

УДК 617.55:616.94:616.34–008.64:577

## Зміни кишкової стінки за умов абдомінального сепсису: оцінка ефективності деяких методів лікування

Р. І. Сидорчук, О. Й. Хомко, В. В. Грудецький, В. К. Галіц, Б. В. Маркуш,  
Л. П. Сидорчук, Б. В. Петрюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці,  
Вузлова клінічна лікарня на станції Чернівці Львівської залізниці

**Ключові слова:** абдомінальний сепсис, лікування, кишечник, фібриноліз, протеолітична активність.

**А**бдомінальний сепсис (АС) є одним із важливих різновидів хірургічного сепсису. Медіатори запалення, гіперкатаболізм, порушення системного та вісцерального кровообігу зумовлюють порушення практично всіх функцій органів травлення — бар'єрної, метаболічної, імунореактивної, ендокринної [5]. За таких умов кишкова недостатність стає ключовим чинником розвитку АС, оскільки транслокація мікроорганізмів та їхніх токсинів, що наростає, підтримує загальну запальну реакцію, обтяжуючи порушення обміну речовин [6]. Важливі питання етіології, патогенезу та лікувальної тактики за цієї патології вивчено недостатньо [9]. Перебіг запальних, дегенеративних процесів черевної порожнини характеризується обов'язковою участю в зазначених процесах протеолітичних систем. Надмірна активація протеаз сприяє посиленню запалення і потребує застосування інгібіторів протеолітичних ферментів, особливо в першій фазі ранового процесу, коли значна запальна реакція зумовлена високою активністю протеїназ, що може додатково ушкоджувати тканини і спричиняти прогресування інфекційного процесу з розвитком хибного кола [1]. З цих позицій доцільно визначати вплив різних лікарських засобів на стан системи необмеженого протеолізу в разі АС. Це, зокрема, стосується й дослідження впливу сучасних методів лікування на порушення фібринолітичної та протеолітичної активності стінки товстої і тонкої кишки за АС, що, безперечно, є істотним у виборі методик оперативного втручання. Більшість препаратів, що їх використовують у лікуванні АС, ще не мають відповідної оцінки фармакологічної активності.

Мета дослідження — визначити ефективність деяких сучасних методів лікування АС за впливом на зміни системи протеолізу — фібринолізу стінки товстої і тонкої кишок.

### Матеріал і методи

Об'єктом дослідження були 65 дорослих щурів лінії *Wistar* середньою масою ( $257,32 \pm 14,85$ ) г: 5 — контрольна група, по 20 — дослідні групи: А, В, С. АС моделювали за власною методикою [3]. У групі А проводили лікування надропарином («Фраксипарин форте», Санофі — Синтелабо) (0,001 мл) та контрикалом (500 МО). Тварини груп В та С отримували антибактеріальну терапію імепенем-циластатином («Тіенам», Мерк Шарп енд Доум) по 0,01 г та ампіциліном (0,01 г) у комбінації з гентаміцином (по 0,05 мл) відповідно. Вибір препаратів для дослідження та їхнього дозування зумовлений поширеністю та ефективністю їхнього застосування в лікуванні АС [2, 4, 8, 10, 11]. Через 6, 24, 48 та 72 год експерименту проводили евтаназію з дотриманням вимог Ванкуверської конвенції та інструктивних положень, що діють в Україні, і забирали матеріал для дослідження.

Стан фібринолітичної активності (ФА) визначали за реакцією з азофібрином («Біомарк», Україна). При цьому визначали сумарну (СФА), ферментативну (ФФА) та неферментативну (НФА) фібринолітичну активність. Стан протеолітичної активності (ПА) щодо різних білкових фракцій [7] оцінювали за реакцією з азоальбуміном, азоказеїном та азоколом («Біомарк», Україна). Фотографування проводили за допомогою цифрового мікроскопа «Intel Digitalux» та програми «Corel Graphic Suite» 11.0 із збільшенням  $\times 100$ . Отримані дані опрацьовували методами математичної статистики за допомогою програмних пакетів «Origin 7.0» (Microcal Software/OriginLabs) та «Excel 2002 build 10.2701.2625» (Microsoft), застосовували критерій Стьюдента.

