
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С. В. Поройский, А. В. Воронков, А. В. Поройская

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра медицины катастроф, кафедра патологической анатомии,
Пятигорский фармацевтический институт

ОЦЕНКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ РЕЗОРБЦИОННОЙ ФУНКЦИИ БРЮШИНЫ И ВАЗОДИЛАТИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ ЕЕ СОСУДОВ

УДК 617.55-007.274

В эксперименте впервые определены развитие и связь с объемом операционной травмы послеоперационной обратимой эндотелиальной дисфункции сосудов брюшины, сопровождаемой обратимым изменением вазодилатирующей функции эндотелиоцитов. Выявлена взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с последующими нарушениями резорбционной функции брюшины.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, брюшина, спаечный процесс, резорбционная функция брюшины, эндотелий.

S. V. Poroyskiy, A. V. Voronkov, A. V. Poroyskaya

EVALUATION OF POSTOPERATIVE CONDITION OF RESORPTIVE PERITONEAL FUNCTION AND VASODILATING EFFECT OF ITS VESSELS

Our experimental study was the first to establish a development of reversible endothelial dysfunction of peritoneal vessels and its association with the extent of surgical wound accompanied by a reversible change in endotheliocytic vasodilating function. We established an association between endothelial dysfunction and later dysfunction of peritoneal resorptive function.

Key words: endothelial dysfunction, peritoneum, adhesive process, peritoneal resorptive function, endothelium.

Проблема послеоперационного спайкообразования является одной из актуальных проблем абдоминальной хирургии. По данным различных авторов, послеоперационное спайкообразование обнаруживается у 70—93 % больных, перенесших полостные операции, возрастая при гинекологических вмешательствах до 97 % [1, 8]. Нерегулируемый адгезиогенез приводит к формированию спаек не только в зоне операционной травмы, но и в других отделах брюшины. Данный факт определяет необходимость рассмотрения совокупной реакции брюшины на опе-

рационную травму различного объема, учитывая ее представление не только как о «серозном покрове» брюшной полости, а как самостоятельной функциональной анатомической единице, обладающей собственной иннервацией, кровоснабжением, лимфооттоком, специфической функциональной активностью, включая паракринную функцию, реализуемую эндотелиоцитами ее сосудистого русла. Важнейшим условием нормального функционального состояния брюшины является адекватная работа системы ее микроциркуляции. При этом основным регуляторным

фактором реакции микроциркуляторного русла брюшины является эндотелиальная сосудистая выстилка, определяющая не только изменение сосудистого тонуса, скорости кровотока, гемостаза, но и выполняющая важнейшую паракринную функцию, синтезируя и выделяя биологически активные факторы, участвующие в процессах воспаления, репарации, неоангеогенеза [2, 3, 4]. В связи с этим исследование послеоперационной реакции эндотелия сосудов, микроциркуляторной системы брюшины на операционную травму может стать прямым связующим звеном между морфологическими и функциональными изменениями брюшины, являющейся основным «полем» реализации адгезиогенеза.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка состояния резорбционной функции брюшины и вазодилатирующей функции эндотелия ее сосудов в условиях воздействия операционной травмы различного объема.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

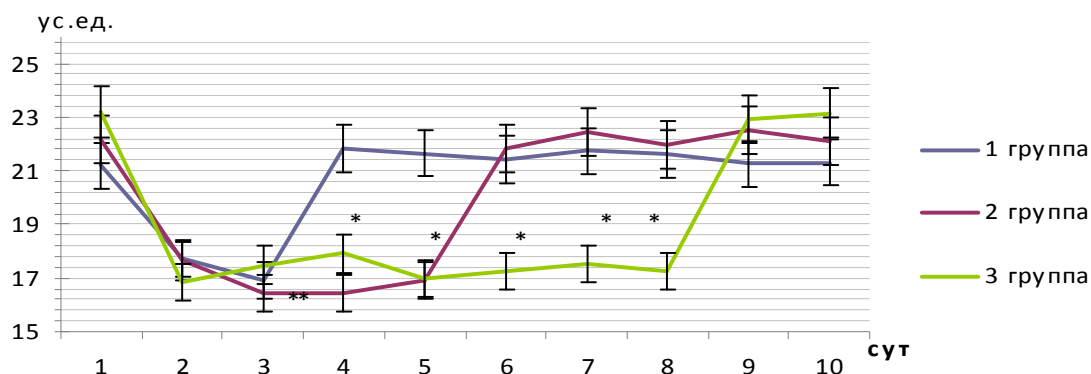
Экспериментальное исследование выполнено на 390 половозрелых крысах линии Wistar весом 250—300 г. Для реализации поставленной цели была разработана новая экспериментальная модель, обеспечивающая стандартные условия воспроизведения операционной травмы различного объема [6]. В 1-й группе использовалось нанесение стандартной операционной травмы, включающей десерозирование дефектов брюшины размером $0,5 \times 0,5$ см в области правого бокового канала, куполе слепой кишки и проксимальном отделе тонкой кишки. Во 2-й группе стандартная операционная травма дополнялась удалением матки без придатков. В 3-й группе стандартная операционная травма была дополнена удалением матки с придатками. Для исследования резорбционной функции брюшины была предложена новая экспериментальная модель, позволяющая дать объективную оценку состояния резорбционной функции в абсолютных числах [7]. Вазодилатирующая функция эндотелия сосудов брюшины характе-

