

6. Баркаган З. С., Момот А. П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // Вестник гематологии. – 2005. – № 2. – С. 5–14.
7. Бокарев И. Н. Концептуальное решение проблемы ДВС-ПВС. Тромбозы, предтромботические состояния, тромбофилии и гиперкоагуляция // Сб. трудов V Всероссийской конференции «Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения». – М., 2000. – С. 43–47.
8. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Соллов А. В. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдром // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 1. – С. 15–28.
9. Золотокрылова Е. С. Дессимирированное внутрисосудистое свертывание крови у больных с массивной кровопотерей и тяжелой сочетанной травмой // Русский медицинский журнал. – 1997. – № 4. – С. 23–28.
10. Кузник Б. И., Витковский Ю. А., Соллов А. В. Адгезивные молекулы и лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия // Вестник гематологии. – 2006. – Т. II. № 2. – С. 42–55.
11. Тверской А. Л. Лактат-ацидоз // МРЖ. Анестезиология и реаниматология. – 1981. – № 3. – С. 50–57.
12. Шестаков В. А. Влияние концентрации водородных ионов на свертываемость крови // Матер. конф. по проблемам свертывания крови. – Баку, 1966. – С. 316–321.
13. Шумей Ю. Шок. – Бухарест: Военное издательство, 1981. – 424 с.
14. Behmanesh S., Kempski O. Mechanisms of endothelial cell swelling from lactacidosis studied in vitro // Am. J. physiol. heart circ. physiol. – 2000. – V. 279. № 4. – P. 1512–1517.
15. Brus F., van Oeveren W., Okken A., Oetomo S. B. Number and activation of circulating polymorphonuclear leukocytes and platelets are associated with neonatal respiratory distress syndrome severity // Pediatrics. – 1997. – V. 99. № 5. – P. 672–680.
16. De Backer D. Lactic acidosis // Intensive Care Med. – 2003. – V. 29. № 699–702. – P. 17.
17. Dunn R. J. Massive sulfasalazine and paracetamol ingestion causing acidosis, hyperglycemia, coagulopathy, and methemoglobinemia // J. Toxicol. clin. toxicol. – 1998. – V. 36. № 3. – P. 239–242.
18. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. P. Engelen et al. // Am. J. respir. crit. care. med. – 2000. – V. 162. № 5. – P. 1697–1704.
19. Hucabee W. E. Laktik – acidosis // Am. I. Med. – 1961. – V. 30. – P. 833–839.
20. Kirschbaum B. Increased anion gap after liver transplantation // Am. J. med. sci. – 1997. – V. 313. № 2. – P. 107–110.

Поступила 20.09.2010

**Е. Б. АРТЮШКОВА¹, Б. С. СУКОВАТЫХ², О. Г. ФРОЛОВА²,
М. В. ПОКРОВСКИЙ³, П. А. ЕРЕМИН², М. В. КОРОКИН³, О. С. ГУДЫРЕВ³,
А. С. БЕЛОУС³, Ю. Ю. БЛИНКОВ², А. А. ДУБОНОС², Е. В. АРТЮШКОВА³**

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА С СИНДРОМОМ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

¹НИИ экологической медицины,

²кафедра общей хирургии,

³кафедра фармакологии Курского государственного медицинского университета,
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: eartyushkova@mail.ru

В результате проведенных экспериментальных исследований выявлено, что применение препарата «мексикор®» в дозе 60 мг/кг в комплексе с оперативным лечением распространенного перитонита с синдромом интраабдоминальной гипертензии способствует снижению уровня внутрибрюшной гипертензии, оказывает позитивное влияние на коррекцию нарушений процессов микроциркуляции кишечной стенки и NO-продуцирующую функцию эндотелия.

Ключевые слова: перитонит, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.