### Результати дослідження та обговорення

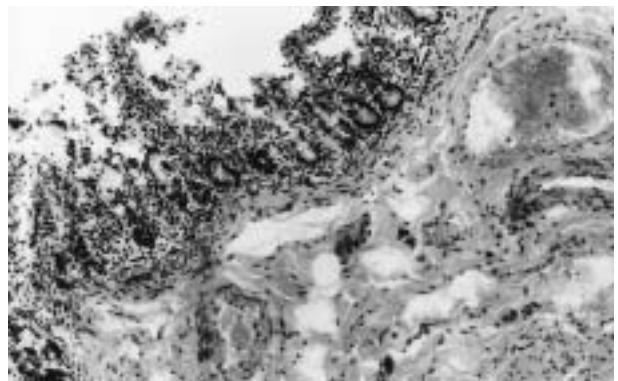
Одним із чинників патогенезу АС є зміни стінки кишечника [9]. Саме тому першим етапом дос-

лідження стало вивчення патогістологічних змін у стінці кишки за АС. Гістологічне дослідження тонкої кишки виявило набряк слизової оболонки і підслизової основи завдяки виразному повнокров'ю судин. В епітелії ворсинок щіточкова облямівка контурується нечітко. Трапляється велика кількість ворсинок зі зруйнованою верхівкою. Келихоподібні клітини — розширені, заповнені секретом. У просвіті кишки багато слизу й злушеного епітелію (мал. 1). У підслизовій основі спостерігається набряк, повнокров'я судин, тромбоз деяких вен і капілярів (мал. 2). Слизова оболонка тонкої кишки більшою мірою збережена, по всій товщі стінки кишки виявлено значний набряк, лейкоцитарну інфільтрацію. М'язовий шар — набряклий, його судини — повнокровні. Сполучнотканинні волокна всіх шарів кишкової стінки є набряклими. На серозній оболонці — нашарування фібрину, злушення мезотеліоцитів у вигляді вогнищового ураження та масивна лейкоцитарна інфільтрація. Судини серозної оболонки — повнокровні, венули — розширені, капіляри й артеріоли — звужені. В окремих судинах, переважно у венулах, визначаються явища стазу з утворенням агрегатів еритроцитів. Подібні зміни виявлено й у стінці товстої кишки (мал. 3) — реактивне запалення, лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація, зерниста дистрофія, набряк слизового та підслизового шарів, нечіткість їхніх контурів, повнокровні розширені судини, мікрофокальна деструкція, набряк усіх шарів стінки, порушення мікроциркуляції з розвитком стазу та тромбозу деяких судин. У просвіті кишки — ознаки порушення цілісності епітеліального покриву слизової оболонки.

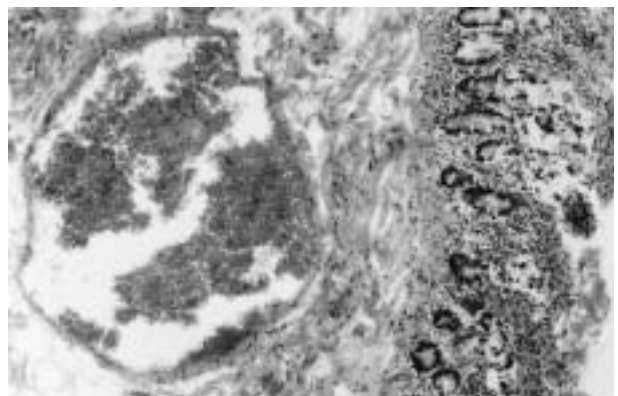
Упродовж експерименту спостерігали істотні відмінності рівнів протеолітичної деградації низькомолекулярних білків стінки тонкої кишки в усіх дослідних групах стосовно контролю (табл. 1). Найнижчі показники виявлено в групі С, що є дещо несподіваним, особливо з огляду на результати групи А, де лікування проводили специфічним блокатором протеаз. Протеолітична активність щодо колагену за реакцією з азоколом знижувалася вдвічі у групі С, де вона знову була найнижчою стосовно контролю. Лізис високомолекулярних білків був найпомітнішим у контролі, а найнижчим у групі С. Досліджуючи інтенсивність ензиматичного лізису білків у стінці товстої кишки, спостерігали іншу динаміку змін (табл. 2). Протеоліз альбуміну був найвищим у контрольній групі та групі В, найнижчим — у групі С. Активність ензиматичного лізису колагену — основного структурного білка сполучної тканини — була найвищою у контрольній групі, а найнижчою — у групах А і С. Інтенсивність ферментації казеїну була найвищою в контролі та групі В.