ризовала функциональное состояние NO системы и включала оценку эндотелийзависимой (ЭЗВД) (ацетилхолин, L-аргинин, нитро-L-аргинин) и эндотелийнезависимой (ЭНВД) (нитроглицерин) вазодилатации. Определение скорости локального кровотока брюшины на фоне внутривенного введения стимуляторов вазодилатации проводилось с использованием УЗ-доплерографии (Minimax Doppler, Россия, Санкт-Петербург). В качестве стандартного маркера эндотелиальной дисфункции по коагуляционному звену использовалась оценка фактора фон Виллебранта сыворотки крови. Статистический анализ результатов проведен с использованием оценки стандартных величин и критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние операционной травмы различного объема на скорость локального кровотока брюшины во всех группах имела сходную тенденцию в виде ее снижения к 2 суткам послеоперационного периода, проявляющуюся в виде уменьшения силы и насыщенности спектра ультразвукового сигнала. При этом отмечалась однотипная реакция микроциркуляторного русла на воздействие операционной травмы различного объема в виде снижения скорости брюшинного кровотока, однако время восстановления исходных значений скорости локального кровотока брюшины имело четкую связь с объемом операционной травмы (рис. 1). Так, в 1-й группе исходное значение скорости локального кровотока достигалось к 4 послеоперационным суткам, во 2-й группе — к 6 суткам и в группе с максимальным объемом операционной травмы (3-я группа) — к 9 суткам.

Вазодилатирующая функция эндотелия при воздействии операционной травмы различного объема оценивалась с использованием «золотого стандарта» верификации эндотелиальной дисфункции (ЭД) с использованием активации и блокады оксида азота с помощью анализаторов эндотелийзависимой вазодилатации: ацетилхолина (АХ), нитро-L-аргинином (n-L-arg), L-аргинином (L-arg), и анализатором эн-



*Достоверно по отношению к 1-й группе животных ($P \leq 0,05$) (достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни).

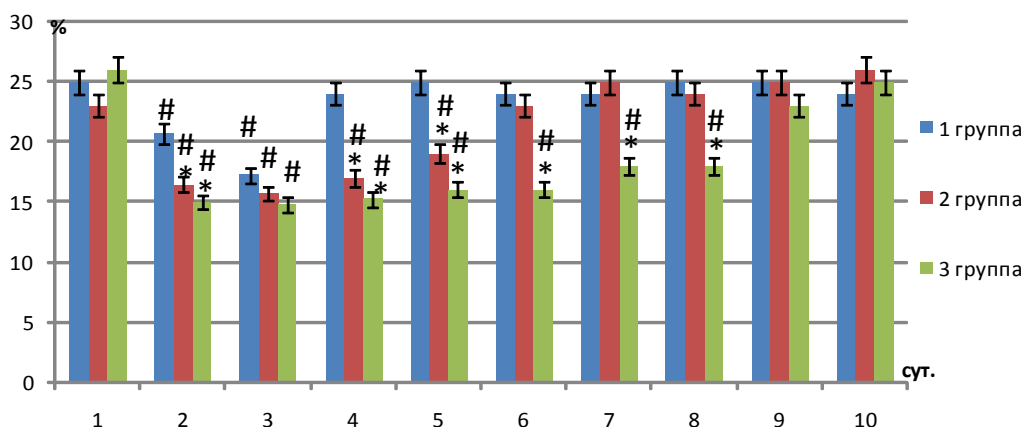
Рис. 1. Послеоперационная динамика скорости локального кровотока брюшины при воздействии операционной травмы различного объема

