УДК 616-097:612.084]-08:612.018.2

©Р.М. Борис

Координаційний центр трансплантаці органів, тканин і клітин МОЗ Укра ни

ЗМІНИ ТКАНИННОГО ФІБРИНОЛІЗУ В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛОНОГЕННОГО ПЕРИТОНІТУ

ЗМІНИ ТКАНИННОГО ФІБРИНОЛІЗУ В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛОНОГЕННОГО ПЕРИТОНІТУ – В експерименті на щурах встановлено, що через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту у тканинах головного мозку, серця і легень відбуваються односпрямовані зміни фібринолізу, що характеризуються підвищенням інтенсивності як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу. Разом з тим, у легеневій тканині відбувається переважне збільшення вискоефективного ензиматичного лізису фібрину. Через 72 год зміни тканинного фібринолізу характеризуються підвищенням неферментативно фібринолітично активності у тканинах усіх життєво важливих органів, що досліджувались, водночас спостерігається глибоке пригнічення ензиматичного лізису фібрину у тканинах головного мозку, серця і легень.

ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕВОГО ФИБРИНОЛИЗА В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛОНОГЕННОГО ПЕРИТОНИТА – В экспериментах на крысах установлено, что через 24 часа после моделирования колоногенного перитонита в тканях головного мозга, сердца и легких происходят однонаправленные изменения фибринолиза, что характеризуется повышением интенсивности как ферментативного, так и неферментативного фибринолиза. Вместе с тем, в легочной ткани происходит преимущественное увеличение высокоэффективного энзиматического лизиса фибрина. Через 72 часа изменения тканевого фибринолиза характеризуются повышением неферментативной фибринолитической активности в тканях всех исследуемых жизненно важных органов, в то же время наблюдается глубокое угнетение энзиматического лизиса фибрина в тканях головного мозга, сердца и легких.

THE ALTERATIONS OF TISSULAR FIBRINOLYSIS IN DYNAMICS OF EXPERIMENTAL COLLAGEN PERITONITIS – In experiment on rats has been established, that in 24 hours after modelling collagen peritonitis in tissues of brain, heart and lungs unidirectional alterations fibrinolysis is happening, it is increase depth as enzymatic so nonenzymatic fibrinolysis. With that in pulmonary tissue is happening preferential increase high-efficiency enzymatic lysis fibrin. In 72 hours alterations of tissular fibrinolysis are marked by increase nonenzymatic fibrinolysis activity in tissues all tested vital organs, also we can see profound suppression enzymatic lysis fibrin in tissues of brain, heart and lungs.

Ключові слова: колоногенний перитоніт, фібриноліз, тканини, мозок, серце, легені.

Ключевые слова: колоногенный перитонит, фибринолиз, ткани, мозг, сердце, легкие.

Key words: collagen peritonitis, fibrinolysis, tissues, brain, heart, lungs.

ВСТУП Серед хірургічних захворювань органів черевно порожнини гострий перитоніт займає провідне місце, причому загальна летальність при даному захворюванні досягає 36 % [8]. Розвиток перитоніту пов'язаний з внутрішньосудинною гемокоагуляцією, тяжким ендотоксикозом і поліорганною недостатністю [1, 5, 6, 11], що й зумовлює високу летальність [9]. Сучасні методи хірургічного лікування і консервативно післяопераційно терапі перитоніту дещо покращили результати лікування, однак і сьогодні х не можна вважати задовільними [10]. Активація протеолітичних систем за каскадним механізмом провокує процеси інтраваскулярного мікротромбоутворення, що призводить до порушення мікроциркуляці в життєво важливих органах з порушенням х функці . У даному випадку особливого значення набувають системні і локальні процеси фібринолізу, зміни яких при перитоніті вивчено недостатньо [2]. Особливості патогенезу ураження життєво важливих органів при перитоніті також недостатньо з'ясовано, що стримує процес оптимізаці лікування в клініці. Внутрішньоорганні патологічні процеси дослідити в умовах клініки важко, проте можливо вивчити експериментально [3, 7].

