

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.366-002:616.34

РОЛЬ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ДВС-СИНДРОМА ПРИ ОСТРОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ (экспериментальное исследование)

И. Ф. Ярошенко, И. Н. Климович, Г. И. Жидовинов, И. А. Фастова

Кафедра патологической физиологии ВолГМУ

Аннотация: в экспериментах на 12 собаках с воспроизведенной моделью острого холециста определены показатели свертывания и фибринолиза в периферической, мезентериальной крови и мезентериальной лимфе в исходном состоянии, а также в динамике эксперимента. Выявлены признаки развивающегося ДВС-синдрома, определена его стадийность в динамике эксперимента. Обоснована триггерная роль кишечника в развитии гипокоагуляции при ДВС синдроме на фоне острого холецистита.

Ключевые слова: острый холецистит, ДВС-синдром, свертывающая система крови, фибринолиз, гипокоагуляция, гиперкоагуляция.

В экспериментах на 12 собаках моделировали острый холецистит. Определяли свертывание и фибринолиз в периферической и мезентериальной крови и мезентериальной лимфе в исходном состоянии, через 6, 18, 30 и 42 ч от начала эксперимента. Во всех исследуемых средах развивался ДВС-синдром. В периферической и мезентериальной крови в первые 18 ч регистрировали I стадию ДВС-синдрома с депрессией фибринолиза, которая через 30–42 ч сменялась II стадией ДВС-синдрома с гиперфибринолизом. В мезентериальной лимфе после 6 ч от начала эксперимента наблюдали гипокоагуляцию с гиперфибринолизом, усиливающиеся к 42 ч эксперимента. Эти данные свидетельствуют о том, что кишечник играет триггерную роль в развитии гипокоагуляции при ДВС-синдроме при остром холецистите.

В настоящее время не подлежит сомнению, что экстремальная патология органов брюшной полости сопровождается развитием ДВС-синдрома, значительно осложняющего течение и без того тяжелых заболеваний [5–7]. Хорошо известно, что механизмом запуска ДВС синдрома при данной патологии является активация тканевого тромбопластина, связанная либо с сепсисом, либо с хирургическим вмешательством. Известно, что токсические продукты, тромбопластически активные вещества оттекают из кишечника в мезентериальную лимфу, а затем в кровь.

Согласно распространенной в настоящее время теории Е. А. Deitch (1990), шоковый процесс и связанная с ним централизация кровообращения вызывают ишемию кишечника, как следствие, увеличение проницаемости кишечной стенки, что приводит к транслокации бактерий кишечника в кровяное русло с последующим системным распространением. Безусловно, бак-

териальная транслокация, повреждая сосудистый эндотелий и тромбоциты, может пускать свертывание либо по внешней, либо по внутренней линиям. Однако помимо бактериальной транслокации через мезентериальный проток в кровоток поступает как тканевой тромбопластин, так и иные тромбопластически активные субстанции, запускающие активацию свертывания крови. В то же время изменение свертывания самой лимфы может оказывать существенное влияние на свертывание крови.

Исследуя роль кишечника в транспорте продуктов свертывания и противосвертывания, мы в 1985 г. установили, что в мезентериальной лимфе содержится больше, чем в крови и лимфе из других органов, активаторов плазминогена и в то же время в ней значительно меньше фибриногена [3]. Общая коагулирующая активность мезентериальной лимфы по сравнению с лимфой из других регионов значительно снижена. Мы показали также, что у накормленных животных в грудном протоке фибринолитическая активность практически не определяется.

Основываясь на этих данных, было показано [1], что перевязка мезентериальных сосудов различных калибров по-разному влияет на заживление раны при операции наложения тонкокишечного анастомоза. Перевязка мезентериального ствола приводит к резкой депрессии фибринолиза с системной циркуляцией и сохранению тромбов в области анастомоза. С другой стороны, с мезентериальной лимфой в кровоток поступает большое количество тканевого тромбопластина, который запускает процессы диффузного тромбообразования и формирование ДВС-синдрома. Этому способствует депрессия фибринолиза, связанная с уменьшением поступления в системную циркуляцию активатора плазминогена.

Таким образом, не подлежит сомнению, что поражение кишечника является важнейшим фактором в развитии ДВС-синдрома.

Подтверждения этому были получены в экспериментах на животных, которые показали, что после геморрагического шока, травмы или обширных ожогов в кишечнике освобождаются провоспалительные повреждающиеся тканевые факторы, которые поступают в лимфатические сосуды, но не в портальную кровь. Это ведет к острому поражению легких, мозга, дисфункции миокарда [4].

В то же время роль мезентериальной лимфы в формировании фибринолитической активности в ДВС-синдроме при острой абдоминальной патологии остается неясной.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить нарушения свертывания периферической венозной и мезентериальной крови, а также мезентериальной лимфы на разных стадиях острого холецистита у собак.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 12 беспородных половозрелых собаках массой от 10 до 15 кг, содержащихся в обычных условиях вивария. Острый холецистит моделировали под нембуталовым наркозом, выполняемым внутрибрюшинно (30–50 мг/кг), по общепринятым методикам. Через 6, 18, 30 и 42 ч от начала эксперимента проводили забор крови из воротной и нижней полой вены, а лимфы – из мезентериального лимфатического протока.