дотелийнезависимой вазодилатации — нитроглицерина. Согласно проведенным исследованиям, при введении АХ, в 1, 2, 3-й группах отмечалось обратимое снижение стимулированного синтеза NO, отражающего развитие обратимой ЭД. При этом четко прослеживалась зависимость увеличения объема операционной травмы и выраженности ЭД, длительности периода функциональных нарушений эндотелия в направлении: 1-я группа < 2-я группа < 3-я группа (рис. 2). Период послеоперационной дисфункции эндотелия, связанной с аспектом снижения стимулированного синтеза NO, коррелировал со сроками восстановления исходных значений гемоциркуляции в послеоперационном периоде: в 1-й группе — к 4 суткам, во 2-й группе — к 6 суткам и в 3-й группе — к 9 суткам.

При исследовании эндотелийзависимой вазодилатации, связанной с введением L-аргинина (L-арг), было выявлено увеличение прироста скорости кровотока во всех исследуемых группах, характеризуя «эффект L-аргининового парадокса». Данная тенденция подтверждает присутствие

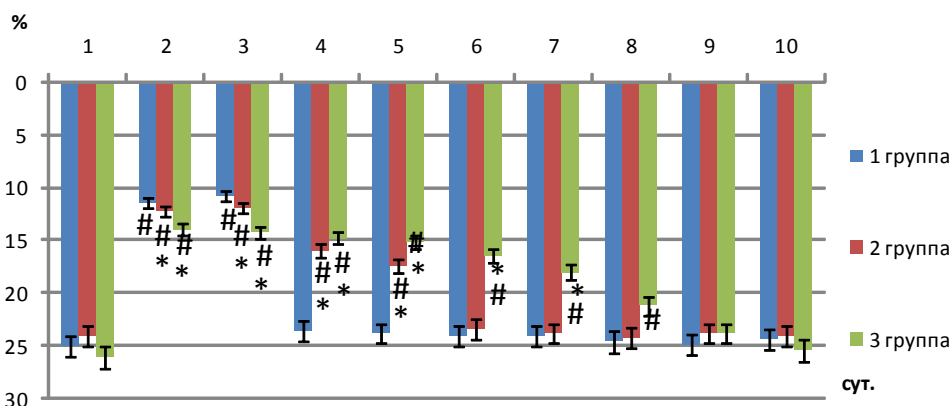
можно считать блокаду e-NOS E-синтазы и, как следствие, снижение базального уровня NO, подтверждающие присутствие обратимых функциональных изменений эндотелия в ответ на операционную травму различного объема. Аналогично реакции на АХ прослеживалась зависимость увеличения объема операционной травмы и выраженности ЭД, длительности периода функциональных нарушений эндотелия в направлении: 1-я группа < 2-я группа < 3-я группа (рис. 3). Период послеоперационной дисфункции эндотелия, связанной с аспектом снижения базального синтеза NO, коррелировал с сроками восстановления исходных значений гемоциркуляции в послеоперационном периоде: в 1-й группе — к 4 суткам, во 2-й группе — к 6 суткам и в 3-й группе — к 9 суткам.

При исследовании эндотелийзависимой вазодилатации, связанной с введением L-аргинина (L-арг), было выявлено увеличение прироста скорости кровотока во всех исследуемых группах, характеризуя «эффект L-аргининового парадокса». Данная тенденция подтверждает присутствие



*Достоверно по отношению к 1-й группе животных ($P \leq 0,05$); #достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам ($P \leq 0,05$), достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни.

Рис. 2. Изменение скорости кровотока в послеоперационном периоде на фоне введения ацетилхолина при различном объеме операционной травмы



*Достоверно по отношению к 1-й группе животных ($P \leq 0,05$); #достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам ($P \leq 0,05$), достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни.