Метою роботи стало з'ясувати зміни внутрішньотканинного фібринолізу в життєво важливих органах у динаміці експериментального колоногенного перитоніту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти виконано на самцях білих щурів (63): контроль – інтактні щури (15), контрольна група – псевдооперовані (лапаротомія без поранення товсто кишки) тварини (24) і щури з колоногенним перитонітом (24). Усі операційні втручання проводили відповідно до вимог гуманного ставлення до лабораторних тварин в асептичних умовах під уретановим наркозом (1000 мг на 1 кг маси тіла). Після серединно лапаротомі по l. alba моделювання стандартизованого поранення товсто кишки виконували очними ножицями, розсікаючи поперек кишкову стінку на 1/2 діаметра. Довжина розрізу становила 2 мм (див. рис. 1). Після поранення товсто кишки негайно перев'язували травмовні судини, щоб запобігти кровотечі. На розріз передньо стінки черевно порожнини накладали 5 швів (шовк).

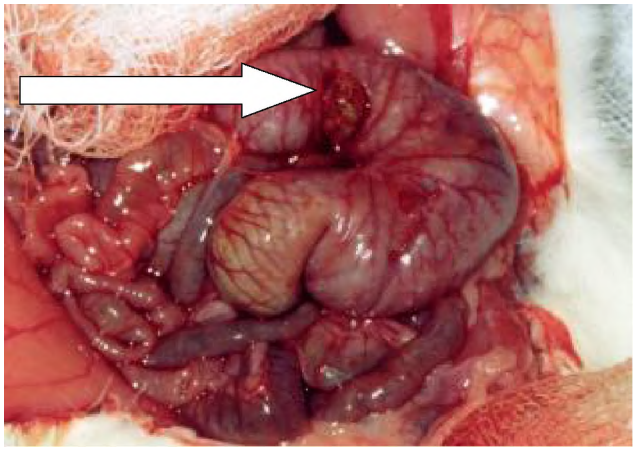

Рис. 1. Лапаротомія, виділення і моделювання поранення товсто кишки.

Для дослідження показників локального фібринолізу негайно після евтаназі (ефір) щурів наважки внутрішніх органів (головного мозку, серця і легень) заморожували у рідкому азоті для подальших біохі-

мічних дослідів. Наважки тканин внутрішніх органів гомогенізували у 2,0 мл боратного буфера (pH 9,0). Визначення сумарного, ферментативного та неферментативного фібринолізу в тканинах внутрішніх органів проводили за лізисом азофібрину ("Simko Ltd", Укра на). При інкубаці азофібрину зі стандартною кількістю плазміногену при наявності активаторів та інгібіторів фібринолізу, які присутні у тканинах, утворюється плазмін, а інтенсивність фібринолізу оцінюють за ступенем забарвлення розчину у лужному середовищі при наявності ε-амінокапроново кислоти (неферментативний фібриноліз), або без не (сумарна фібринолітична активність). Різниця між цими показниками відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу [2].

Результати дослідження опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критері в Стьюдента за програмою "BioStat" на PC PENTIUM II [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ Зміни тканинного фібринолізу в гострий період колоногенного перитоніту характеризувались (табл. 1) підвищенням сумарно фібринолітично активності тканини головного мозку на 21,0 %. При цьому збільшення неферментативного фібринолізу становило 34,5 %, а ферментативно фібринолітично активності – 20,7 % від контрольного рівня. Загальна фібринолітична активність тканини серця у щурів із колоногенним перитонітом підвищувалась на 49,7% при збільшенні інтенсивності ензиматичного та неензиматичного лізису фібрину на 33,3 та 63,3 % відповідно.