**Е. В. ARTYUSHKOVA¹, В. С. SUKOVATIH², О. Г. FROLOVA², М. В. POKROVSKY³, П. А. YEREMIN²,
М. В. KOROKIN³, О. С. GUDIREV³, А. С. BELOUS³, Yu. Yu. BLINKOV², А. А. DUBONOS², Е. В. ARTYUSHKOVA³**

**POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF MICRO CIRCULATION DISORDERS
AT A MODEL OF A TOTAL PURULENT PERITONITIS WITH AN INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION**

¹Scientific research Institute of environmental medicine,

²general surgery department,

³department of pharmacology Kursk state medical university,
Russia, 305041, Kursk, K. Marks st., 3. E-mail: eartyushkova@mail.ru

As a result of the carrying out experimental researches we have elicited that application of medical preparation mexicor in dose 60 mg/kg together with surgical intervention at a total peritonitis with an intra-abdominal hypertension promote level recession of intra-abdominal hypertension, positively influence on correction of intestinal wall microcirculation disorders and NO-producing endothelial function.

Key words: peritonitis, endothelial dysfunction, nitric oxide.

Введение

Одним из основных, но мало изученных патогенетических механизмов развития перитонита является синдром интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), который отягощает течение заболевания у 60–80% больных [4, 5]. Сложность лечения пациентов с указанной патологией обусловлена многофакторностью патологических механизмов, которые провоцируют и осложняют течение друг друга, формируя множество порочных кругов [2, 3]. Синдром системной воспалительной реакции вызывает активацию процессов свободнорадикального окисления, угнетение системы антиоксидантной защиты, повреждение сосудистого эндотелия, нарушение синтеза оксида азота, расстройство микроциркуляции и центральной гемодинамики, грубые метаболические нарушения, прогрессирование выраженной внутрибрюшной гипертензии [7, 8].

Применение только методов хирургической санации, которые сами по себе являются мощными дополнительными факторами агрессии, без фармакологической блокады патобиохимических механизмов не позволяет в достаточной мере купировать циркуляторные, ишемические, метаболические и другие нарушения [1, 6].

В этой связи определенный интерес представляет изучение возможности коррекции микроциркуляторных нарушений путем применения препарата «мексикор®» (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукинат) ООО «Эко-ФармИнвест», обладающего антиоксидантной, противишемической, антигипоксической активностью, а также способностью регулировать метаболические процессы в сердечно-сосудистой системе, тем самым оказывая влияние на уровень внутрибрюшного давления.

Целью исследования явилось экспериментальное обоснование эффективности использования препарата «мексикор®» в коррекции нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции при экспериментальном перитоните, осложненном синдромом интраабдоминальной гипертензии.

Методика исследования

Экспериментальное исследование выполнено на 166 крысах-самцах линии Вистар весом 180–200 г. Животные были разделены на 3 группы: интактную, контрольную и опытную. Интактную группу составили 10 крыс без моделирования патологии; контрольную группу – 80 крыс, у которых моделировались перитонит и СИАГ. Для лечения животных этой группы применялась санационная релапаротомия без введения мексикора. В опытную группу вошли 76 животных, которым после моделирования распространенного перитонита, осложненного СИАГ, выполнялась санационная релапаротомия и вводился мексикор® внутримышечно в дозе 60 мг/кг 1 раз в день в течение 7 суток. У крыс контрольной и опытной групп вызывался перитонит по разработанной методике путем внутрибрюшного введения 10%-ной каловой взвеси (патент на изобретение № 2338265 от 02.04.08 г.).

Моделирование СИАГ проводили путем создания дубликатуры в 1 см апоневроза по передней стенке брюшной полости (рационализаторское предложение «Способ моделирования абдоминального компартмент-синдрома на мелких лабораторных животных» № 1904-10 от 11.01.10, принятое Курским государственным университетом). Для измерения внутрибрюшного давления (ВБД) использовали водный манометр.

Во всех группах животных регистрировали исходное ВБД с последующим измерением на 2-е, 4-е, 5-е и 7-е сутки эксперимента. Через 48 часов от начала экспе-

римента выполнялись повторная операция – релапаротомия, санация брюшной полости антисептическим раствором (0,02%-ным раствором фурацилина), устранение дубликатуры передней брюшной стенки путем закрытия лапаротомной раны «край в край».

Эксперименты на животных были проведены в асептических условиях операционного блока НИИ экологической медицины Курского государственного медицинского университета. Операции и все манипуляции с животными проводились с использованием общего обезболивания, а эвтаназия – путем передозировки средств для наркоза с учетом положений, регламентируемых приложением № 8 («Правила гуманного обращения с лабораторными животными»). В качестве средства для наркоза использовали хлорал-гидрат в дозе 300 мг/кг внутрибрюшно.

