

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ

УДК 616.381-002:616-073.7

Ю.М. Галеев^{1, 3}, М.В. Попов^{1, 3}, О.В. Салато¹, К.А. Апарцин^{1, 2}, Е.В. Коваль¹

РОЛЬ РЕЗОРБТИВНОЙ ФУНКЦИИ БРЮШИНЫ В РАЗВИТИИ БАКТЕРИЕМИИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ И СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ КИШЕЧНИКА

¹ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

² Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

³ Иркутская государственная областная клиническая больница (Иркутск)

В работе представлены результаты исследования резорбтивной функции брюшины при распространенном перитоните и странгуляционной непроходимости кишечника с применением методов ядерной медицины. Впервые получены изображения, характеризующие процесс развития бактериемии при острой хирургической патологии живота, и проведена количественная оценка поступления бактерий E. coli в системный кровоток. Установлено, что при распространенном перитоните и странгуляционной непроходимости кишечника развитие системной бактериемии происходит в первые часы заболевания, а механизмы ее формирования реализуются за счет перитонеальной резорбции бактерий.

Ключевые слова: сцинтиграфия, E. coli – ^{99m}Tc, перитонит, странгуляционная непроходимость кишечника, бактериемия

PERITONEAL RESORPTIVE FUNCTION AT DISSEMINATED PERITONITIS AND STRANGULATED INTESTINAL OBSTRUCTION

Yu.M. Galeev^{1, 3}, M.V. Popov^{1, 3}, O.V. Salato¹, K.A. Apartsin^{1, 2}, E.V. Koval¹

¹ SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

² State Medical University, Irkutsk

³ Irkutsk State Regional Clinical Hospital, Irkutsk

The work presents the results of the study of peritoneal resorptive function at disseminated peritonitis and strangulated intestinal obstruction with application of nuclear medicine methods. For the first time the images were obtained, which characterize the process of bacteriemia development at acute surgical abdominal pathology; and quantitative evaluation of E. coli entry to systemic blood flow was carried out. It has been established that at disseminated peritonitis and strangulated intestinal obstruction systemic bacteriemia develops in first hours of the disease, and the mechanisms of its formation are realized owing to peritoneal resorption of bacteria.

Key words: scintigraphy, E. coli – ^{99m}Tc, peritonitis, strangulated intestinal obstruction, bacteriemia

Перитонит и острая непроходимость кишечника на протяжении многих лет остаются одними из самых актуальных и сложных проблем неотложной абдоминальной хирургии. Летальность при данной патологии достигает 50–60 % и не имеет заметной тенденции к снижению [1, 7, 8]. Высокая летальность при этих заболеваниях обусловлена развитием эндотоксикоза и полиорганной недостаточности [3, 6].

Важную роль в развитии эндотоксикоза и полиорганной недостаточности при гнойном перитоните играет резорбтивная способность брюшины за счет быстрой элиминации бактерий и продуктов их жизнедеятельности из брюшной полости в системный кровоток [5, 9]. В качестве одного из коллекторов

резорбции бактерий и их токсинов рассматривается брюшинный покров диафрагмы [12, 13].

При странгуляционной непроходимости кишечника патогенез эндотоксикоза и полиорганной недостаточности связан с нарушением барьерной функции кишечной стенки, что приводит к транслокации бактерий из просвета кишечной трубки в брюшную полость [2, 10, 11], порталный и системный кровоток [4, 14, 15].

Роль резорбтивной функции брюшины в развитии бактериемии и формировании бактериального эндотоксикоза при перитоните и странгуляционной непроходимости кишечника обсуждается в литературе и требует дальнейшего детального исследования.

Учитывая вышеизложенное, представляется важным исследовать в эксперименте роль резорбтивной функции брюшины в развитии бактериемии при распространенном перитоните и странгуляционной непроходимости кишечника.

МЕТОДИКА

Экспериментальное исследование выполнено на 30 крысах породы Wistar, которые содержались в виварии НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (виварий I категории, вет. удостоверение № 18-005304 от 27 октября 2004 г., администрация Иркутской области, управление ветеринарии) при свободном доступе к воде и пище соответственно нормативам ГОСТа.

