

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ

УДК 616.381-002-092.4

**В.П. Будашеев, Е.Г. Григорьев, Е.Н. Цыбиков, С.А. Лепехова**

### МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕРИТОНИТА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

*Бурятский филиал НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Улан-Удэ)*

*НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)*

*Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (Улан-Удэ)*

*Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)*

*Предложенная авторами модель распространенного перитонита является легковоспроизводимой и позволяет изучать репаративные процессы в брюшной полости на протяжении 30 суток после операционного периода.*

**Ключевые слова:** *распространенный перитонит, эксперимент*

### MODEL OF PERITONITIS IN EXPERIMENT

**V.P. Budasheyev, E.G. Grigoryev, E.N. Tsibikov, S.A. Lepekhova**

*Buryat Branch of SC RRS ESSC SB RAMS, Ulan-Ude*

*SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk*

*Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ulan-Ude*

*Buryat State University, Ulan-Ude*

*The authors suggested the model of disseminated peritonitis which is easily reproduced. allows to study reparative processes in abdominal cavity during 30 days in postoperative period.*

**Key words:** *disseminated peritonitis, experiment*

### ВВЕДЕНИЕ

Экспериментальные исследования, посвященные изучению механизмов патогенеза острого перитонита, разработке и испытанию новых методов медикаментозного и хирургического лечения данной патологии в современных условиях приобретают все большую актуальность. Для получения достоверных результатов важное значение имеет воспроизводимость модели перитонита. К настоящему времени предложено множество способов моделирования перитонита, которые в соответствии с особенностями воспроизведения гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости можно разделить на три группы.

1. Введение в брюшную полость инородных тел или химических веществ.

2. Бактериальное загрязнение брюшной полости различными культурами патогенных микроорганизмов или каловой взвесью через прокол или разрез брюшной стенки, путем перфорации какого-либо отдела желудочно-кишечного тракта.

3. Комбинированные методы моделирования острого экспериментального перитонита, включающие элементы вышеуказанных методик в различных сочетаниях.

Так, моделирование перитонита по Шалимову (1989) возможно путем рассечения стенки кишки разрезом в 1 – 2 см. Перитонит развивается через 24 – 36 часов после операции, а на третий день собаки погибают. Аналогичная картина наблюдается и при внутрибрюшном введении гноеродной флоры на высоте асептического воспаления. Р.Д. Магалашвили в опытах на крысах моделировал острый гнойный перитонит в брюшной полости путем внутрибрюшного введения 1 мл диметилсульфоксида. У 80,4 % подопытных животных развитие острого перитонита, по данным автора, возникает уже через 8 часов. Для моделирования перитонита и межпетлевых абсцессов кишечника у крыс А. Onderdonk et al. вводили в брюшную полость желатиновые капсулы, заполненные содержимым толстой кишки и сульфатом бария. Перитонит развивался у всех животных после рассасывания капсул. Все указанные модели, на наш взгляд, имеют определенные недостатки. Прежде всего, в ряде случаев отмечается разнотипность динамики и локализации гнойно-воспалительного процесса даже в пределах одной группы животных. Трудно также достичь адекватного уровня бактериального загрязнения, так в одних случаях это приводит к преждевременной гибели живот-

ных от токсико-септического шока, а в других случаях уровень контаминации оказывается недостаточным для развития перитонита.

### ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В реферированной мировой литературе мы не встретили модели распространенного гнойного перитонита с источником в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, позволяющей проводить хронические эксперименты. Нашей задачей было изучение свойств кишечных анастомозов, наложенных в условиях распространенного гнойного перитонита, что подразумевало проведение длительных хронических экспериментов. В связи с этим обстоятельством перед нами встала задача по разработке модели распространенного гнойного перитонита с микрофлорой двенадцатиперстной кишки и летальностью, позволяющей проводить наблюдение за животными в течение 30 суток.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами разработана новая легко воспроизводимая модель распространенного гнойного перитонита, заключающаяся в крестообразном рассечении передней стенки краниальной части двенадцатиперстной кишки. Проведено исследование летальности, с изучением макроскопической картины, морфологических изменений, микробного пейзажа, и индексов интоксикации. Все животные были разделены на две группы (табл. 1).

Таблица 1  
Распределение животных на группы

Группа	Способ моделирования перитонита	n
1	Модель по Шалимову	10
2	Разработанная модель	10
Всего		20

Животным первой группы ( $n = 10$ ) моделировали РГП по известному способу Шалимова (1989), собакам второй группы ( $n = 10$ ) моделировали РГП предложенным способом с повреждением ДПК, и последующим ушиванием дефекта через 12 часов. Отправной точкой эксперимента у животных было моделирование РГП путем создания дефекта в ДПК, которую затем погружали в брюшную полость, и рану передней брюшной стенки ушивали наглухо.