Измерение объемного кровотока в микроциркуляторном русле производилось с помощью лазеродопплеровского флюметра (ЛДФ) фирмы «Biopac Sistem» «MP-100» с датчиком «TSD-144» (США) и программы «Acknowledge 3.8.1». Измерение показателей микроциркуляции выполнялось в стенке тонкой кишки. Измерения производились в трех точках: на расстоянии 2 см, 5 см и 7 см от ileoceкального угла в проксимальном направлении в стенке тонкой кишки. Показатели микроциркуляции имели вид ЛДФ-грамм и выражались в перфузионных единицах (п. е.).

Измерение артериального давления проводили с использованием системы для неинвазивного измерения кровяного давления у мелких животных «NIBP200A» производства фирмы «Biopac Systems Inc.» с применением датчика-манжеты «IRCUFFSENSOR» на хвост животного.

НО-продуцирующая функция эндотелия исследовалась на основании данных о содержании свободных стабильных конечных метаболитов оксида азота в сыворотке экспериментальных животных с реагентом Грисса спектрофотометрическим методом при длине волн 540 нм [7].

Результаты исследования

При исследовании микроциркуляции выявлены значимые нарушения кровотока стенки кишки. Динамика микроциркуляции в стенке кишки представлена в таблице 1.

Исходные показатели в обеих группах животных не отличались между собой. На 2-е сутки исследования в обеих группах отмечалось снижение показателей микроциркуляции, которые отличались от исходных в контрольной группе на 37%, а в опытной группе животных, получавших мексикор®, – на 24,6%. Значительные различия в показателях микроциркуляции отмечены на 4-е сутки исследования. Снижение показателей микроциркуляции было более выраженным в контрольной группе и отличалось от исходных показателей на 66,7%. В группе животных, получавших мексикор®, отмечался относительно стабильный показатель микроциркуляции, превышающий показатель в контрольной группе на 45,5%. На 7-е сутки исследования различия в показателях микроциркуляции в стенке кишки составляли 63,6% и были наибольшими в опытной группе исследуемых животных, приближаясь к исходным величинам. Таким образом, в опытной группе после снижения показателей микроциркуляции на 2-е сутки исследования в дальнейшем происходило значительное повышение этих показателей в отличие от животных контрольной группы, у которых значения микроциркуляции были значительно снижены и не имели тенденции к повышению.

На всех этапах исследования у экспериментальных животных контрольной и опытной групп отмечалась высокая концентрация оксида азота.

Таблица 1**Динамика микроциркуляции в стенке кишки (п. е.)**

Группы экспериментальных животных	Сроки исследования (сутки)				
	0-е	2-е	4-е	5-е	7-е
Контрольная (n=80)	286,45±3,09	180,3±6,17 ^x	124,1±1,64 ^x	170,0±10,6 ^x	122,7±2,8 ^x
Опытная (n=76)	286,45±3,09	215,8±8,1 ^{xy}	250,3±2,52 ^{xy}	256,6±3,1 ^{xy}	264,4±8,45 ^{xy}

Примечание: ^y – p<0,05 по сравнению с контрольной группой,
^x – p<0,05 по сравнению с исходными показателями.

Таблица 2**Динамика концентрации оксида азота (мкмоль/л)**

Группы экспериментальных животных	Сроки исследования (сутки)				
	0-е	2-е	4-е	5-е	7-е
Контрольная (n=80)	2,12±0,1	8,2±0,13 ^x	7,0±0,14 ^x	6,4±0,24 ^x	6,3±0,22 ^x
Опытная (n=76)	2,12±0,1	6,1±0,04 ^{xy}	5,3±0,07 ^{xy}	4,2±0,05 ^{xy}	3,9±0,12 ^{xy}

Примечание: ^y – p<0,05 по сравнению с контрольной группой,
^x – p<0,05 по сравнению с исходными показателями.