Сумарна інтенсивність фібринолізу у тканині легень через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту збільшувалась на 61,4 %, причому переважно зростала ферментативна фібринолітична активність – у 2,1 раза, тоді як неферментативний лізис фібрину підвищувався лише на 12,1 %. Найбільшою мірою сумарна фібринолітична активність у тварин із колоногенним перитонітом зростала у кортикальній тканині нирок – на 84,8 % від контрольного рівня. При цьому підвищення неферментативного фібринолізу становило 19,3 %, тоді як інтенсивність ензиматичного лізису фібрину збільшувалась у 2,4 раза.

Таким чином, через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту у тканинах головного мозку, серця і легень спостерігаються односпрямовані зміни фібринолізу, які характеризуються підвищенням сумарно фібринолітично активності за рахунок збільшення інтенсивності як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу. Разом з тим, у легеневій тканині переважає збільшення високоефективного ензиматичного лізису фібрину, а урокіназна активність сечі суттєво перевищує контрольні величини.

Таблиця 1. Характеристика тканинно фібринолітично активності через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту (x±Sx)

Дослідні показники	Інтактні тварини, n=15	Контрольна група, n=12	Колоногенний перитоніт, n=12
Фібриноліз у тканині головного мозку (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	59,41±2,42	64,32±2,09 p_1>0,1	78,05±1,99 p_1<0,001 p_2<0,001
– неферментативний;	1,25±0,14	1,39±0,13 p_1>0,4	2,00±0,15 p_1<0,01 p_2<0,01
– ферментативний	58,16±2,50	62,93±2,12 p_1>0,1	76,06±1,86 p_1<0,001 p_2<0,001
Фібриноліз у тканині серця (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	10,74±0,60	10,30±0,58 p_1>0,6	16,31±0,70 p_1<0,001 p_2<0,001
– неферментативний;	4,96±0,26	4,63±0,25 p_1>0,3	6,00±0,41 p_1<0,01 p_2<0,01
– ферментативний	5,51±0,25	5,67±0,35 p_1>0,7	10,31±0,50 p_1<0,001 p_2<0,001
Фібриноліз у тканині легень (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	11,73±0,20	11,67±0,31 p_1>0,8	19,52±0,68 p_1<0,001 p_2<0,001
– неферментативний;	5,55±0,15	5,72±0,27 p_1>0,5	6,06±0,20 p_1<0,01 p_2<0,05
– ферментативний	6,18±0,17	5,95±0,13 p_1>0,3	13,46±0,53 p_1<0,001 p_2<0,001

Примітки: p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у тварин контрольно групи; n – число спостережень.

У тварин із колоногенним перитонітом через 72 год після операці зміни тканинного фібринолізу характеризувались (табл. 2) зниженням сумарно фібринолітично активності головного мозку на 48,0 %. Причому, неферментативний фібриноліз зростав на 41,0 %, а інтенсивність ензиматичного лізису фібрину зменшилась майже вдвічі.

Сумарна фібринолітична активність серцево тканини у щурів із колоногенним перитонітом відповідала контрольним показникам, однак при цьому спостерігалось зростання неферментативно фібринолітично активності на 31,5 % зі зменшенням інтенсивності ферментативного фібринолізу на 24,2 %. У результаті відбувалось грубе порушення структури сумарного фібринолізу: частка низькоефективного неензиматичного лізису фібрину перевищувала частку ферментативно фібринолітично активності на 17,2 % (рис. 2).

Таблиця 2. Характеристика тканинно фібринолітично активності через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту (x±Sx)