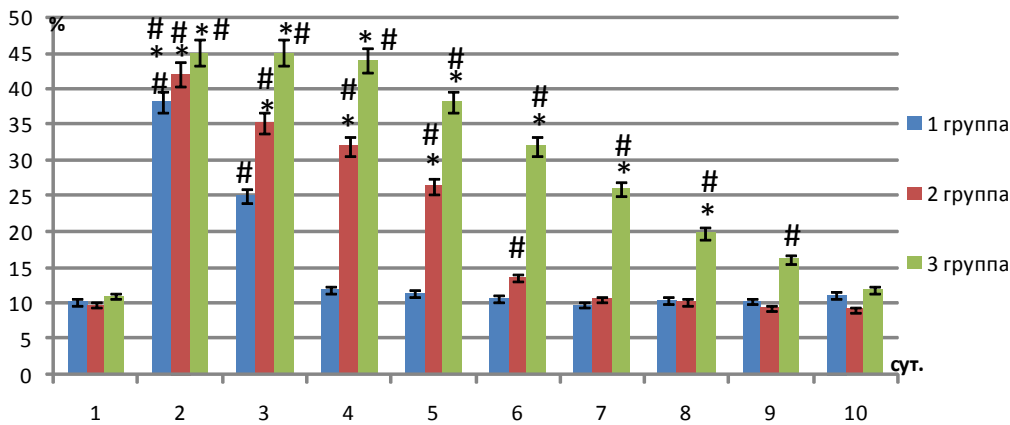
Рис. 3. Изменение скорости кровотока в послеоперационном периоде на фоне введения нитро-L-аргинина (n-L-арг) при различном объеме операционной травмы

послеоперационной реакции эндотелиоцитов в виде обратимой ЭД. При этом отмечалась зависимость выраженности функциональных нарушений и длительности периода функциональных нарушений от объема операционной травмы, что согласуется с данными предыдущих фармакологического тестирования функции эндотелия групп (АХ, н-L-арг): 1-я группа < 2-я группа < 3-я группа (рис. 4). Период послеоперационной дисфункции эндотелия, связанный со снижением базального синтеза NO, коррелировал со сроками восстановления исходных значений скорости кровотока в послеоперационном периоде: в 1-й группе — к 4 суткам, во 2-й группе — к 7 суткам и в 3-й группе — к 10 суткам.

Исследование эндотелийнезависимой вазодилатации с использованием нитроглицирина определило степень влияния на происходящие нарушения вазодилатирующей функции мышечного компонента сосудистой стенки. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии существенных изменений скорости локального кровотока брюшины при введении нитроглицирина в послеоперационном пе-

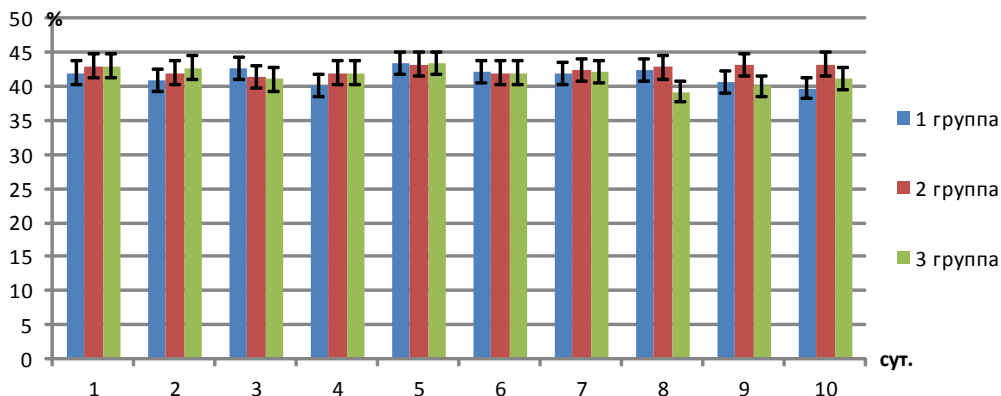
риоде, по сравнению с контрольным значением, во всех экспериментальных группах (рис. 5). Данный факт свидетельствует о первичности ЭД в происходящих в послеоперационном периоде нарушениях гемодинамики брюшины.