Животные были распределены на 3 группы:

- группа № 1 ($n = 10$) — контрольная, предназначалась для оценки распространения бактерий из просвета кишечника у здоровых животных;
- группа № 2 ($n = 10$) — предназначалась для исследования распространения бактерий из брюшной полости при распространенном перитоните в первые 4 часа от момента моделирования заболевания;
- группа № 3 ($n = 10$) — для исследования распространения бактерий из просвета тонкой кишки при странгуляционной непроходимости кишечника в первые 4 часа от момента моделирования заболевания.

Исследование бактериальной транслокации из полости брюшины и просвета ущемленного отдела тонкой кишки выполняли методом сцинтиграфии (в динамическом и статическом режимах) с применением бактериального радиопрепарата — меченых технецием-99m бактерий *E. coli*, приготовленного по оригинальной методике.

Животных оперировали под внутримышечным наркозом (калипсол, атропин, дроперидол). Распространенный перитонит моделировали путем равномерного распределения 0,1 см³ толстокишечного содержимого в брюшной полости. Странгуляционную кишечную непроходимость моделировали путем перевязки петли дистального отдела тонкой кишки с мезентериальными сосудами. Для введения бактериального радиопрепарата всем животным устанавливали полихлорвиниловый катетер: в группе № 1 — в дистальный отдел тонкой кишки в 10 см от илеоцекального перехода; в группе № 2 — в левое поддиафрагмальное пространство; в группе № 3 — в просвет ущемленного отдела тонкой кишки. По катетеру вводили 1 мл бактериального радиопрепарата активностью 7,4 — 9,0 МВq и содержанием меченых бактерий 10⁷ КОЕ, после чего выполняли динамическую сцинтиграфию в течение 4 часов. По завершении динамической сцинтиграфии выполняли эвтаназию животного путем введения летальной дозы тиопентала натрия. Для обеспечения лучших условий сцинтиграфической визуализации очагов накопления бактериального радиопрепарата в органах забрюшинного пространства проводили экстирпацию кишечника (в группах № 1 и 3) или

санацию брюшной полости (в группе № 2). Исследование завершали проведением статической сцинтиграфии в течение 15 мин.

Обработка полученных данных включала визуальную оценку сцинтиграмм, построение кривых «активность — время» с области введения бактериального радиопрепарата и области сердца. По полученным кривым определяли время поступления меченых бактерий в область сердца — T_{cor} , характеризующие начало развития бактериемии, и индекс бактериемии (ИБ), который рассчитывали по формуле:

$$ИБ = \left(1 - \frac{C_t}{C_0 \times k_t} \right) \times 100\%, \text{ где}$$

C_t — сцинтилляционный счет с области кишечника в момент времени t ;

C_0 — сцинтилляционный счет с области кишечника в момент начала исследования;

k_t — поправка на распад технеция-99m в момент времени t .

По ИБ проводили количественную оценку процесса поступления меченых бактерий из брюшной полости или из просвета кишечной трубки в системный кровоток.

У всех животных определяли наличие меченых бактерий в экссудате брюшной полости путем измерения его активности.

Значения представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями. Значимость различий в группах определяли по критерию Манна — Уитни. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методы ядерной медицины занимают сегодня лидирующие позиции в исследовании состояния кишечного барьера и механизмов развития бактериемии при хирургической патологии живота в эксперименте. Они позволяют решить основополагающие задачи исследования, которые не могут быть решены другими методами — поместить радионуклидную метку на бактериальную клетку и зарегистрировать процесс распространения меченых бактерий в организме экспериментального животного.

В работах Б.Р. Гельфанда и соавт. (1998) по скорости и степени транслокации лекарственной и радиоизотопной меток было показано нарушение барьерной функции кишечной стенки, являющееся одним из пусковых механизмов развития «сепсиса кишечного происхождения» и полиорганной недостаточности при перитоните.

Исследования S.O. Diniz et al. (2004) продемонстрировали нарушение целостности кишечного барьера с развитием бактериемии при интестинальной ишемии и реперфузии. Состояние кишечного барьера оценивали по поступлению меченых технецием-99m бактерий *E. coli* в кровоток. Регистрацию данных проводили путем радиометрии образцов крови и внутренних органов экспериментального животного.