Мал. 1. Руйнування верхівок ворсин, злушування епітелію ворсинок тонкої кишки, забарвлення гематоксилін-еозином, опт. збільшення  $\times 100$



Мал. 2. Тромбоз судин у підслизовій основі тонкої кишки, забарвлення гематоксилін-еозином, опт. збільшення  $\times 100$



Мал. 3. Порушення цілісності епітелію слизової оболонки та тромбоз венул у підслизовій основі товстої кишки, забарвлення гематоксилін-еозином, опт. збільшення  $\times 100$

Таблиця 1

Показники протеолітичної активності стінки тонкої кишки щурів *Wistar* в умовах абдомінального сепсису ( $M \pm m$ ),  $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$ 

Група	Протеолітична активність	Контроль (до операції)	Тривалість захворювання			
			6 год	24 год	48 год	72 год
Контрольна, $n = 5$	альбуміну	$28,87 \pm 1,53$	$49,63 \pm 2,52$	$44,16 \pm 0,89$	$70,14 \pm 2,45^*$	$93,42 \pm 1,36^*$
	колагену	$9,48 \pm 0,74$	$10,92 \pm 0,80$	$17,01 \pm 1,59^*$	$30,18 \pm 1,68^*$	$42,22 \pm 2,77^*$
	казеїну	$38,02 \pm 1,32$	$47,09 \pm 0,73$	$76,23 \pm 3,72^*$	$86,07 \pm 2,33^*$	$68,83 \pm 2,61^*$
А, $n = 20$	альбуміну	—	$39,16 \pm 0,68$	$31,90 \pm 1,44$	$35,64 \pm 1,14$	$33,26 \pm 2,57$
	колагену	—	$23,17 \pm 0,85$	$17,22 \pm 0,60$	$7,13 \pm 0,40$	$11,20 \pm 0,91$
	казеїну	—	$41,50 \pm 1,20$	$38,23 \pm 1,17$	$33,81 \pm 2,47$	$45,85 \pm 1,81$
В, $n = 20$	альбуміну	—	$47,75 \pm 0,85$	$31,08 \pm 2,60$	$29,76 \pm 1,40$	$27,92 \pm 1,30$
	колагену	—	$10,97 \pm 0,50$	$10,16 \pm 0,26$	$8,39 \pm 0,30$	$9,06 \pm 0,65$
	казеїну	—	$48,29 \pm 1,17$	$46,95 \pm 2,98$	$43,50 \pm 0,67$	$39,22 \pm 1,15$
С, $n = 20$	альбуміну	—	$25,8 \pm 0,49$	$23,10 \pm 0,52$	$22,70 \pm 0,54$	$28,64 \pm 1,49$
	колагену	—	$6,04 \pm 0,35$	$5,19 \pm 0,31$	$4,62 \pm 0,95$	$4,22 \pm 0,19$
	казеїну	—	$27,76 \pm 0,67$	$27,38 \pm 0,69$	$25,68 \pm 1,44$	$36,78 \pm 1,38$

\* Значення показника статистично значущо відрізняється від контролю,  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

Динаміка протеолітичної активності стінки товстої кишки щурів *Wistar* в умовах абдомінального сепсису ( $M \pm m$ ),  $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$ 

Група	Протеолітична активність	Контроль (до операції)	Тривалість захворювання			
			6 год	24 год	48 год	72 год
Контрольна, $n = 5$	альбуміну	$35,30 \pm 2,49$	$42,07 \pm 0,64$	$50,94 \pm 2,82^*$	$71,74 \pm 2,06^*$	$77,88 \pm 1,88^*$
	колагену	$13,09 \pm 0,37$	$31,31 \pm 1,62$	$24,15 \pm 2,42^*$	$32,63 \pm 2,57^*$	$23,0 \pm 1,33^*$
	казеїну	$37,33 \pm 1,02$	$63,75 \pm 1,42$	$74,61 \pm 2,78^*$	$80,14 \pm 2,09^*$	$81,61 \pm 2,66$
А, $n = 20$	альбуміну	—	$34,90 \pm 1,60$	$35,41 \pm 0,91$	$35,64 \pm 1,14$	$40,02 \pm 1,12$
	колагену	—	$5,76 \pm 0,58$	$16,84 \pm 0,66$	$7,13 \pm 0,40$	$14,80 \pm 0,43$
	казеїну	—	$37,86 \pm 3,17$	$38,72 \pm 2,03$	$33,81 \pm 2,47$	$46,31 \pm 2,20$
В, $n = 20$	альбуміну	—	$47,75 \pm 0,85$	$45,38 \pm 0,93$	$34,61 \pm 2,54$	$33,73 \pm 1,89$
	колагену	—	$10,97 \pm 0,50$	$10,03 \pm 0,28$	$11,96 \pm 0,32$	$12,62 \pm 0,59$
	казеїну	—	$48,29 \pm 1,17$	$43,07 \pm 1,79$	$35,93 \pm 1,32$	$35,96 \pm 2,11$
С, $n = 20$	альбуміну	—	$25,40 \pm 0,88$	$23,44 \pm 0,99$	$24,39 \pm 1,15$	$35,33 \pm 1,76$
	колагену	—	$11,04 \pm 0,83$	$8,16 \pm 0,69$	$5,22 \pm 0,18$	$4,25 \pm 0,21$
	казеїну	—	$29,24 \pm 1,66$	$27,19 \pm 1,26$	$26,78 \pm 1,42$	$38,13 \pm 0,73$