Дослідні показники	Інтактні тварини, n=15	Контрольна група, n=12	Колоногенний перитоніт, n=12
Фібриноліз у тканині головного мозку (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	59,41±2,42	64,32±2,09 p_1>0,1	32,79±2,30 p_1<0,001 p_2<0,001
– неферментативний;	1,25±0,14	1,39±0,13 p_1>0,4	2,09±0,19 p_1<0,001 p_2<0,01
– ферментативний	58,16±2,50	62,93±2,12 p_1>0,1	30,70±2,21 p_1<0,001 p_2<0,001
Фібриноліз у тканині серця (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	10,74±0,60	10,30±0,58 p_1>0,6	10,43±0,52 pi>0,6 p_2>0,9
– неферментативний;	4,96±0,26	4,63±0,25 p_1>0,3	6,15±0,30 p_1<0,05 p_2<0,01
– ферментативний	5,51±0,25	5,67±0,35 p_1>0,7	4,28±0,39 p_1<0,02 p_2<0,02
Фібриноліз у тканині легень (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	11,73±0,20	11,67±0,31 p_1>0,8	11,32±0,59 pi>0,4 p_2>0,5
– неферментативний;	5,55±0,15	5,72±0,27 p_1>0,5	8,02±0,43 p_1<0,01 p_2<0,02
– ферментативний	6,18±0,17	5,95±0,13 p_1>0,3	3,30±0,24 p_1<0,001 p_2<0,001

Примітки: p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у тварин контрольно групи; n – число спостережень.

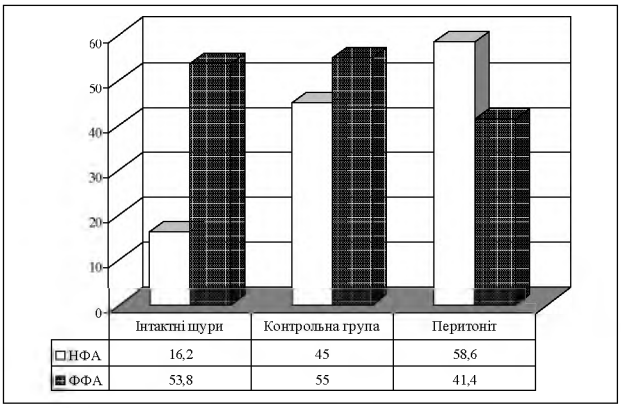

Рис. 2. Структура сумарно фібринолітично активності у тканині серця через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту (у % від сумарно інтенсивності фібринолізу).

Аналогічні зміни тканинного фібринолізу відмічались і в легенях: при відповідності фібринолітично активності контрольним величинам неензиматичний лізис фібрину перевищував контроль на 39,0 %, а інтенсивність ферментативного фібринолізу, навпаки, була на 44,9 % нижчою, ніж у тварин контрольно групи. У структурі сумарно фібринолітично активності тканин серця явно переважав неферментативний фібриноліз (рис. 3).

Отже, через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту зміни тканинного фібринолізу в експериментальних тварин характеризуються підвищенням неферментативно та зниженням ферментативно фібринолітично активності у тканинах головного мозку, серця і легень. Крім того, слід зазначити те, що, якщо у тканинах серця і легень сумарна фібринолітична активність не змінювалась, то у головному

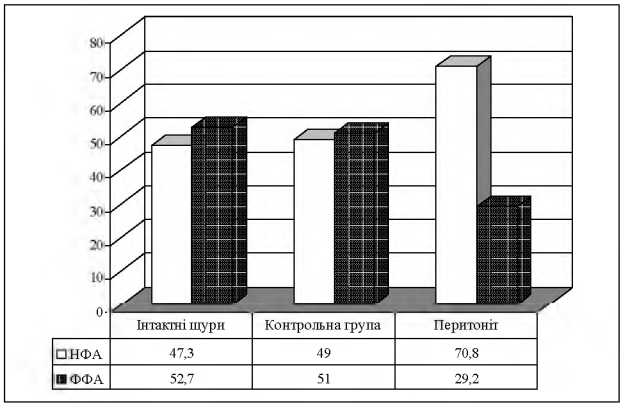

Рис. 3. Структура сумарно фібринолітично активності у тканині легень через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту (у % від сумарно інтенсивності фібринолізу).

мозку відбувалось зниження загально інтенсивності тканинного фібринолізу.

Порівняльний аналіз показав, що зміни у системі регуляці агрегатного стану крові через 24 та через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту суттєво відрізнялись. Характеристику коагуляційного потенціалу крові у динаміці патологічного процесу наведено у таблиці 3. Тканинна ферментативна фібринолітична активність була значно меншою, ніж на початку експериментального періоду: у головному мозку – в 2,4 раза, у серці – в 2,2 раза, у легенях – в 3,8 раза.