Таблица 3**Динамика показателей уровня ВБД (мм вод. ст.)**

Группы экспериментальных животных	Сроки исследования (сутки)				
	0-е	2-е	4-е	5-е	7-е
Контрольная (n=80)	12,6±1,3	92,6±3,57 ^x	79,5±2,1 ^x	50,8±2,5 ^x	26,8±2,15 ^x
Опытная (n=76)	12,6±1,3	69,3±1,89 ^{xy}	54,6±1,2 ^{xy}	38,0±0,89 ^{xy}	20,5±1,41 ^{xy}

Примечание: ^y – p<0,05 по сравнению с контрольной группой,
^x – p<0,05 по сравнению с исходными показателями.

Данные о динамике показателя концентрации оксида азота представлены в таблице 2.

На 2-е сутки исследования отмечалось увеличение уровня оксида азота в четыре раза в контрольной группе и в три раза в опытной группе животных. В последующие сроки исследования уровень концентрации оксида азота снижался, причем отмечалось более выраженное уменьшение этого показателя в опытной группе животных, получавших лечение препаратом «мексикор®». Так, на 4-е сутки исследования концентрация оксида азота в группе животных, получавших препарат, была на 24,3% ниже по сравнению с группой контроля, а к 7-м суткам эта разница составляла 38%. Таким образом, применение препарата «мексикор®» позволило уменьшить концентрацию оксида азота в 1,6 раза.

Исходное давление в брюшной полости в контрольной и опытной группах животных не имело существенных различий и соответствовало внутрибрюшному давлению интактных животных. Динамика показателей уровня ВБД представлена в таблице 3.

Отмечено, что уровень внутрибрюшного давления значительно повышался в обеих группах исследуемых животных, хотя в группе животных, получавших мексикор®, данный показатель был существенно ниже: на 2-е сутки – на 26,5%, на 4-е сутки – на 31,3%. К 7-суткам исследования внутрибрюшное давление продолжало снижаться, хотя и превышало исходные показатели: в контрольной группе – в 2 раза, а в опытной группе – в 1,6 раза.

Высокий уровень внутрибрюшного давления и выраженные микроциркуляторные расстройства в стенке кишки в контрольной группе животных требовали завышенной работы сердечно-сосудистой системы, в частности самого сердца, для обеспечения компенсации развивающейся циркуляторной и тканевой гипоксии, что отражалось изменениями уровней систолического, диастолического и среднего АД.

Исходные показатели систолического, диастолического и среднего артериального давления в обеих группах были соответственно: 122,8±1,7, 76,9±1,3 и 92,2±1,4 мм рт. ст.

Через двое суток от начала эксперимента и после проведения хирургической санации брюшной полости отмечались разнонаправленные изменения АД.

В контрольной группе вначале отмечалось снижение систолического АД на 16,7%, среднего АД – на 11% от исходной величины с последующим их повышением к 5-м суткам на 18,1% со стороны систолического АД и на 23,9% – среднего АД. К 7-м суткам показатели систолического, диастолического и среднего давления в контрольной группе несколько снижались, хотя оставались более высокими по сравнению с исходными величинами и составляли 138,4±2,2, 93,7±4,3 и 108,6±3,6 мм рт. ст.

В опытной группе на протяжении всего эксперимента отмечались стабильные показатели систолического и среднего АД, которые не отличались от исходных показателей. Отмечено повышение среднего АД на 2-е сутки исследования на 11% по сравнению с исходной величиной,

которое на последующих этапах исследования стабилизировалось на уровне исходных показателей.

Обсуждение

Синдром системной воспалительной реакции при распространенном перитоните сопровождается множественными патофизиологическими и биохимическими сдвигами. Возникающие нарушения процессов свободнорадикального окисления, угнетение системы антиоксидантной защиты отрицательно сказываются на функции эндотелия капилляров. Это сопровождается повышением продукции оксида азота и снижением сосудистого тонуса, ухудшая микроциркуляторные показатели в стенке тонкой кишки. Развивающийся синдром кишечной недостаточности являлся одной из важнейших причин развития и прогрессирования СИАГ с последующим развитием полиорганной недостаточности. Выраженные микроциркуляторные нарушения в стенки кишки, развитие циркуляторной и тканевой гипоксии и высокого уровня ВБД требовали повышенной активации сердечно-сосудистой системы, выразившейся в увеличении постнагрузки, о чем свидетельствовали показатели систолического, диастолического и среднего АД в контрольной группе исследуемых животных. Следует отметить, что выраженная активация деятельности сердечно-сосудистой системы сопровождается значительными энергозатратами и повышенной энергопотребностью, что в условиях выраженных нарушений и расстройств метаболизма не может быть обеспечено. Последнее обстоятельство в конечном итоге приводит к снижению миокардиального резерва и угнетению функции сердечно-сосудистой системы в целом.