Животные вводились в эксперимент с момента моделирования перитонита. Для подтверждения наличия перитонита изучали бактериологический пейзаж, а также морфологические изменения большого сальника, для этого выполняли программированные релапаротомии через 12 часов, без санации брюшной полости.

В исследуемых группах изучали летальность в течение 15 суток послеоперационного периода. Морфологические изменения органов брюшной полости у выживших животных экспериментальной группы с разработанной моделью перитонита проводили на 2, 5 и 30-е сутки.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

#### Моделирование перитонита по Шалимову:

Моделирование перитонита выполняли путем нанесения дефекта на тонкую кишку — разрез 1 см, далее поврежденную кишку погружали в брюшную полость, операционную рану ушивали послойно, отдельными швами в два этажа. Первый ряд сшивает брюшину и апоневроз, второй — кожу, подкожную клетчатку и поверхностную фасцию. Через 12 часов после моделирования гнойного перитонита всем животным для проведения инфузионной терапии катетеризировали бедренную вену. Санацию брюшной полости при релапаротомиях не производили.

#### Предложенная модель распространенного гнойного перитонита с повреждением двенадцатиперстной кишки:

У животных 2 группы моделировали распространенный гнойный перитонит, по разработанной нами методике, путем крестообразного рассечения передней стенки краниальной части двенадцатиперстной кишки. Рану передней брюшной стенки ушивали послойно, отдельными швами в два этажа. Первый ряд сшивает брюшину и апоневроз, второй — кожу, подкожную клетчатку и поверхностную фасцию. Через 12 часов после моделирования гнойного перитонита катетеризировали бедренные сосуды для проведения инфузионной терапии. Программированную релапаротомию проводили через 12 часов. При ревизии в брюшной полости определяли патологический выпот, брюшную полость осушали марлевыми салфетками, после чего отграничивали салфетками участок двенадцатиперстной кишки, подлежащий восстановлению. Затем ушивали, нанесенный ранее дефект кишки двухрядным швом по Пирогову. Санацию брюшной полости при релапаротомии не производили. Операционную рану закрывали брюшинно-апоневротическими и кожными швами. Все хирургические манипуляции выполняли в стерильных условиях, с исключением внесения посторонней инфекции. После полного пробуждения от наркоза животных переводили в индивидуальные клетки вивария.

### ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА

**Ход эксперимента:** Моделирование перитонита у животных обеих экспериментальных групп приводило к выраженным изменениям в их поведении. Сразу после оперативных вмешательств учащалось дыхание, при выходе из наркоза животные проявляли беспокойство. На протяжении первых суток после операции все животные были угнетены, малоподвижны, шерсть тускнела, взъерошена, отмечали западание глазных яблок.

#### Макроскопическая характеристика РГП у экспериментальных животных

1. У животных первой группы на 2–3 сутки состояние шести собак расценено нами, как более тяжелое. У них отмечали признаки нарастающей интоксикации и полиорганной недостаточности: отказ от приема пищи и воды, тошноту, рвоту, уча-

щение дыхания, цианоз и похолодание конечностей. При внешнем осмотре послеоперационной раны отмечалась выраженная гиперемия кожных покровов с развитием признаков мацерации на 4–5 сутки после операции.

2. У животных второй группы с предложенной моделью перитонита на 2–3 сутки состояние собак расценено как тяжелое, но без отрицательной динамики. У них отмечали признаки интоксикации и полиорганной недостаточности: отказ от приема пищи и воды, тахипноэ. На четвертые сутки после операции собакам начинали давать воду, а на пятые сутки начинали кормить пищей богатой белковым составом. На 6–7 сутки у собак появлялся регулярный стул. К семи суткам наблюдения все выжившие животные не отличались от здоровых собак.

При релапаротомии у животных 1 группы, с моделью перитонита по Шалимову также, как и с предложенной моделью перитонита, через 12 часов выявлена сходная картина распространенного гнойного перитонита: экссудат со зловонным запахом, распространенный по всей брюшной полости, насыщенного оливкового цвета с нитями и хлопьями фибрина, сливные фибринозно-гнойные напластования на париетальной и висцеральной брюшине, а также нити фибрина в месте повреждения тонкой кишки и на прилегающих органах.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕТАЛЬНОСТИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РГП**

Исследование летальности проводилось в течение 15 суток. Все выжившие животные на 15 сутки подвергались эвтаназии и патоморфологическому исследованию.