Для оценки общей коагулирующей активности крови и лимфы исследовали время рекальцификации и стандартизированный тест – активированное парциальное тромбопластиновое время; для оценки суммарной активности II, V, VII факторов – протромбиновый комплекс и тромбиновое время. Изучали содержание фибриногена и продуктов его деградации. Тесты выполняли по методикам, описанным в руководстве В. П. Балуды (1980) на турбодиметрическом гемокоагулометре CGL-2110 (Республика Беларусь, Минск). Для оценки антикоагулянтной способности крови исследовали уровень антитромбина III в плазме (Abildgaard V., 1970). Фибринолитическую активность крови определяли экспресс-методом (XIIa – зависимый фибринолиз) диагностическими наборами НПО "РЕНАМ" г. Москва.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований представлены ниже в таблице.

Из таблицы видно, что через 6 ч от начала эксперимента время рекальцификации в периферической, мезентериальной крови и лимфе достоверно сокращалось, в то время как в лимфе оно заметно удлинялось. Тромбиновое время при этом сокращалось в периферической и мезентериальной крови, но удлинялось в мезентериальной лимфе. Содержание фибриногена увеличивалось во всех изучаемых средах. Содержание АТ-III оставалось неизменным, в то время как фибринолиз падал в периферической и мезентериальной крови, но был усилен в мезентериальной лимфе.

Таблица

Показатели свертывания и противосвертывания у собак в различных регионах венозного кровотока и мезентериальной лимфы при остром холецистите

Показатели	Регионы изучения крови и мезен. лимфы	Время от начала эксперимента в часах				
		Исход	6	18	30	42
Время рекальцификации, с	Периф.кр.	104,0±6,0	69,0±9,0*	74,0±8,0*	90,0±8,0*	120,0±12,0
	Мезентер.кр.	92,0±7,0	73,0±10,0*	76,0±9,0*	73,0±7,0*	158,0±28,0
	Мезен.лимфа	189,0±15,0	273,0±25,0	289,0±26*	309,0±190,0	508,0±32,0*
АПТВ, с	Периф.кр.	24,5±2,0	21,4±3,0	27,8±4	41,4±5,0*	76,2±5,0*
	Мезентер.кр.	21,6±2,0	24,24±4,0	32,5±3,0*	33,5±6,0*	90,5±6,0*
	Мезен.лимфа	81,5±8,0	83,0±11,0	118,0±10,0*	175,5±10,0*	290,0±10,0*
ПТИ, %	Периф.кр.	90,2±3,0	81,4±5,0	74,2±4,0*	51,6±4,0*	25,3±3,0*
	Мезентер.кр.	88,8±4,0	80,2±4,0	69,8±4,0*	42,3±2,0*	22,4±2,0*
	Мезен.лимфа	21,5±2,0	23,6±3,0	16,2±3,0	13,2±2,0*	4,3±1,1*
Тромбиновое время, с	Периф.кр.	16,4±2,0	11,9±2,0*	9,6±2,0*	22,1±3,0	47,9±6,0*
	Мезентер.кр.	14,1±2,0	10,25±2,0*	8,1±2,0*	16,8±2,0	69,3±8,0*
	Мезен.лимфа	57,8±3,0	72,7±3,0*	76,8±4,0*	97,9±7,0*	174,0±120*
Фибриноген, г/л	Периф.кр.	4,3±0,3	6,3±0,3*	5,8±0,2*	2,9±0,2*	2,2±0,2*
	Мезентер.кр.	3,2±0,3	5,8±0,3*	5,4±0,2*	2,1±0,2*	1,5±0,2*
	Мезен.лимфа	0,5±0,1	0,9±0,12*	0,8±0,1*	0,5±0,1	0,2±0,1*
Фибринолитическая активность, мин	Периф.кр.	9,3±1,0	20,5±1,6*	19,4±1,5*	15,7±1,1*	6,8±0,2*
	Мезентер.кр.	7,1±1,0	18,3±1,7*	17,5±1,3*	9,9±0,5*	3,2±0,2*
	Мезен.лимфа	3,5±0,6	2,0±0,3	2,2±0,2	1,4±0,2*	1,0±0,2*

* – Отмечены значения $p < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием.

Через 18 ч от начала эксперимента свертывающий потенциал в периферической, мезентериальной крови и мезентериальной лимфе практически не изменялся, за исключением мезентериальной лимфы, где коагулирующий потенциал продолжал падать.

Через 30 ч от начала эксперимента нарастало падение коагулирующего потенциала в мезентериальной лимфе, при этом резко увеличивался фибринолиз, в то время как в периферической и мезентериальной крови продолжала наблюдаться депрессия фибринолиза.