\* Значення показника статистично значущо відрізняється від контролю,  $p < 0,05$ .

Відомо, що на всіх стадіях запалення в його патогенезі беруть участь лізосомальні, тканинні та бактеріальні ферменти. Важлива роль у запальній реакції належить протеолітичній системі лейкоцитів. Накопичуючись у запальних ексудатах, поліморфноядерні лейкоцити відіграють першорядну роль у процесах фагоцитозу та в імунних реакціях. Разом з тим, вони можуть ушкоджувати тканини внаслідок надмірного звільнення високоактивних протеїназ. Нейтрофільні гранулоцити містять дві групи протеїназ, високоактивних у кислому (катепсину) і нейтральному середовищах. Катепсини вивільнюються з

лізосом і діють на базальні мембрани судин. До нейтральних протеїназ відносять колагеназу, еластазу, плазмін та інші недостатньо вивчені протеїнази [1]. Особлива роль у судинних змінах в умовах запалення належить колагеназі, що розщеплює волокна колагену на окремі фрагменти. Встановлено, що колагенові фібрили є резистентними до дії більшості протеїназ і чутливими до специфічного ферменту колагенази, який бере участь у деградації колагену під час гострих і хронічних запалень, деяких дегенеративних процесів. Поряд із специфічною колагеназою гранулоцити містять неспецифічну про-

Таблиця 3

Показники фібринолітичної активності стінки тонкої кишки щурів Wistar в умовах абдомінального сепсису ( $M \pm m$ ),  $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$ 

Група	Фібринолітична активність	Контроль (до операції)	Тривалість захворювання			
			6 год	24 год	48 год	72 год
Контрольна, $n = 5$	сумарна	$31,28 \pm 0,78$	$46,62 \pm 2,32$	$61,86 \pm 2,55^*$	$66,07 \pm 2,23^*$	$73,69 \pm 1,84^*$
	неферментна	$16,21 \pm 0,39$	$23,87 \pm 1,16$	$31,28 \pm 1,32^*$	$33,51 \pm 1,08^*$	$37,84 \pm 0,95^*$
	ферментна	$15,07 \pm 0,39$	$22,75 \pm 1,17$	$30,58 \pm 1,24^*$	$32,56 \pm 1,19^*$	$35,85 \pm 0,90^*$
А, $n = 20$	сумарна	—	$24,48 \pm 2,19$	$24,83 \pm 1,98$	$12,02 \pm 0,77$	$38,79 \pm 0,73$
	неферментна	—	$12,68 \pm 1,15$	$13,71 \pm 0,42$	$6,51 \pm 0,38$	$19,92 \pm 0,39$
	ферментна	—	$11,80 \pm 1,06$	$11,12 \pm 1,71$	$5,51 \pm 0,39$	$18,87 \pm 0,34$
В, $n = 20$	сумарна	—	$50,43 \pm 2,59$	$42,16 \pm 1,10$	$38,70 \pm 1,15$	$33,38 \pm 1,15$
	неферментна	—	$25,90 \pm 1,33$	$21,65 \pm 0,53$	$20,12 \pm 0,60$	$17,25 \pm 0,57$
	ферментна	—	$24,53 \pm 1,26$	$20,51 \pm 0,58$	$18,58 \pm 0,56$	$16,13 \pm 0,59$
С, $n = 20$	сумарна	—	$27,21 \pm 0,59$	$23,81 \pm 0,58$	$23,60 \pm 0,29$	$24,38 \pm 0,36$
	неферментна	—	$14,19 \pm 0,30$	$12,54 \pm 0,28$	$12,49 \pm 0,13$	$12,36 \pm 0,18$
	ферментна	—	$13,02 \pm 0,30$	$11,28 \pm 0,31$	$11,12 \pm 0,23$	$12,02 \pm 0,29$