При изучении уровня фактора vWF в плазме крови были получены данные, подтверждающие развитие ЭД, потенцируемой операционной травмой различного объема с развитием медиаторной недостаточности, обратимым повышением процессов адгезии, обратимым нарушением в коагуляционном гемостазе со сдвигом в протромботическую сторону. Аналогично реакции эндотелия на маркеры эндотелийзависимой вазодилатации (АХ, н-L-арг, L-арг) прослеживалась зависимость между увеличением объема операционной травмы и выраженности ЭД, длительности периода прокоагулянтных и адгезивных нарушений плазмы в направлении: 1-я группа < 2-я группа < 3-я группа (рис. 6). Период послеоперационной дисфункции эндотелия и реологических нарушений плазмы крови в послеоперационном периоде составили: в 1-й группе — 4 суток, во 2-й группе — 6 суток и в 3-й группе — 9 суток.



*Достоверно по отношению к 1-й группе животных ($P \leq 0,05$); #достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам ($P \leq 0,05$), достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни.

Рис. 4. Изменение скорости кровотока в послеоперационном периоде на фоне введения L-аргинина (L-арг) при различном объеме операционной травмы



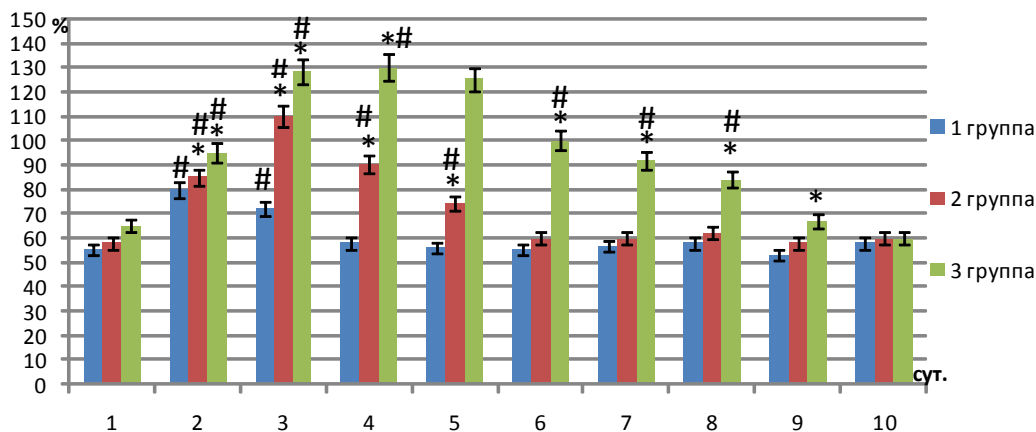
$P \geq 0,05$, достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни.

Рис. 5. Изменение скорости кровотока в послеоперационном периоде на фоне введения нитроглицирина (НГ) при различном объеме операционной травмы

Используя разработанную экспериментальную модель, а также ряд предложенных функциональных показателей [длительность функциональных нарушений (ДФН), уровень физиологической резорбции (УФР), уровень послеоперационной резорбции (УПР), выраженность функциональных нарушений (ВФН)], выявили закономерность послеоперационных изменений секреторно-резорбционной функции брюшины в ответ на воздействие операционной травмы различного объема. Согласно полученным данным, УФР составил ($5,2 \pm 0,41$) мин. Определено, что в ответ на операционную травму брюшина реагирует обратимым снижением резорбционной функции. При этом максимальное нарушение резорбционной функции, независимо от объема операционной травмы, определялось в 1 послеоперационные сутки, а ВФН была прямо пропорциональна объему операционной травмы (рис. 7). Так, в 1-й группе ВФН составила 188,5 %, во 2-й группе — 194,2 %, в 3-й группе — 217,3 % от исходного значения. УПР в течение послеоперационного пери-