Через 42 ч от начала эксперимента коагулирующая активность в периферической крови несколько уменьшалась, в мезентериальной крови была снижена резко и в мезентериальной лимфе уменьшалась почти в три раза.

Содержание фибриногена в периферической, мезентериальной крови и мезентериальной лимфе достоверно увеличивалось, начиная с 6 ч от начала эксперимента, и падало во всех изучаемых средах к 30–42 ч.

Концентрация АТ-III достоверно увеличивалась в периферической и мезентериальной крови к 6 ч эксперимента, в мезентериальной лимфе увеличение было недостоверным. К 18 ч содержание АТ-III в периферической и мезентериальной крови приближалось к исходным величинам, в то время как в мезентериальной лимфе оставалось недостоверно увеличенным. К 30 ч АТ-III падал в мезентериальной крови и кишечной лимфе, к 42 ч этот показатель достоверно уменьшался во всех средах.

Фибринолитическая активность к 6 ч увеличивалась лишь в мезентериальной лимфе, в то время как в остальных средах наблюдалась депрессия фибринолиза. Такое состояние наблюдалось до 30 ч от начала эксперимента. К 42 ч во всех средах происходила резкая активация фибринолиза, наиболее выраженная в мезентериальной лимфе.

Анализируя полученные данные, можно констатировать, что в периферической, мезентериальной крови и мезентериальной лимфе, начиная с 6 ч от начала эксперимента, происходили нарушения коагуляции. Однако в периферической, мезентериальной крови и лимфе они носили разный характер. Так, если в периферической и мезентериальной крови через 6 ч от начала эксперимента происходила гиперкоагуляция, то в мезентериальной лимфе гипокоагуляция. В этот же срок в крови отмечалась депрессия фибринолиза, в то время как в лимфе его активация. Согласно изучаемым показателям коагуляции в крови и лимфе через 6 ч от начала эксперимента формировалась I стадия ДВС-синдрома с депрессией фибринолиза в крови и активацией его в лимфе. Через 42 ч в крови и лимфе развивалась II стадия ДВС-синдрома.

Все это укладывается в обычные закономерности развития ДВС-синдрома. Однако обращает на себя внимание, что впервые активация фибринолиза начинается в мезентериальной лимфе и усиливается в течение всего наблюдаемого периода эксперимента. В крови депрессия фибринолиза сменяется активацией лишь к 42 ч эксперимента.

Полученные данные являются лишним обоснованием триггерного характера кишечной лимфы в отношении формирования в крови гиперфибринолиза. Безусловно, требуются дополнительные исследования для уточнения универсальности этой закономерности при различных патологических процессах. Однако наблюдаемый нами нулевой фибринолиз в лимфе ГП у накормленных собак, превалирование активатора фибринолиза и фибринолитической активности в мезентериальной лимфе по сравнению с лимфой из других коллекторов и крови подтверждают предположение о триггерной роли мезентериальной лимфы в формировании гиперфибринолиза при ДВС-синдроме при экстремальной патологии органов брюшной полости и заставляют подумать о поисках препаратов, способных уменьшать транспорт активатора фибринолиза с кишечной лимфой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие острого холецистита у собак на разных сроках приводит к нарушениям коагуляции в периферической, мезентериальной крови и мезентериальной лимфе типа ДВС-синдрома разной стадийности.

В периферической и мезентериальной крови в первые 18 ч начала эксперимента наблюдалась I стадия ДВС-синдрома с выраженной гиперкоагуляцией, увеличением содержания фибриногена и депрессией фибринолиза.

К 30–42 ч от начала эксперимента в периферической и мезентериальной крови формировалась II стадия ДВС-синдрома с гипокоагуляцией, гипофибриногенемией и активацией фибринолиза.

В мезентериальной лимфе, начиная с 6 ч развивалась гипокоагуляция, связанная с активацией фибринолиза, который усиливался к 42 ч от начала эксперимента.

Полученные данные свидетельствуют о триггерной роли мезентериальной лимфы в развитии гипокоагуляции при ДВС-синдроме на фоне острого холецистита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джатдоев М. И. Роль нарушений регионарной лимфогемодинамики в патогенезе тонкокишечных анастомозов: дисс. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д, 1993.
2. Климович И. Н. Пути улучшения диагностики и лечения гепаторенального синдрома у больных острой

абдоминальной хирургической патологией: дисс. доктора мед. наук. – Волгоград, 2007.

3. Ярошенко И. Ф. // Гематолол. и трансфузиол. – 1985. – № 9. – С. 27–29.

4. Deitch E. A. / The N.I. Trauma center – Reserch UMDNJ Reserch , Fail 2004.

5. Tsukada Y., Tamura S., Mitsuhashi H., et al. // Scand. J. Infect Dis. – 2001. – № 33. – P. 555–557.

6. Schoots I. G., Levi M., Roossink E. H., et al. // Surgery. – 2003. – Vol. 133, № 4. – P. 411–419.

7. Van-Thiel D. H., George M., Mindikoglu A. L., et al. // Division of gastroeterology. – 2004. – Vol. 2, № 15. – P. 67–72.