Хирургическая санация экспериментального распространенного перитонита не позволяет полностью добиться прерывания каскада патологических механизмов, оказывающих влияние на прогрессирование окислительного стресса, формирование нарушений микроциркуляции, что, в свою очередь, сказывается на поддержании внутрибрюшной гипертензии.

Менее выраженное повышение ВБД в группе животных, получавших препарат «мексикор®», можно объяснить уменьшением проявления окислительного

стресса, тормозящим свободнорадикальное перекисное окисление липидов и повышающим активность антиоксидантной системы ферментов, а также улучшением функции эндотелия и микроциркуляции кишечной стенки экспериментальных животных, стабилизацией функции сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, применение в комплексе с оперативным лечением распространенного перитонита с СИАГ препарата «мексикор®» выявило позитивное влияние фармакологической коррекции нарушений процессов микроциркуляции кишечной стенки, эндотелиальной дисфункции и способствовало снижению уровня внутрибрюшной гипертензии. Результаты экспериментального исследования позволяют рекомендовать препарат «мексикор®» для проведения дальнейших клинических исследований у больных с распространенным гнойным перитонитом, осложненным синдромом интраабдоминальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев С. А., Султалов Г. А., Эфендиев М. А. Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и нефармакологические методы её коррекции при гнойном перитоните // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 2. – С. 20–27.
2. Брискин Б. С., Хачатрян Н. Н., Савченко З. И. и др. Абдоминальный сепсис, возможности антибактериальной и иммунокорригирующей терапии // Хирургия. – 2002. – № 4. – С. 69–74.
3. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Бурневич С. З. и др. Антибактериальная терапия хирургической абдоминальной инфекции и абдоминального сепсиса // Consilium medicum. – 2000. – № 9. – С. 374–379.
4. Гостищев В. К., Сажин В. П., Авдовенко А. П. Перитонит. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2002. – 224 с.
5. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И. Перитонит. – М.: Литера, 2006. – 206 с.
6. Cheatham M. L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // New horiz. – 1999. – Vol. 7. – P. 96–115.
7. Miranda K. M., Espey M. G., Wink D. Nitric oxide: Biol. chem. – 2001. – Vol. 5. – P. 62–71.
8. Malbrain M. L. N. G. Abdominal pressure in the critically ill // Curr. opin. crit. care. – 2000. – Vol. 6. – P. 17–29.

Поступила 21.07.2010

Е. П. БАТАЕВА, Ю. А. ВИТКОВСКИЙ

ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНАЯ АДГЕЗИЯ, СОДЕРЖАНИЕ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ КАТИОННЫХ БЕЛКОВ В НЕЙТРОФИЛАХ И КОНЦЕНТРАЦИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ДЕТЕЙ ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТАХ

Кафедра нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии,
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, факс (3022) 323058. E-mail: physiology@rambler.ru

У 36 детей с первичным и вторичным пиелонефритами изучены лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, содержание иммуноглобулинов, лизосомально-катионных белков (ЛКБ) и оценен лейкоцитарный индекс интоксикации. Установлено, что у детей, больных первичными и вторичными пиелонефритами, в активной стадии заболевания повышается способность лимфоцитов к образованию контактов с кровяными пластинками. В период активных проявлений ПН лейкоцитарный индекс интоксикации у исследуемых пациентов в 4 раза превышает показатели здоровых детей. Содержание иммуноглобулинов при пиелонефритах зависит от периода заболевания и нозологической формы. Более выраженные изменения их концентрации наблюдаются у детей при пиелонефритах обструктивного генеза. При первичном и вторичном пиелонефритах в активную fazу происходит снижение уровня лизосомальных катионных белков в нейтрофилах периферической крови, не достигающее контрольных значений в период клинического улучшения.

Ключевые слова: лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, лизосомальные катионные белки нейтрофилов, иммуноглобулины, пиелонефрит.