1. В ходе эксперимента, в группе с моделированием РГП по методике Шалимова, на 6-е сутки в результате непрекращающейся и нарастающей интоксикации, стремительного развития эндотоксического шока погибло 5 (50%) собак, 1 животное погибло на 11-е сутки, причем на 10-е сутки этой собаке была выполнена релапаротомия. У одного животного в ходе эксперимента в первой группе (моделирование РГП по методике Шалимова) на 10-е сутки послеоперационного периода имелась эвентрация петель кишечника через лапаротомную рану. По экстренным показаниям данному животному производилось оперативное лечение в объеме релапаротомии, устранения эвентрации, ревизии и санации органов брюшной полости.

2. В ходе эксперимента по моделированию распространенного гнойного перитонита во 2 группе с повреждением двенадцатиперстной кишки, умерло 1 (11%) животное, причиной смерти которого, явилась передозировка лекарственных веществ, при даче наркоза во время релапаротомии через 12 часов от начала эксперимента. Это животное было исключено из эксперимента. И 1 собака погибла на 7 сутки от развившегося распространенного гнойного перитонита, причем было

отмечено резкое ухудшение ее состояния на 5-е сутки от момента начала эксперимента с развитием клиники перфорации полого органа. Изучение летальности в первой серии экспериментов представлено в таблице 2.

**Таблица 2**  
**Летальность в первой серии экспериментов**

Модель перитонита	Летальность	Общее количество животных
Метод Шалимова	6 (60%)	10
	$p_F = 0,039$	
Модель РГП при повреждении двенадцатиперстной кишки	1 (11,1%)	9

В процессе проведения патологоанатомического исследования у погибших животных первой группы (метод моделирования перитонита по Шалимову) в брюшной полости было выявлено наличие перитонеального выпота, с выраженным колибацелярным запахом. Брюшная стенка со стороны брюшной полости гиперемирована, отечна. Выпот в брюшной полости гиперемирован, с содержанием желчи. Отмечено вздутие тонкой кишки на всем протяжении, на стенках которой повсюду имелись нити фибрина. Через рану выделялось тонкокишечное содержимое, и желчь. Объем патологического содержимого составлял около 2-х литров. При исследовании погибшего на 7-е сутки животного второй группы выявлено наличие раздренировавшегося в брюшную полость подпеченочного абсцесса объемом до 400 мл и наличие признаков РГП во всех отделах живота – эктазированные гиперемированные петли тонкой кишки с наложением фибрина на кишке и брюшной стенки, наличием гнойного экссудата во всех отделах живота объемом до 500 мл.

**ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Стремясь к объективному подходу в проведении сравнительного анализа тяжести патологического процесса в экспериментальном исследовании, проводили оценку тяжести состояния животных по общепринятым лабораторным и клиническим критериям (табл. 3).

Таким образом, на 5-е сутки от момента моделирования перитонита при оценке состояния экспериментальных животных, в первой группе тяжелую степень интоксикации констатировали при использовании всех выбранных нами индексов интоксикации: лейкоцитарно-интоксикационного индекса, индекса интоксикации по Ябучинскому и Земскову, тогда как во второй группе, при моделировании перитонита по предложенному нами способу, только по индексу Земскова степень интоксикации оценена нами как тяжелая, по двум другим индексам констатирована средняя степень интоксикации. При оценке тяжести интоксикации

Таблица 3

Индексы интоксикации и летальность в экспериментальных группах клинического наблюдения

Модель перитонита	ЛИИ, степень интоксикации		ИИ 1, степень интоксикации		ИИ 2, степень интоксикации		Летальность (%)
	значение	тяжесть	значение	тяжесть	значение	тяжесть	
Метод Шалимова	24,9 ± 1,6	тяжелая	28,2 ± 1,4	тяжелая	40,4 ± 2,4	тяжелая	60 %
Разработанная модель	3,0 ± 0,1	средняя	3,3 ± 0,1	средняя	7,7 ± 0,1	тяжелая	11,1 %
	$p_U < 0,001$		$p_U < 0,001$		$p_U < 0,001$		$p_F = 0,039$

Таблица 4

Определение индекса тяжести по модифицированному Монгеймскому индексу на 5-е сутки от начала эксперимента

Модель перитонита	Крайне-тяжелое, кол-во животных	Тяжелое, кол-во животных	Средне-тяжелое, кол-во животных
Метод Шалимова (n = 10)	7	3	0
Разработанная модель (n = 9)	2	5	2
	$p_F = 0,05$	$p_F = 0,25$	$p_F = 0,21$

на основе модифицированного Монгеймского индекса нами выявлена следующая картина.

