

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.383-002-008.6-037

А. П. Власов, П. П. Зайцев, П. А. Власов, Э. И. Полозова, В. А. Болотских,
Т. И. Власова, В. В. Васильев

НОВЫЙ СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П.Огарева» Минобрнауки РФ (ректор — канд. эконом. наук С.М.Вдовин), г. Саранск

ЦЕЛЬ. На основе оценки гомеостатических расстройств в плазме крови разработать интегральный критерий прогнозирования эндогенной интоксикации при остром перитоните. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Обследованы 42 пациента с перитонитом средней степени тяжести в возрасте от 20 до 59 лет, которым производили расчёт индекса прогнозирования эндогенной интоксикации по предложенной нами формуле. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Представленные клинико-лабораторные данные показывают, что тяжесть перитонита обусловлена эндогенной интоксикацией, которая сопряжена с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов. Предложенный новый индекс прогнозирования эндогенной интоксикации позволяет точно и адекватно отражать вероятность прогрессирования эндогенной интоксикации при остром перитоните. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Показана высокая информативность нового интегрального критерия прогнозирования эндогенной интоксикации при остром перитоните.

Ключевые слова: перитонит, эндогенная интоксикация, перекисное окисление липидов, индекс прогнозирования эндогенной интоксикации

A. P. Vlasov, P. P. Zaitsev, P. A. Vlasov, E. I. Polozova, V. A. Bolotskikh, T. I. Vlasova, V. V. Vasil'ev

New method for predicting endogenous intoxication in patients with peritonitis

N. P. Ogarev National Research Mordovskiy State University, Saransk

OBJECTIVE. The authors developed the integral criterion of prediction of endogenous intoxication in acute peritonitis based on evaluation of homeostatic disorders in blood plasma. **MATERIAL AND METHODS.** The patients (42) with peritonitis of moderate severity aged from 20 to 59 years old were examined. Calculation of prediction index of endogenous intoxication using the proposed formula was made. **RESULTS.** Given clinical and laboratory data showed that the severity of peritonitis was caused by endogeneous intoxication, which was associated with intensification of lipid peroxidation process. The proposed index of prediction of endogenous intoxication allowed doctors to perform an accurate and adequate prevention of the possibility of endogeneous intoxication progress in acute pancreatitis. **CONCLUSIONS.** There was demonstrated the high efficacy of new integral criterion of prediction of endogeneous intoxication in acute peritonitis.

Key words: peritonitis, endogeneous intoxication, lipid peroxidation, index of prediction of endogenous intoxication

Введение. Несмотря на прогресс и успехи современной хирургии, вооруженной новыми перспективными технологиями, острый перитонит (ОП) остаётся значительной хирургической, общеклинической и общепатологической проблемой, актуальность которой в последние годы не снижается [3–5]. На серьезность ситуации указывает то, что сепсис, развивающийся в 41,7–78,3 % случаев ОП, способствует повышению летальности до 60 % и более [1, 6, 8, 9].

В механизмах общих патофизиологических реакций при ОП основная роль отводится эндогенной интоксикации (ЭИ). Лечение перитонита в раннем послеоперационном периоде, а также установление показаний к повторным операциям весьма вариабельны в зависимости от тяжести состояния больного и синдрома ЭИ: чем тяжелее протекает синдром ЭИ, тем интенсивнее требуется лечение больных данной категории, включая определённый набор методов активной детокси-

кации организма, а при показаниях — повторного хирургического вмешательства. Активное хирургическое лечение на ранних стадиях острого воспаления в брюшной полости и удаление очага инфекции предупреждает развитие ЭИ. При запущенных формах воспалительного процесса удаление гнойного очага и его активная санация способствуют лишь ликвидации отдельных компонентов ЭИ на уровне клеточной дегенерации и распада микробных возбудителей [2, 7, 10]. В это время начинает интенсивно протекать мембранодеструктивный процесс (аутолиз), при котором катаболические процессы превалируют над анаболическими, что и приводит к прогрессированию ЭИ и полиорганной дисфункции [3]. Характер мембранодеструктивных процессов при ОП прямо зависит от стадии воспалительного процесса и достоверно отражает степень деструктивных нарушений в гнойном очаге. Отметим, что липидные изменения — проявления мембранодестабилизирующих процессов — отличаются высокой реактивностью [2].