\* Значення показника статистично значущо відрізняється від контролю,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4

Показники фібринолітичної активності стінки товстої кишки щурів Wistar в умовах абдомінального сепсису ( $M \pm m$ ),  $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$ 

Група	Фібринолітична активність	Контроль (до операції)	Тривалість захворювання			
			6 год	24 год	48 год	72 год
Контрольна, $n = 5$	сумарна	$38,16 \pm 0,41$	$52,80 \pm 0,71$	$53,91 \pm 3,69$	$57,03 \pm 1,48^*$	$59,26 \pm 2,41$
	неферментна	$19,53 \pm 0,22$	$26,82 \pm 0,36$	$27,46 \pm 1,83$	$29,20 \pm 0,74$	$30,64 \pm 1,21$
	ферментна	$18,63 \pm 0,20$	$25,98 \pm 0,36$	$26,45 \pm 1,86$	$27,83 \pm 0,74$	$28,61 \pm 1,21$
А, $n = 20$	сумарна	—	$33,98 \pm 2,65$	$20,01 \pm 0,4$	$12,02 \pm 0,77$	$41,89 \pm 0,81$
	неферментна	—	$17,65 \pm 1,32$	$10,46 \pm 0,20$	$6,51 \pm 0,38$	$21,42 \pm 0,43$
	ферментна	—	$16,33 \pm 1,33$	$9,56 \pm 0,21$	$5,51 \pm 0,39$	$20,47 \pm 0,39$
В, $n = 20$	сумарна	—	$50,43 \pm 2,59$	$44,87 \pm 0,83$	$36,63 \pm 2,13$	$38,53 \pm 0,81$
	неферментна	—	$25,90 \pm 1,33$	$23,06 \pm 0,40$	$18,90 \pm 1,06$	$19,80 \pm 0,42$
	ферментна	—	$24,53 \pm 1,26$	$21,81 \pm 0,44$	$17,73 \pm 1,07$	$18,73 \pm 0,42$
С, $n = 20$	сумарна	—	$31,38 \pm 1,60$	$27,16 \pm 1,0$	$22,85 \pm 0,80$	$23,75 \pm 0,75$
	неферментна	—	$16,21 \pm 0,79$	$14,15 \pm 0,51$	$12,01 \pm 0,35$	$12,21 \pm 0,39$
	ферментна	—	$15,17 \pm 0,81$	$13,01 \pm 0,49$	$10,83 \pm 0,46$	$11,54 \pm 0,39$

\* Значення показника статистично значущо відрізняється від контролю,  $p < 0,05$ .

теїназу систему, що сприяє максимальному розщепленню фібрилів колагену. Порушення протеолізу та фібринолізу сприяє загоєнню з подальшим перетворенням на рубцеву тканину, що призводить до утворення шварт і розвитку спайкового процесу [8].

Дослідженням динаміки фібринолітичної активності стінки тонкої кишки експериментальних щурів Wistar (табл. 3) встановлено, що СФА послідовно підвищується протягом усього періоду розвитку АС. Зміни ФФА та НФА плазми в цілому були адекватними відповідним змінам СФА. Найнижчі показники фібринолітичної активності

спостерігали в групі А, а найвищі — у групі В.

У стінці товстої кишки спостерігали стабільну тенденцію до наростання фібринолітичної активності впродовж експерименту за всіма (СФА, НФА, ФФА) параметрами, причому зростання було менш виразним, ніж у стінці тонкої кишки (табл. 4). Однак статистично значущих змін між окремо взятими часовими проміжками у контрольній групі не зареєстровано. Найвищі показники фібринолітичної активності спостерігали в групі В, де, утім, абсолютні значення були близькими до вихідних показників. Найнижчі значення фібринолітичної активності виявлено в групі А.

**Висновки**

1. Розвиток та перебіг абдомінального сепсису супроводжується істотними змінами протеолітичної та фібринолітичної активності стінки кишечника, а також його гістологічної структури, що засвідчує роль названих порушень у формуванні кишкової недостатності та прогресуванні абдомінального сепсису.