Так в первой группе животных у 7 животных состояние оценено как крайне тяжелое (индекс тяжести 15 (13,5 – 17)), у остальных трех животных как тяжелое (индекс тяжести 10 (10 – 11)), средне тяжелого состояния в этой экспериментальной группе не отмечено ни у одного животного. Во второй группе животных с моделированием РГП по предложенной нами методике, крайне-тяжелое состояние диагностировано у 2 животных (индекс тяжести 13 (13 – 13)), тяжелое у 5 животных (индекс тяжести 9 (7 – 10)), и у двух животных как средне-тяжелое (индекс тяжести 6 (6 – 6)) (табл. 4).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. На основании полученных результатов в ходе экспериментальной работы по моделированию перитонита у животных первой группы, нами подтверждена высокая летальность (60%), тогда как во второй группе с предложенной моделью перитонита РГП с повреждением ДПК летальность составила (11%), что значительно ниже ( $p_F = 0,039$ ). Высокая летальность в 1 группе не позволяет использовать эту модель перитонита для хронического эксперимента.

2. Во второй группе животных нами был разработан новый способ моделирования распространенного гнойного перитонита, позволяющий воспроизводить воспалительный процесс, максимально приближенный к клиническим условиям.

3. При анализе результатов бактериологических исследований, проведенных через 12 часов, были получены данные о том, что микрофлора перитонеального экссудата отражает бактериальный спектр тонкой и двенадцатиперстной кишки. Следует подчеркнуть, также наличие в интестинальном содержимом не характерных для двенадцатиперстной кишки микроорганизмов (стрептококки, стафилококки, представители рода *Bacteroides*, *Klebsiella* и *Clostridium*).

4. На основании полученных результатов выявили самый высокий показатель ЛИИ, ИИ 1 и ИИ 2 в группе моделирования перитонита по методике Шалимова, где погибли 6 (60%) животных из 10. В группе клинического наблюдения у животных разработанной модели перитонита все рассчитываемые индексы интоксикации были существенно ниже ( $p_U < 0,001$ ). Так в этой группе животных и летальность была значительно ниже ( $p_F = 0,039$ ). Таким образом, на 5-е сутки от момента моделирования перитонита при оценке состояния экспериментальных животных, в первой группе тяжелую степень интоксикации констатировали при использовании всех выбранных нами индексов интоксикации: лейкоцитарно-интоксикационного индекса, индекса интоксикации по Ябучинскому и Земскову, тогда как во второй группе, при моделировании перитонита по предложенному нами способу только по индексу Земскова степень интоксикации оценена нами как тяжелая, по двум другим индексам констатирована средняя степень интоксикации.

5. При применении модифицированного Монгеймского индекса, нами показаны различия в группах экспериментальных животных, со значимым снижением количества животных в крайне тяжелом состоянии при применении разработанной модели перитонита, что и позволяет использовать предложенную нами модель РГП для проведения хронических экспериментов.

6. Морфологическое исследование подтвердило наличие РГП у животных с применением разработанной нами модели РГП. Это позволяет предлагать эту модель для проведения хронических экспериментов при изучении патологических процессов и лечебных мероприятий при РГП.

Таким образом, предложенная модель распространенного перитонита является легковоспроизводимой и позволяет изучать репаративные процессы в брюшной полости на протяжении 30 суток послеоперационного периода.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Анализ летальности при остром разлитом перитоните / В.И. Бондарев и др. // Клиническая хирургия. — 1999. — № 1. — С. 21–23.
2. Банин И.Н. К вопросу о моделировании острого экспериментального перитонита / И.Н. Банин, А.А. Глухов // Бюл. экспериментальной и биологической медицины. — 2000. — № 1. — С. 7–11.
3. Бондарев В.И. Разработка объективных критериев оценки тяжести острого перитонита и методов его патогенетической коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Краснодар, 1986. — 36 с.
4. Значение прогрессирующего перитонита при повреждении 12-перстной кишки / В.Н. Бирюков и др. // Хирургия. — 2002. — № 6. — С. 30–34.
5. Казначеев Н.Н. Моделирование ограниченного перитонита / Н.Н. Казначеев, В.Г. Гладких // Патолог. физиол. эксперимент. терапия. — 1986. — 117 с.
6. Конюхова Л.В. Морфология перитонеальной брюшины при лечении распространенного гнойного перитонита открытым программным способом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992. — 15 с.
7. Лейкоцитарный индекс интоксикации и иммунологические нарушения при разлитом гнойном перитоните / И.Н. Большаков и др. // Клиническая медицина. — 2001. — № 6. — С. 60–61.
8. Медведева Л.В. Микрофлора при заживлении лапаротомных ран / Л.В. Медведева // Ветеринария. — 2001. — № 10. — С. 35–38.
9. Светухин А.М. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть I / А.М. Светухин, А.А. Звягин, С.Ю. Слепнёв // Хирургия. — 2002. — № 9. — С. 51–57.
10. Характер выделенной микрофлоры из интраперитонеального экссудата у больных с послеоперационным перитонитом: Сб. науч. тр. / Государственный университет медицины и фармации; отв. ред. Г.Б. Пасечник. — М.: Медицина, 2003. — 76 с.