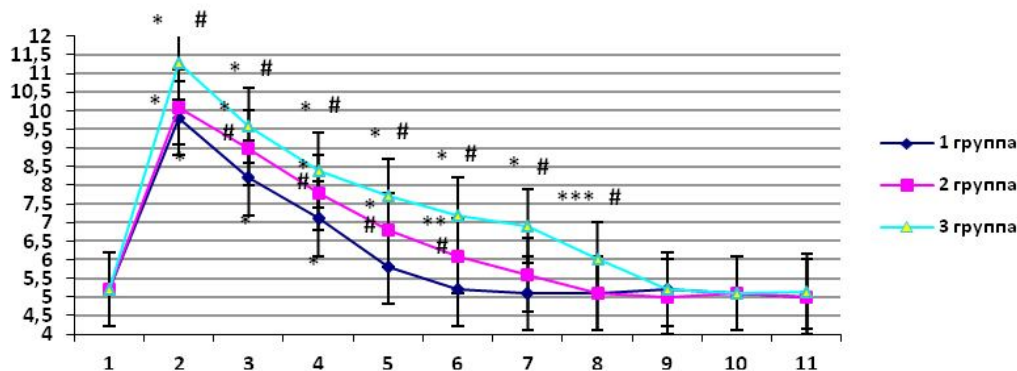
ода характеризовался максимальными значениями снижения резорбции в направлении: 1-я группа < 2-я группа < 3-я группа. Независимо от объема операционной травмы проявления послеоперационного снижения резорбционной функции носили обратимый характер, определяясь компенсаторными возможностями эндотелиальной клетки, стабилизацией микроциркуляторных нарушений и регрессом явлений периперационного перитонита. При этом особое внимание обращает прямая зависимость между объемом операционной травмы и длительностью восстановления функциональных нарушений: в 1-й группе — к 4 суткам, во 2-й группе — к 6 суткам и в 3-й группе — 8 суткам послеоперационного периода.

Снижение резорбционной функции брюшины, задержка в брюшной полости перитонеальной жидкости на время, определяемое объемом операционной травмы, является неблагоприятным фактором в отношении прогноза спайкообразования, учитывая оптимальные временные и качественные условия для организации фибриногена и фибрина.



*Достоверно по отношению к 1-й группе животных ($P \leq 0,05$); #достоверно по отношению к 1 послеоперационным суткам ($P \leq 0,05$), достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни.

Рис. 6. Динамика содержания в плазме крови vWF в послеоперационном периоде после нанесения стандартной операционной травмы различного объема



Достоверно по отношению к контрольному значению (УФР): * $P \leq 0,001$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,05$; #достоверно по отношению к 1-й группе животных ($P \leq 0,05$), достоверность оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни.

Рис. 7. Динамика послеоперационного изменения резорбционной функции брюшины при воздействии операционной травмы различного объема

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом:

1. Операционная травма различного объема сопровождается изменениями вазодилатирующей функции эндотелия сосудов брюшины, характеризующими развитие обратимой послеоперационной эндотелиальной дисфункции.

2. Выраженность послеоперационной эндотелиальной дисфункции сосудов брюшины, а также длительность периода восстановления исходных значений вазодилатирующей функции эндотелия прямо пропорциональны объему операционной травмы.

3. Операционная травма сопровождается обратимым снижением резорбционной функции брюшины, период восстановления исходных значений которой прямо пропорционален объему операционной травмы. Данный факт определяет присутствие избыточного количества перитонеальной жидкости в период существования послеоперационной эндотелиально-мезотелиальной дисфункции брюшины.

4. Сроки достижения исходного состояния резорбционной функции брюшины согласуются с временем восстановления работы NO-системы эндоте-

лиоцитов сосудов брюшины и восстановлением их вазодилатирующей функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беженарь В. Ф., Айламазян Э. К., Цыпурдеева А. А. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2011. — № 2. — С. 90—101.
2. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. — СПб.: СПбГМУ, 2003. — С. 4—38.
3. Петрищев Н. Н. // Омск. науч. вестн. — 2005. — № 1. — С. 20—22.
4. Петухов В. А. // Хирургия. Приложение «Consilium medicum». — 2008. — № 1. — С. 3—11.
5. Поройский С. В. Экспериментальное, морфологическое и клиническое обоснование патогенеза, диагностики и профилактики послеоперационного спайкообразования: дис. ... докт. мед. наук, Волгоград, 2012. — 420 с.
6. Поройский С. В. Способ моделирования послеоперационного спаечного процесса брюшной полости на фоне недостаточности половых гормонов / Поройский С. В., Воробьев А. А., Воронков А. В., Тюренков И. Н., Дворецкая Ю. А. // Патент РФ на изобретение №2374699 от 27.11.2009
7. Поройский С. В. «Способ экспериментальной оценки резорбционной функции брюшины» / Поройский С. В., Воробьев А. А., Дворецкая Ю. А., Гречкина И. А. // Патент РФ на изобретение №2400821 от 27.09.2010
8. Di Zerega G. S., Tulandi T. // *Reprod Biomed Online*. — 2008. — Vol. 17, № 3. — P. 6.