

## **Влияние мексикора на течение синдрома интраабдоминальной гипертензии при экспериментальном распространенном перитоните**

Б.С.СУКОВАТЫХ, Е.Б.АРТЮШКОВА, О.Г.ФРОЛОВА, П.А.ЕРЕМИН, Ю.Ю.БЛИНКОВ, А.А.НЕТЯГА

### **Effect on mexicor syndrome during abdominal hypertension in experimental total peritonitis**

B.S.SUKOVATIH, E.B.ARTUSHKOVA, O.G.FROLOVA, P.A.YEREMIN, YU.YU.BLINKOV, A.A.NETYAGA

Курский государственный медицинский университет

Проведено изучение эффективности мексикора в коррекции нарушений микроциркуляции, свободнорадикального окисления липидов и эндотелиальной дисфункции при экспериментальном распространенном перитоните, осложненном синдромом интраабдоминальной гипертензии на 166 крысах-самцах линии Вистар. Животные были разделены на 3 группы: интактную, контрольную, основную. Перитонит моделировали путем внутрибрюшного введения 10% раствора каловой взвеси, а повышение внутрибрюшного давления – дубликатурой апоневроза по передней стенке живота. Крысам основной группы в течение 7 дней вводился мексикор в дозе 10 мг/кг. В основной группе мексикор увеличивал показатели микроциркуляции в стенке тонкой кишки на 45,5%, вызывал снижение показателей перекисного окисления липидов в 1,8 раза, концентрации оксида азота - в 1,6 раза, уровня внутрибрюшного давления – в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой.

*Ключевые слова:* Мексикор, экспериментальный распространенный перитонит, интраабдоминальная гипертензия

A Mexicor's effect onto microcirculation disorders, endothelial dysfunction, and free radical lipid oxidation has been assessed in 166 male Vistar rates having experimental total peritonitis complicated by intraabdominal hypertension. All animals have been selected into three groups: intact, control, and basic respectively. An intraabdominal injection of 10% concentration of fecal mixture was used to cause peritonitis. Thereby intraabdominal hypertension was created by double fold plasty of the abdominal wall aponeurosis. A 10mg/kg Mexicor injections during 7 days were used in the basic group rates. During the treatment it was noticed that Mexicor injection increased microcirculation characteristics in the colon wall by 45,5%. It also lead to drop of free radical lipid oxidation characteristics by 1,8 times, NO concentration in 1,6 times, and intraabdominal pressure in 1,4 times comparing to the control group.

*Key words:* Mexicor, experimental total peritonitis, intraabdominal hypertension

Лечение распространенного гнойного перитонита на современном этапе остается сложной и неокончательно решенной проблемой. Разработка и внедрение в практику новых методов хирургической санации брюшной полости, применение антибактериальных препаратов последних поколений, использование различного рода методов детоксикации, хотя и оказали значительное влияние на благоприятные исходы заболевания, но полностью не решили проблему летальности, которая в настоящее время колеблется от 20% до 40% [2, 3]. Одним из основных, но малоизученных, патогенетических механизмов развития перитонита является синдром интраабдоминальной гипертензии, который отягощает течение заболевания у 60-80% больных [4, 5]. Развитие системной воспалительной реакции сопровождается активацией целого ряда факторов, оказы-

вающих влияние на характер течения и исходы распространенного перитонита, среди которых важное значение имеют выброс значительного количества медиаторов воспаления, активация процессов свободнорадикального окисления, нарушение синтеза оксида азота, повреждение сосудистого эндотелия, выраженные расстройства микроциркуляции, нарушения клеточного метаболизма [1, 6]. Перечисленные факторы нельзя рассматривать без их связи с синдромом внутрибрюшной гипертензии, который способствует их развитию, а те, в свою очередь, вызывают повышение внутрибрюшного давления [7]. Возникающий порочный круг отрицательным образом сказывается на функции жизненно важных органов и способствует развитию фатального исхода. В этой связи определенный интерес представляет изучение возможности коррекции микроцирку-

ляторных нарушений путем применения препарата 2-метил-6-этил-3-оксипиридина сукцината (мексикор), обладающего противоишемической, метаболической, антиоксидантной активностью и способностью снижать выраженность нарушений функции эндотелия.

Цель работы: изучить эффективность мексикора в коррекции нарушений микроциркуляции, процессов свободнорадикального окисления и эндотелиальной дисфункции при экспериментальном перитоните, осложненном синдромом интраабдоминальной гипертензии.

### Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 166 крысах-самцах линии Вистар; животные были одного возраста, вес их составлял 150–200 г. Экспериментальные животные были разделены на 3 группы: интактную, контрольную и основную. Интактную группу составили 10 крыс без моделирования перитонита, у которых измерялся уровень нормального внутрибрюшного давления. Контрольную группу составили 80 крыс, у которых моделировался перитонит и синдром интраабдоминальной гипертензии. Для лечения животных применялась 184

ционная релапаротомия без введения мексикора. В основную группу вошли 76 животных, которым после моделирования распространенного перитонита, осложненного синдромом интраабдоминальной гипертензии, выполнялась санационная лапаротомия и вводился мексикор внутримышечно в дозе 60 мг/кг 1 раз в день в течение 7 суток. У крыс контрольной и основной групп вызывался перитонит по разработанной методике путем внутрибрюшного введения 10% каловой взвеси (патент на изобретение №2338265 от 02.04.08 г.).

Моделирование синдрома повышенного внутрибрюшного давления (ВБД) проводили путем создания дубликатуры апоневроза по передней стенке брюшной полости (рац. предложение № 1877-09 от 28.04.09). Предварительно из плотного полиэтилена изготавливали баллончик объемом 1 мл с присоединенной к нему трубкой. Обычно с этой целью использовали наружную часть манжетки-обтуратора эндотрахеальной трубки. После проведения лапаротомии баллончик помещался в нижний этаж брюшной полости экспериментального животного, трубочка выводилась наружу через контрапертуру. Для измерения

внутрибрюшного давления использовали водный манометр.

Во всех группах животных регистрировали исходное внутрибрюшное давление и затем на 2-е, 4-е, и 7-е сутки эксперимента. Через 48 часов от начала эксперимента выполнялась повторная операция – релапаротомия, санация брюшной полости антисептическим раствором (0,02% 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»), «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденными Главным Государственным санитарным врачом СССР 6 апреля 1973 г. (№ 1045—73), согласованных с Госстроем СССР (№ 12/313 от 15 августа 1972 г.) и ВЦСПС (№ 06—III, 27.03.73 г.), а также приказом № 724 от 1984 г. Министерства Высшего образования СССР «Правила проведения работ с экспериментальными животными». В качестве средства для основного наркоза использовали хлорал гидрат, который вводился внутривенно.

Измерение объемного кровотока в микроциркуляторном русле производилось с помощью лазердоплеровского флоуметра (ЛДФ) фирмы «Biorac Sistem» MP – 100 с датчиком TSD – 144 и программы Acqknowledge 3.8.1. Измерение показателей микроциркуляции выполнялось в брыжейке и в стенке тонкой кишки. Измерения производились в трех точках: на расстоянии 2 см, 5 см и 7 см от илеоцекального угла в проксимальном направлении в стенке тонкой кишки и на параллельных точках брыжейки на расстоянии 2 см от брыжеечного края тонкой кишки. Показатели микроциркуляции имели вид ЛДФ-грамм и выражались в перфузионных единицах (ПЕ).

На 2-е, 4-е и 7-е сутки эксперимента осуществляли измерение уровня ВБД, показателей микроциркуляции, продуктов свободнорадикального окисления (ацилгидроперекисей и малоно-

вого диальдегида), эндотелиальной дисфункции (оксид азота).

### Результаты и их обсуждение

При исследовании показателей, характеризующих состояние свободнорадикального окисления были получены результаты, свидетельствующие об их значительной активации.

Динамика концентрации ацилгидроперекисей представлена в таблице 1. Уровень концентрации ацилгидроперекисей на 2-е сутки исследования в контрольной группе экспериментальных животных был в 30 раз, а в исследуемой группе в 13 раз выше по сравнению с исходными показателями. При дальнейших исследованиях на 4-е и 7-е сутки отмечено, что концентрация ацилгидроперекисей в контрольной группе, хотя и незначительно, снижалась к концу исследования, однако оставалась очень высокой, значительно превосходя показатели в основной группе в аналогичные сроки наблюдения. Напротив, в основной группе после увеличения показателя ацилгидроперекисей на 2-е сутки, в дальнейшем отмечалось существенное снижение их концентрации.

Подобная динамика показателей отмечалась и при исследовании концентрации малонового диальдегида (табл. 2). В отличие от стабильно высокого, более чем в два раза, показателя концентрации малонового диальдегида в контрольной группе на всех этапах исследования, в основной группе животных, получавших мексикор, имелась отчетливая тенденция к снижению концентрации показателя малонового диальдегида. На 7-е сутки исследования показатель малонового диальдегида в основной группе был в 1,8 раза ниже, чем в контрольной группе.