В практической деятельности хирурга важна не только оценка степени тяжести эндотоксикоза в момент обследования, но и прогноз динамики этого состояния на ближайшее время, что позволит в послеоперационном периоде своевременно скорректировать интенсивную терапию и обосновать необходимость повторных операций [8].

Цель исследования — на основе оценки гомеостатических расстройств в плазме крови разработать интегральный критерий прогнозирования ЭИ при ОП.

Материал и методы. Работа проведена в клинике факультетской хирургии нашего университета в период с 2012 по 2016 г. Исследуемую выборку составили 42 пациента в возрасте от 20 до 59 лет, средний возраст — $(38,3 \pm 6,7)$ года, поступившие с острыми хирургическими заболеваниями. Больные были разделены на 2 группы. Первая группа — 24 больных с перитонитом средней степени тяжести (мужчин 14, женщин 10), получавших в раннем послеоперационном периоде стандартизованное лечение, вторая группа — 18 больных с перитонитом средней степени тяжести (мужчин 9, женщин 9), прогрессирующего течения, получавших в раннем послеоперационном периоде стандартизованное лечение и которым произведено повторное хирургическое вмешательство. Тяжесть перитонита оценена по мангеймскому индексу.

Пациенты и добровольцы, участвовавшие в клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Критериями включения в исследование явились: возраст пациента от 20 до 60 лет, давность заболевания не более 48 ч, нозологические формы, приведшие к перитониту — острый аппендицит или прободная язва двенадцатиперстной кишки.

Критериями исключения являлись тяжелые сопутствующие заболевания, наличие которых могло влиять на результаты исследования.

В обеих группах больных по возрасту, полу и нозологической форме, которая привела к острому воспалению брюшины, не выявлено существенной разницы, что определило возможность оценки достоверности различий анализируемых показателей для разработки интегрального критерия ЭИ при перитоните.

Для оценки параметров гомеостаза пациентам в день поступления (перед или во время операции), на 1-, 2-, 3-, 4-, 5-е сутки после операции в 1-й группе и дополнительно на 6-е и 7-е сутки во 2-й группе забирали венозную кровь. У 13 здоровых добровольцев обоего пола аналогичной возрастной группы исследованные показатели приняты за физиологическую норму.

Пациентам анализируемых групп проводили предоперационную подготовку длительностью 2–4 ч, которая включала инфузионную дезинтоксикационную терапию (5 % раствор глюкозы, 0,89 % раствор натрия хлорида, раствор Рингера — Локка и другие солевые растворы) в объеме не менее 1500–2000 мл и антибиотикопрофилактику (кефзол 2 г внутривенно на 200 мл 0,89 % раствора натрия хлорида).

Хирургическое лечение включало в себя аппендэктомию при выявлении деструктивно-измененного червеобразного отростка либо зашивание прободной язвы двенадцатиперстной кишки, санацию и дренирование брюшной полости. Фармакологическое обеспечение послеоперационного периода, которое получали все больные, состояло из внутривенных капельных инфузий объемом 1400–3000 мл/сут, антибактериальных средств (антибиотик из группы цефалоспоринов и аминогликозид), обезболивающих препаратов (наркотических и ненаркотических анальгетиков) и десенсибилизирующих средств.

Методы исследования, использованные в работе: содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) в сыворотке крови оценивали с помощью спектрофотометра СФ-46 (длина волны 254 нм) [Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994], содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови оценивали в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1988].

Определяли мангеймский индекс перитонита (Mannheim Peritonitis Index, 1987), включающего 8 факторов риска, таких как возраст пациента, пол, органная недостаточность, наличие злокачественного новообразования, длительность перитонита до операции более 24 ч, распространенный перитонит, место первичного очага, тип перитонеального экссудата.