В наших исследованиях методы ядерной медицины впервые позволили получить изображения, характеризующие поступление условнопатогенной микрофлоры в кровоток, и дать количественную характеристику этого процесса. Было установлено следующее.

В группе № 1 при динамической сцинтиграфии визуализировали очаг активности в проекции кишечника, обусловленный введенным бактериальным радиопрепаратом в дистальный отдел тонкой кишки. Очагов накопления бактериального радиопрепарата в других органах не было зарегистрировано ни при динамической, ни при статической сцинтиграфии, что свидетельствовало об отсутствии его поступления за пределы кишечной трубки. Кривая «активность – время» с области введения бактериального радиопрепарата демонстрировала снижение счета импульсов только за счет распада технеция-99m (рис. 1). ИБ был равен 0.

Таким образом, меченные технецием-99m бактерии *E. coli* оставались в просвете кишечной трубки здоровых животных на протяжении исследования. С применением методов ядерной медици-

ны было подтверждено, что в норме кишечный барьер непроницаем для бактерий.

В группе № 2 при динамической сцинтиграфии визуализировали очаг активности в проекции левого поддиафрагмального пространства, обусловленный бактериальным радиопрепаратом, введенным в брюшную полость. Накопление бактериального радиопрепарата регистрировали в проекции печени, сердца и мягких тканей. Кривая «активность – время» с области введения бактериального радиопрепарата (левое поддиафрагмальное пространство) отражала снижение счета импульсов в зоне интереса как за счет распада технеция-99m, так и за счет поступления бактериального радиопрепарата за пределы брюшной полости. ИБ за 4 ч составил 20,8 % (16,4 – 29,2). Кривая «активность – время» с области сердца демонстрировала поступление бактериального радиопрепарата в системный кровоток с начала исследования, $T_{\text{кор}}$ составило 0 мин. При статической сцинтиграфии регистрировали очаги накопления бактериального радиопрепарата в проекции сердца, печени, почек, мочевого пузыря и мягких тканей (рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют, что в условиях распространенного перитонита за счет процессов резорбции бактерий из брюшной полости происходит формирование выраженной системной бактериемии. Методы ядерной медицины позволили визуализировать процесс поступления меченых технецием-99m бактерий *E. coli* из брюшной полости в кровоток за счет резорбтивной функции брюшины и дать количественную характеристику этому процессу.

В группе № 3 при динамической сцинтиграфии визуализировали очаг активности в проекции кишечника, обусловленный бактериальным радиопрепаратом, введенным в просвет ущемленной петли. Накопление бактериального радиопрепарата регистрировали в проекции сердца, печени, почек и мягких тканей. Кривая «активность – время» с области введения бактериального радиопрепарата (ущемленный отдел тонкой кишки) отражала снижение счета импульсов в зоне интереса как за счет распада технеция-99m, так и за счет поступления бактериального радиопрепарата за пределы кишечной трубки. ИБ за 4 часа составил 11,7 % (5,8 – 19,3). Кривая «активность – время» с области сердца отражала процесс поступления бактериального радиопрепарата в системный кровоток. $T_{\text{кор}}$ составило 30,0 мин. (20,0 – 40,0). При статической сцинтиграфии регистрировали накопление бактериального радиопрепарата в проекции печени, сердца, почек, мочевого пузыря, мягких тканей и париетальной брюшины в области прилегания ущемленной петли тонкой кишки с введенным бактериальным радиопрепаратом (рис. 3). Во всех наблюдениях регистрировали активность в экссудате брюшной полости.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при странгуляционной непроходимости кишечника происходит перемещение бактерий *E. coli* из просвета ущемленного отдела тонкой киш-

