодействия ферментов микроорганизмов и секвестрированной из циркуляции крови.

Следовательно, описанный выше источник токсемии может включаться в цепь патогенетических механизмов при различных патологических

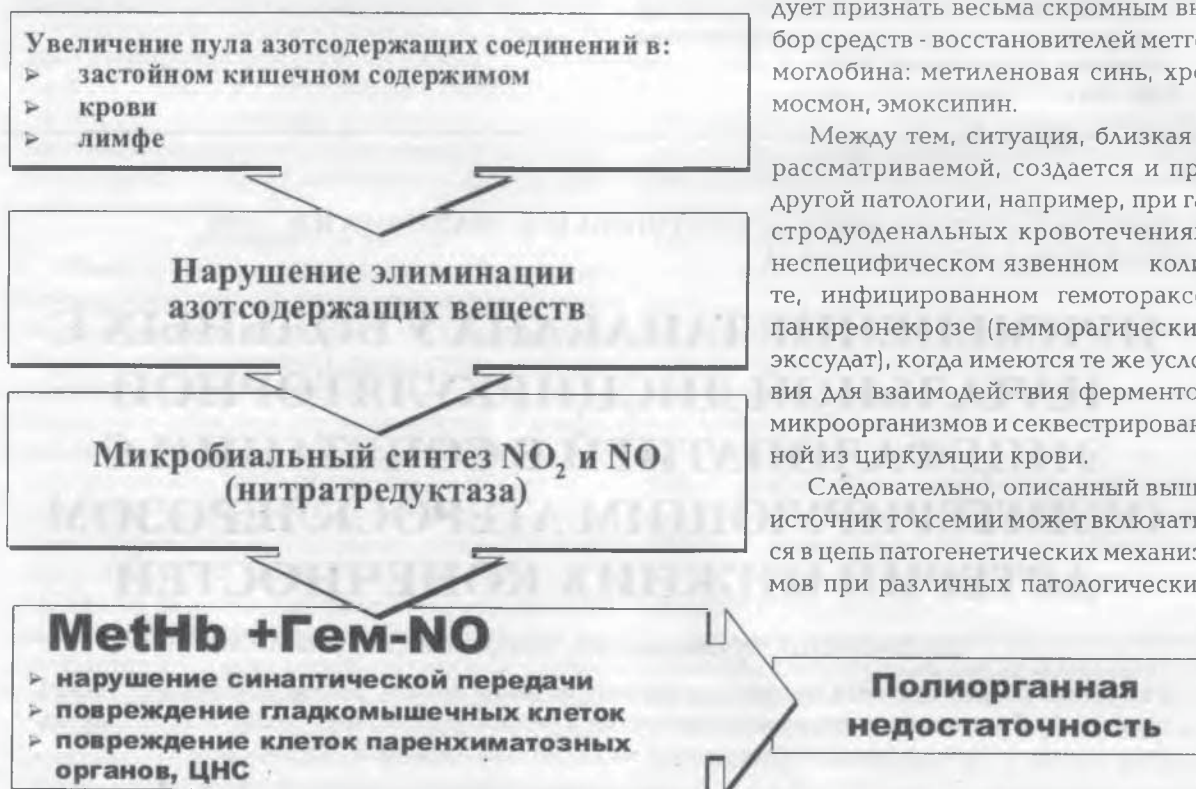


Рис. 2. Последовательность этапов эндогенного синтеза метгемоглобина и гем-NO.

процессах, общность которых заключается во внесосудистом инфицировании крови. В связи с этим, поиск эффективных препаратов, блокирующих на системном уровне описанные процессы - следует считать весьма актуальным.

Таким образом, тяжесть течения и высокая летальность при инфицированном гемоперитонеуме обусловлена микробially детерминированным процессом эндогенного синтеза метгемоглобина и гем-NO, показатели которых коррелируют с клинической картиной РГП и его исходами. Повышения эффективности санации брюшной полости от инфицированных сгустков крови можно добиться сочетанным применением традиционных мероприятий в процессе программированных релапаротомий и мощных фибринолитических свойств иммобилизованных протеиназ.

Литература

1. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия послеоперационного перитонита. - Иркутск, 1996. - 213 с.
2. Дедерер Ю.М. Патогенез и лечение острой непроходимости кишечника. - М., 1971. - 271 с.
3. Нечаев Е.В. Сочетанное применение физических и химических методов санации брюшной полости в лечении разлитого гнойного перитонита: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Иркутск, 1998. - 24 с.
4. Расулов Р.К. Хирургия сочетанных повреждений магистральных сосудов живота: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Иркутск, 1998. - 24 с.
5. Садохина Л.А. Исследование маркеров эндогенного синтеза окиси азота при распространенном гнойном перитоните: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Иркутск, 1998. - 20 с.
6. Фадеева Т.В. Закономерности микробной контаминации при гнойном перитоните и механизмы эффективности регионарного протеолиза иммобилизованными протеиназами: Автореф. дисс.... канд. биол. наук. - Иркутск, 1998. - 23с.
7. Fukatsu K., Saito H., Han I., Furukawa S. et al. Nitric oxide donor decreases neutrophil adhesion in both lung and peritoneum during peritonitis // J.Surg.Res. - 1998. - Vol.74. - N 2. - P. 119-124.
8. Hoizmann A. Nitric oxide and sepsis // Respir.Care Clin.N.Am. - 1997. - Vol.3. - N 4. - P.537-550.
9. Pawloski J.R., Swaminathan R.V., Stamler J.S. Cell-free and erythrocytic S-nitrosohemoglobin inhibits human platelet aggregation // Circulation. - 1998. - Vol.97. - N 3. - P. 263-267.
10. Said S.I., Berisha H.I., Pakbaz H. Excitotoxicity in the lung: N-methyl-D-aspartate-induced, nitric oxide-dependent, pulmonary edema is attenuated by vasoactive intestinal peptide and by inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1996. - Vol.93. - N 10. - P. 4688-4692.
11. Yull A., Abrams J., Davis J. // Цит. по Ю.М. Дедерер. - 1971.

CAUSES OF PERITONITIS SEVERITY AS A RESULT OF INFECTED HEMOPERITONEUM

E.G. Grigoryev, A.S. Kogan, R.I Rasulov,
T.V. Fadeeva, L.A. Sadokhina, V.L. Marchenko,
S.A. Kolmakov

(Irkutsk Institute of Surgery, Russian Academy of Medical Sciences)

One of the previously unknown reasons of severe course of peritonitis due to the infected hemoperitoneum is the microbially determined process of forming highly toxic methemoglobin and hem-NO. Concentration of these compounds in the intestinal contents and erythrocytes, as well as in peritoneal exudate correlates with the severity of the disease and outcome. Application of prolonged abdominal proteolysis with the immobilized proteinases (imozi-maza) in the complex of medical measures based on the programmable abdominal debridement provides lysis of infected blood clots and evacuation of infect and toxins via the drainage systems.

© ШПРАХ В.В., ЧЕРНЯВСКИЙ В.В., ТАТАРИНОВА М.Б., ШАЛАМОВА И.В. -1999
УДК 616.13-004.6-007.271:615.214.31

ПРИМЕНЕНИЕ ТАНАКАНА У БОЛЬНЫХ С НАЧАЛЬНОЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В.В. Шпрах, В.В. Чернявский, М.Б. Татарина, И.В. Шаламова

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – член-корр. РАМН, проф. А.А. Дзизинский, кафедра невропатологии и нейрохирургии, зав. - проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической ангиологии и сосудистой хирургии, зав. - доц. В.В. Чернявский).