На всех этапах исследования у экспериментальных животных обеих групп отмечалась высокая концентрация оксида азота (табл. 3). На 2-е сутки после хирургической санации брюшной полости отмечалось увеличение уровня оксида азота в четыре раза в контрольной группе и в три раза в основной группе животных. В последующие сроки исследования уровень концентрации оксида азота снижался, причем отмечалось более выраженное уменьшение этого показателя в основной группе животных, получавших лечение мексикором.

Таблица 1

#### Динамика концентрации ацилгидроперекисей при экспериментальном перитоните (усл.ед.)

| Группы экспериментальных животных | Сроки исследования (сутки) |           |           |           |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                                   | 0                          | 2         | 4         | 7         |
| Контрольная (n=80)                | 0,0622±0,01                | 1,8±0,09  | 1,9±0,08  | 1,3±0,03  |
| Основная (n=76)                   | 0,0622±0,01                | 0,8±0,05* | 0,4±0,03* | 0,3±0,03* |

\* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой

Таблица 2

#### Динамика концентрации малонового диальдегида (мкмоль/л)

| Группы экспериментальных животных | Сроки исследования (сутки) |           |           |          |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------|-----------|----------|
|                                   | 0                          | 2         | 4         | 7        |
| Контрольная (n=80)                | 2,4±0,2                    | 5,3±0,12  | 5,3±0,12  | 5,6±0,31 |
| Основная (n=76)                   | 2,4±0,2                    | 4,9±0,03* | 3,4±0,06* | 3,1±0,1* |

\* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой

Таблица 3

#### Динамика концентрации оксида азота (мкмоль/л)

| Группы экспериментальных животных | Сроки исследования (сутки) |           |           |           |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                                   | 0                          | 2         | 4         | 7         |
| Контрольная (n=80)                | 2,12±0,1                   | 8,2±0,13  | 7,0±0,14  | 6,3±0,22  |
| Основная (n=76)                   | 2,12±0,1                   | 6,1±0,04* | 5,3±0,07* | 3,9±0,12* |

\* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой

Таблица 4

#### Динамика микроциркуляции в брыжейке тонкой кишки (ПЕ)

| Группы экспериментальных животных | Сроки исследования (сутки) |            |            |            |
|-----------------------------------|----------------------------|------------|------------|------------|
|                                   | 0                          | 2          | 4          | 7          |
| Контрольная (n=80)                | 109,0±2,55                 | 140,3±4,26 | 187,2±3,79 | 174,9±5,47 |
| Основная (n=76)                   | 109,5±2,77                 | 151,8±3,84 | 237,3±4,7* | 185,1±4,21 |

\* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой

Таблица 5

**Динамика микроциркуляция в стенке кишки (ПЕ)**

| Группы экспериментальных животных | Сроки исследования (сутки) |             |             |             |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
|                                   | 0                          | 2           | 4           | 7           |
| Контрольная (n=80)                | 286,45±3,09                | 180,3±6,17  | 124,1±1,64  | 122,7±2,88  |
| Основная (n=76)                   | 286,45±3,09                | 215,8±8,17* | 250,3±2,52* | 264,4±8,45* |

\* - p&lt;0,05 по сравнению с контрольной группой

Таблица 6

**Динамика внутрибрюшного давления при экспериментальном перитоните (мм вод. ст.)**

| Группы экспериментальных животных | Сроки исследования (сутки) |            |            |            |
|-----------------------------------|----------------------------|------------|------------|------------|
|                                   | 0                          | 2          | 4          | 7          |
| Контрольная (n=80)                | 12,6±1,33                  | 80,2±1,38  | 79,5±2,1   | 26,8±2,15  |
| Основная (n=76)                   | 12,6±1,33                  | 59,0±1,03* | 54,6±1,17* | 20,5±1,41* |

\* - p&lt;0,05 по сравнению с контрольной группой

ром. Так на 4-е сутки исследования концентрация оксида азота в основной группе на 24,3% была ниже, чем в контрольной группе, а к 7-м суткам эта разница составляла 38%. Таким образом, применение мексикора позволило уменьшить концентрацию оксида азота в 1,6 раза.

При исследовании микроциркуляции выявлены изменения как со стороны брыжеечного кровотока, так и нарушения кровотока стенки кишки. Динамика микроциркуляции в брыжейке кишечника представлена в таблице 4. При исследовании микроциркуляции в области брыжейки исходные показатели в обеих исследуемых группах животных не отличались между собой. На 2-е сутки исследования после разрешения интраабдоминальной гипертензии и проведенной санации брюшной полости отмечено повышение уровня показателей микроциркуляции брыжейки в обеих группах животных. Однако повышение этих показателей в основной группе, получавшей мексикор, было более существенным и превышало показатели контрольной группы на 8%. По отношению к исходным показателям уровень микроциркуляции в контрольной группе животных увеличился на 22,4%, в основной группе – на 30,2%. Более выраженные различия в показателях микроциркуляции отмечались на 4-е сутки исследования. При этом значения микроциркуляции в основной группе превышали на 21% показатели в контрольной группе.