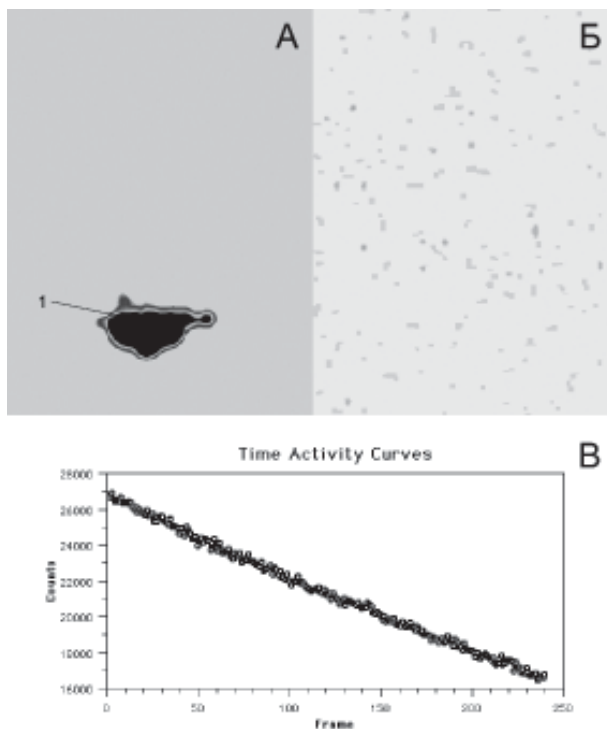


Рис. 1. Результаты исследования бактериальной транслокации из просвета тонкой кишки у здоровых животных методом динамической и статической сцинтиграфии. **А** – динамическая сцинтиграфия: суммационная сцинтиграмма за 4 ч исследования, 1 – бактериальный радиопрепарат в кишечнике, поступления его за пределы кишечной трубки не отмечается; **Б** – статическая сцинтиграмма, полученная после эвтаназии животного и экстирпации кишечника, накопления бактериального радиопрепарата во внутренних органах и мягких тканях не регистрируется; **В** – кривая «активность–время» с области введения бактериального радиопрепарата (кишечник): темп снижения счета импульсов обусловлен распадом технеция-99m.

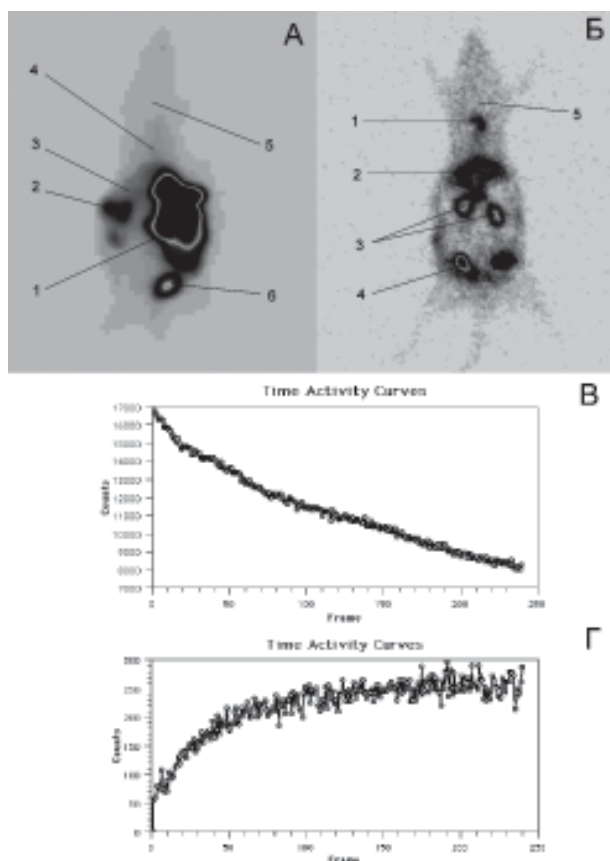


Рис. 2. Результаты исследования резорбции бактерий из полости брюшины при распространенном перитоните методом динамической и статической сцинтиграфии. **А** – динамическая сцинтиграфия: суммационная сцинтиграмма за 4 ч исследования, бактериальный радиопрепарат в брюшной полости (1), правой почке (2), печени (3), сердце (4), мягких тканях (5), мочевом пузыре (6); **Б** – статическая сцинтиграмма, полученная после эвтаназии животного и санации брюшной полости: бактериального радиопрепарата в сердце (1), печени (2), почках (3), мочевом пузыре (4) и мягких тканях (5); **В** – кривая «активность–время» с области введения бактериального радиопрепарата (левое поддиафрагмальное пространство): снижение счета импульсов за счет распада технеция-99m, а также за счет поступления бактериального радиопрепарата за пределы брюшной полости; **Г** – кривая «активность–время» с области сердца: поступление бактериального радиопрепарата в системный кровоток тотчас после начала регистрации данных методом динамической сцинтиграфии.