2. Застосовані препарати чинять статистично значущий коригувальний вплив на зміни протеолітичної та фібринолітичної активності стінки ки-

шечнику за абдомінального сепсису, однак найвиразніший лікувальний ефект за впливом на протеолітичну та фібринолітичну активність притаманний комбінаціям — бета-лактамний антибіотик + аміноглікозид та фракціонований гепарин + блокатор протеаз.

Перспективи наукового пошуку: у подальшому програму дослідження доцільно доповнити вивченням впливу наведених лікувальних методик на зміни показників протеолізу та фібринолізу, а також патоморфології інших органів.

**Цитована література**

1. *Веремеєнко К. Н.* Протеолиз в норме и при патологии.— К.: Здоров'я, 1993.— 277 с.
2. *Гарау Х.* Основы рационального выбора антимикробных препаратов при интраабдоминальных инфекциях // Клин. микробиол. и антимикроб. терапия.— 2003.— Т. 3, № 3.— С. 278–286.
3. *Дек. пат.* 39686 А Україна, МПК7 А61В17/00. Спосіб моделювання перитоніту / Р. І. Сидорчук (Україна).— 2000127365. Заявл. 21.12.2000; Опубл. 15.06.2001. Бюл. № 5.— С. 1.35.
4. *Игонин А. А.* Принципы антибактериальной терапии сепсиса / А. А. Игонин, В. Г. Кукуес // Клин. медицина.— 2003.— № 6.— С. 61–65.
5. *Коровина Н. А.* Современные дискуссионные вопросы сепсиса / Н. А. Коровина, А. В. Чебуркин, А. Л. Заплатников // Педиатрия.— 2003.— № 3.— С. 54–56.
6. *Сидорчук Р. І.* Абдомінальний сепсис: сучасний стан проблеми // Бук. мед. вісник.— 2002.— Т. 6, № 3.— С. 234–237.
7. *Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: Метод. посібник / В. М. Магальяс, А. О. Міхеев, Ю. Є. Роговий та ін.*— Чернівці: БДМА, 2001.— 42 с.
8. *Хижняк А. А.* Профилактика и лечение тромбоземболических осложнений в хирургической практике // Клин. хирургия.— 2002.— № 7.— С. 43–46.
9. *Balk R. A.* Severe sepsis and septic shock: definition, epidemiology and clinical manifestation // Crit. Care Clin.— 2000.— Vol. 2, N 2.— P. 1–8.
10. *Fridkin S.* Comparing antibiotic use and resistance data across hospitals // APUA Newsletter.— 2001.— Vol. 19, N 4.— P. 1–3.
11. *The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intraabdominal infections: evidence for the recommendations / J. E. Maszuzki, R. G. Sawyer, A. B. Nathens et al.* // Surg. infect.— 2002.— Vol. 3.— P. 175–233.

**Изменения кишечной стенки в условиях абдоминального сепсиса:  
оценка эффективности некоторых методов лечения**

*Р. І. Сидорчук, О. І. Хомко, В. В. Грудецкий, В. К. Галиц, Б. В. Маркуш, Л. П. Сидорчук, Б. В. Петрюк*

Проведено комплексное исследование изменений гистологической структуры, динамики показателей протеолитической и фибринолитической активности в стенке тонкого и толстого кишечника в условиях использования некоторых методов медикаментозной терапии экспериментального абдоминального сепсиса. Используемые препараты оказывают статистически значимое корригирующее влияние на изменения протеолитической и фибринолитической активности стенки кишечника при абдоминальном сепсисе. Наиболее выраженный лечебный эффект обнаружен в случае применения комбинаций — бета-лактамный антибиотик + аминогликозид и фракционированный гепарин + блокатор протеаз.

**Changes of the intestinal wall under conditions of abdominal sepsis:  
evaluation of the efficacy of several methods of treatment**

*R. I. Sydorhuk, O. Y. Khomko, V. V. Hrudets'kyi, V. K. Halits, B. V. Markush, L. P. Sydorhuk, B. V. Petriuk*

A complex investigation of the histological structure alterations, the dynamics of the parameters of the proteolytic and fibrinolytic activity in the wall of small and large intestine has been carried out under conditions of the use of some methods of pharmacotherapy of experimental abdominal sepsis. All the used remedies possess a considerable correcting effect on changes of the proteolytic and fibrinolytic activity of the intestinal wall in abdominal sepsis, however the most marked therapeutic effect was found in combinations of beta-lactam antibiotic + aminoglycoside and fractional heparin + protease blocker.