Динамика микроциркуляции в стенке кишки представлена в таблице 5. Более значимые различия микроциркуляторных изменений отмечались при исследовании кровотока в стенке кишки. 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 основной 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 большими в основной группе животных, приближаясь к исходным величинам. Таким образом, в основной 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 существенно снижены и не имели тенденции к повышению.

При измерении внутрибрюшного давления были выявлены изменения показателей, представленные в таблице 6. Отмечено, что уровень внутрибрюшного давления значительно повышался в обеих группах исследуемых животных, хотя в основной группе этот показатель был существенно ниже: на 2-е сутки на 26,5%, на 4-е сутки – на 31,3%. К 7-м суткам исследования внутрибрюшинное давление снижалось, хотя и превышало исходные показатели в контрольной группе в 2 раза, а в основной – в 1,6 раза. При этом уровень внутрибрюшного давления в основной группе на 7-е сутки исследования был в 1,4 раза ниже, чем в контрольной группе.

В патогенезе распространенного перитонита ведущими являются три патологических синдро-

ма: абдоминального сепсиса, кишечной недостаточности и интраабдоминальной гипертензии. Пусковым механизмом является попадание микроорганизмов в брюшную полость с развитием эндотелиальной и мезотелиальной дисфункции. Система микроциркуляции брюшины мгновенно реагирует на любое воздействие. Выявленные нарушения показателей свободнорадикального окисления, микроциркуляции отрицательно сказались на функции эндотелия капилляров. Это, в свою очередь, сопровождалось повышением продукции оксида азота и вызывало снижение сосудистого тонуса, ухудшая микроциркуляторные показатели. Развивающийся синдром недостаточности кишечной стенки способствует прогрессированию синдрома интраабдоминальной гипертензии, что приводит к развитию полиорганной недостаточности. 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 вы-

раженное повышение внутрибрюшного давления в основной группе животных, получавших мексикор, можно объяснить коррекцией ишемических повреждений непосредственно кишечной стенки, благодаря улучшению в ней микроциркуляции, а также снижению проявлений окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Таким образом, введение мексикора позволяет разорвать порочный круг, развивающийся при синдроме интраабдоминальной гипертензии.

### Выводы

1. Позитивное влияние фармакологической коррекции нарушений микроциркуляции, свободно-радикального окисления, эндотелиальной дисфункции препаратом «Мексикор» при распространенном экспериментальном перитоните способствует снижению уровня внутрибрюшной гипертензии.

2. Результаты экспериментального исследования позволяют рекомендовать препарат «Мексикор» для включения в комплексную терапию больных распространенным гнойным перитонитом, осложненным синдромом интраабдоминальной гипертензии.

### Список литературы

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: 20-27.
2. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Савченко З.И. Абдоминальный сепсис, возможности антибактериальной и иммунокорректирующей терапии. Хирургия 2002; 4: 69-74.
3. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. Антибактериальная терапия хирургической абдоминальной инфекции и абдоминального сепсиса. Consilium medicum 2000; 9: 374-379.
4. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.П. Перитонит. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2002; 224.
5. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. Перитонит. М.: Литера, 2006; 206.
6. Cheatham M.L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. New horiz. 1999; 7: 96-115.
7. Malbrain M.L.N.G. Abdominal pressure in the critically ill. Curr. Opin. Crit. Care. 2000; 6: 17-29.

Поступила 28.05.2010 г.

### Информация об авторах

1. Суковатых Борис Семенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Курского государственного медицинского университета, e-mail: kaf.obsh\_hir@kurskmed.com
2. Артюшкова Елена Борисовна – доктор биологических наук, директор НИИ экологической медицины Курского государственного медицинского университета, e-mail: eartyushkova@mail.ru
3. Блинков Юрий Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии Курского государственного медицинского университета, e-mail: blinkov\_you@mail.ru
4. Фролова Оксана Геннадьевна – врач-ординатор хирургического отделения городской клинической больницы скорой медицинской помощи города Курска, e-mail: kaf.obsh\_hir@kurskmed.com
5. Еремин Павел Адольфович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии факультета последипломного образования Курского государственного медицинского университета, e-mail: Pavel-eryomin@yandex.ru
6. Нетяга Андрей Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Курского государственного медицинского университета, e-mail: andr-net@yandex.ru