ки в полость брюшины с последующим развитием системной бактериемии за счет перитонеальной резорбции.

Уникальная особенность проведенных исследований заключается в том, что при проведении сцинтиграфии, процесс транслокации меченых технецием-99m бактерий *E. coli* был зарегистрирован в динамическом режиме. Это позволило проводить сравнительный анализ временных и количественных параметров процесса формирования бактериемии при различной хирургической патологии живота.

Сравнительный анализ кривых «активность – время» с области сердца в группах № 2 и 3 показал,

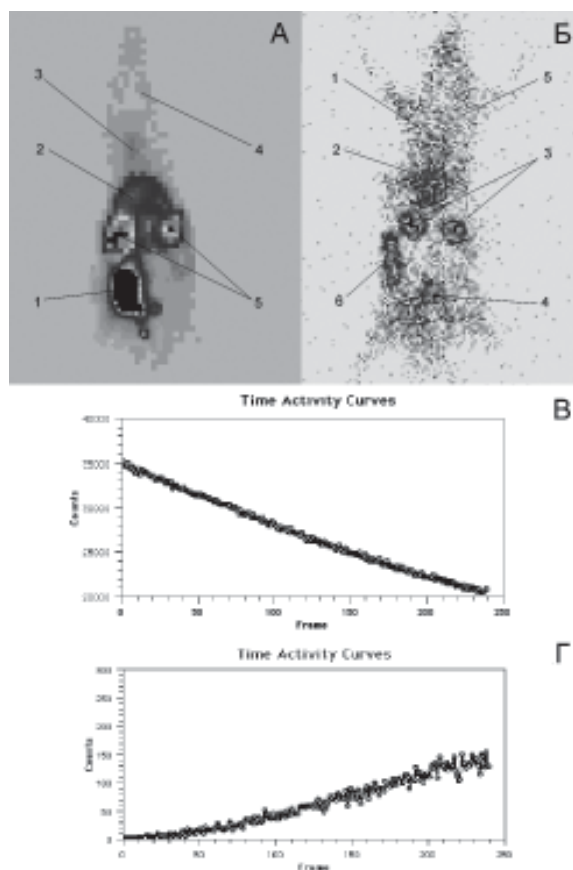


Рис. 3. Результаты исследования распространения бактерий из просвета ущемленного отдела тонкой кишки при странгуляционной непроходимости кишечника методом динамической и статической сцинтиграфии. **А** – динамическая сцинтиграфия: суммационная сцинтиграмма за 4 ч исследования, бактериальный радиопрепарат в кишечнике (1), печени (2), сердце (3), мягких тканях (4), почках (5); **Б** – статическая сцинтиграмма, полученная после эвтаназии животного и экстирпации кишечника: бактериальный радиопрепарат в сердце (1), печени (2), почках (3), мочевом пузыре (4), мягких тканях (5), париетальной брюшине в месте прилегания ущемленной петли тонкой кишки (6); **В** – кривая «активность–время» с области введения бактериального радиопрепарата (ущемленный отдел тонкой кишки): снижение счета импульсов за счет распада технеция-99m, а также за счет распространения меченых бактерий за пределы кишечной трубки; **Г** – кривая «активность–время» с области сердца: поступление бактериального радиопрепарата в системный кровоток с 30-й мин. исследования.