Таким чином, розвиток внутрішньосудинно гемокоагуляці через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту поєднується із глибоким пригніченням ензиматичного лізису фібрину у тканинах життєво важливих органів – головного мозку, серця і легень.

Таблиця 3. Характеристика тканинно фібринолітично активності в динаміці колоногенного перитоніту (x±Sx)

Дослідні показники	Контрольна група, n=12	Колоногенний перитоніт, 24 год, n=12	Колоногенний перитоніт, 72 год, n=12
Фібриноліз у тканині головного мозку (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	64,32±2,09	78,05±1,99	32,79±2,30 p<0,001
– неферментативний;	1,39±0,13	2,00±0,15	2,09±0,19 p<0,001
– ферментативний	62,93±2,12	76,06±1,86	30,70±2,21 p<0,001
Фібриноліз у тканині серця (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	10,30±0,58	16,31±0,70	10,43±0,52 p<0,001
– неферментативний;	4,63±0,25	6,00±0,41	6,15±0,30 p>0,05
– ферментативний	5,67±0,35	10,31±0,50	4,28±0,39 p<0,001
Фібриноліз у тканині легень (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	11,67±0,31	19,52±0,68	11,32±0,59 p<0,001
– неферментативний;	5,72±0,27	6,06±0,20	8,02±0,43 p<0,05
– ферментативний	5,95±0,13	13,46±0,53	3,30±0,24 p<0,001

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту; n – число спостережень.

ВИСНОВКИ 1. Через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту у тканинах головного мозку, серця і легень відбуваються односпрямовані зміни фібринолізу, які характеризуються підвищенням інтенсивності як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу. Разом з тим, у легеневій тканині відбувається переважне збільшення вискоефективного ензиматичного лізису фібрину.

2. Через 72 год зміни тканинного фібринолізу характеризуються підвищенням неферментативно фібринолітично активності у тканинах життєво важливих органів, водночас спостерігається глибоке пригнічення ензиматичного лізису фібрину у тканинах головного мозку, серця і легень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Т Визит, 2003. – 321 с.

2. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. – К.: Здоров'я, 1993. – 344 с.

3. Буянов В.М., Родоман Г.В., Белоус Г.Г. Экспериментальная модель острого гнойного перитонита // Хирургия. – 1997. – № 1. – С.72-73.

4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

5. Глухов А.А. Влияние температурного режима санации брюшной полости на течение синдрома постсанационной интоксикации при остром распространенном перитоните // Вестн. хирургии им. Грекова. – 2006. – Т.165, № 3. – С. 98-102.

6. Криворучко И.А., Гусак И.В., Тищенко А.М. и др. Механизмы возникновения полиорганной недостаточности при перитоните // Клін. хірургія. – 1996. – № 2–3. – С. 32.

7. Лазаренко В.А., Липатов В.А., Блинков Ю.Ю., Скориков Д.В. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита // Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”. – 2008, № 4. – С. 128-132.

8. Biondo S. Prognostic factors for mortality in left colonic peritonitis: a new scoring system // J. Amer. Coll. Surgeons. – 2009. – Vol. 191, № 6. – P. 635-642.

9. Biondo S., Ramos E., Fraccalvieri D. et al. Comparative study of left colonic peritonitis severity score and mannheim peritonitis index // British J. Surgery. – 2006. – Vol. 93, № 5. – P. 616-622.

10. Ervens J., Schiffmann L., Berger G., Hoffmeister B. Colon perforation with acute peritonitis after taking clindamycin and diclofenac following wisdom tooth removal // J. CMF Surgery. – 2004. – Vol. 32, № 5. – P. 330-334.

11. Sepsis and multiple organ disfunction / Ads. E.A. Deitch, J.L. Vinsent, W.B. Sounders. – London, 2002. – 347 p.

Отримано 17.09.10.