что при перитоните системная бактериемия развивается с первых минут заболевания ($T_{\text{сог}}$ составило 0 мин.), а при странгуляционной непроходимости кишечника развитие системной бактериемии отсрочено ($T_{\text{сог}}$ составило 30,0 мин.). Наряду с этим кривые «активность – время» с области сердца, как при перитоните, так и при странгуляционной непроходимости кишечника, имели восходящий характер с последующим выходом в плато, что свидетельствовало об однотипных процессах формирования системной бактериемии. Отличия во времени наступления системной бактериемии при странгуляционной непроходимости тонкой кишки связаны с преодолением микрофлорой кишечного барьера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что у здоровых животных бактериальной транслокации из просвета кишечной трубки не происходит, а в условиях странгуляционной непроходимости кишечника бактерии *E. coli* мигрируют из просвета ущемленного отдела тонкой кишки в полость брюшины. При перитоните и странгуляционной непроходимости кишечника механизмы формирования системной бактериемии реализуются за счет перитонеальной резорбции бактерий, при этом, развитие системной бактериемии при странгуляционной непроходимости кишечника отсрочено временем прохождения бактерий через кишечную стенку в брюшную полость, которое составляет 20 – 40 мин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомоллова Н.Н. Коррекция синдрома энтеральной недостаточности при кишечной непроходимости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27. – Иркутск, 2002. – 22 с.
2. Иммуно-микробиологическая характеристика тонкой кишки и транслокация энтеральной микрофлоры при острой непроходимости кишечника / В.Н. Чернов, Б.М. Белик, А.И. Поляк и др. // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – 1999. – № 4. – С. 70 – 74.
3. Нечаев Э.А. Дренирование тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости / Э.А. Нечаев, А.А. Курыгин, М.Д. Ханевич. – СПб.: Росмедполис, 1993. – 240 с.
4. Портальная и системная бактериемия как проявление функциональной несостоятельности энтерального барьера при острой непроходимости кишечника / В.Н. Чернов, Б.М. Белик, А.И. Поляк и др. // Вестник хирургии – 1998. – Т. 157, № 4. – С. 46 – 49.
5. Программируемый перитонеальный лаваж в лечении распространенного перитонита / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Анналы хирургии. – 1996. – № 2. – С. 25 – 29.

6. Роль портальной бактериемии и эндотоксинеми в патогенезе полиорганной недостаточности при перитоните / Б.Р. Гельфанд, Д.В. Матвеев, Н.А. Сергеева и др. // Вестник хирургии – 1992. – № 1 – 3. – С. 21 – 27.
7. Хирургическое лечение обтурационной непроходимости ободочной кишки / В.З. Тотиков, А.К. Хестанов, К.Э. Зураев и др. // Хирургия. – 2001. – № 8. – С. 51 – 54.
8. Чернов В.Н. Выбор хирургической тактики и методов дезинтоксикации при острой непроходимости кишечника / В.Н. Чернов, Б.М. Белик // Хирургия. – 1999. – № 5. – С. 45 – 48.
9. Шелехов А.В. Исследование перитонеальной резорбции методом динамической гамма-сцинтиграфии в условиях экспериментального перитонита: Дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1998. – 121 с.
10. Bacterial translocation as a cause for sepsis complication in obstructive colonic ileus / T.S. Belyansky, V.F. Sayenko, J.A. Furmanov et al. // Acta Chir. Belg. – 2002. – Vol. 102, N 2. – P. 75 – 77.
11. Disruption of the intestinal barrier and bacterial translocation in an experimental model of intestinal obstruction / R. Antequera, A. Bretana, A. Cirac et al. // Acta Cient Venez. – 2000. – Vol. 51, N 1. – P. 18 – 26.
12. Holzheimer R.G. Inflammatory response in peritoneal exudate and plasma of patients undergoing planned relaparotomy for severe secondary peritonitis / R.G. Holzheimer, M. Schein, D.H. Wittmann // Arch. Surg. – 1995. – Vol. 130, N 12. – P. 1314 – 1320.
13. Laparoscopy increase bacteremia and endotoxemia in a peritonitis model? / C.A. Jacobi, J. Ordemann, B. Bohm et al. // Surg-Endosc. – 1997. – Vol. 11, N 3. – P. 235 – 238.
14. Microscopy of bacterial translocation during small bowel obstruction and ischemia in vivo – a new animal model / S. Samell, M. Keese1 et al. // BMC Surg. – 2002. – Vol. 2, N 6. – P. 39 – 44.
15. Oren Bacterial translocation in experimental intestinal obstruction / M.N. Akcay, M.Y. Capan, C. Gundogdu et al. // J. Int. Med. Res. – 1996. – Vol. 24, N 1. – P. 17 – 26.