Производили расчёт индекса прогнозирования эндотоксической интоксикации (ИПЭИ) по предложенной формуле (патент¹):

$$\text{ИПЭИ} = (\text{СМП}_2 / \text{СМП}_1) \times (\text{МДА}_2 / \text{МДА}_1),$$

где СМП₂ — содержание среднемолекулярных пептидов в текущий момент, усл. ед.; СМП₁ — содержание среднемолекулярных пептидов в предыдущий момент, усл. ед.; МДА₂ — содержание малонового диальдегида в текущий момент, нмоль/г белка; МДА₁ — содержание малонового

¹ Патент на изобретение № 2581024 РФ «Способ прогнозирования эндотоксической интоксикации у больных острым перитонитом». А.П.Власов, В.А.Трофимов, П.А.Власов, В.А.Шибитов, Т.И.Власова, С.В.Абрамова. Заявка № 2014147771 от 26.11.2014 г. Регистрация 21.03.2016 г.

диальдегида в предыдущий момент, нмоль/г белка; интервал оценки указанных показателей — 1 сут.

Значение ИПЭИ до 0,95 свидетельствует о регрессе ЭИ и отражает адекватность проводимого лечения, от 0,95 до 1,34 — предполагает низкую степень вероятности прогрессирования ЭИ, 1,35 и выше — свидетельствует о высокой степени вероятности прогрессирования ЭИ. Таким образом, определение ИПЭИ у больных с ОП позволяет судить о направленности (прогрессирование или купирование) течения синдрома ЭИ и оценивать в динамике эффективность оперативного лечения, а также дезинтоксикационной терапии.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Microsoft Excel (текстовый процессор Microsoft Word XP) методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и χ^2 . Производили расчёт средних величин (M), стандартной ошибки средней (m), коэффициента корреляции r .

Результаты. У пациентов в ургентной хирургии разнообразие симптомов острого абдоминального заболевания зачастую скрывает проявление наиболее тяжело протекающего патологического процесса. При этом трудности в диагностике патогенетических звеньев развивающейся катастрофы приводят к тактическим ошибкам. К тому же сложные многокомпонентные шкалы для оценки полиорганной дисфункции не отражают очерёдность нарушения систем организма пациента. Использование отдельных простых алгоритмов, специфичных для каждой конкретной системы, позволяет определить изменения на ранних стадиях заболевания [8].

В работе оценена ЭИ у пациентов с различными формами течения перитонита. При поступлении больных с перитонитом определяли тяжесть их состояния по мангеймскому индексу. Оказалось, что в обеих группах она достоверно не различалась, составив у больных 1-й группы $21,3 \pm 2,7$ (II степень тяжести), а во 2-й группе — $22,2 \pm 2,6$ (II степень тяжести).

Как известно, расстройства метаболизма при перитоните обуславливают активацию свободнорадикальных процессов. Образовавшиеся свободные радикалы обладают атомами с неспаренными электронами на внешних орбитах,

наличие которых определяет их высокую химическую реактивную способность. В проведённом исследовании мы выявили, что у всех больных с перитонитом, как в 1-й, так и во 2-й группе, при поступлении в хирургический стационар в плазме крови были изменения, характерные для интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), что подтверждалось достоверным ростом содержания МДА на 1-е сутки после операции на $145,8\%$ ($p < 0,05$) у больных 1-й группы и на $140,0\%$ ($p < 0,05$) — у больных 2-й группы (табл. 1 и 2). Дальнейшая динамика этого показателя в 1-й группе характеризовалась тенденцией к снижению, который к 5-м суткам оставался выше нормы только на $28,4\%$ ($p < 0,05$). Во 2-й группе больных содержание МДА нарастало с 1-х по 4-е сутки наблюдения, в последующие сроки (с 5-х по 7-е сутки) — имело тенденцию к снижению.

При анализе содержания СМП получена похожая динамика: у больных 1-й группы на 1-е сутки послеоперационного периода регистрировали достоверный рост содержания СМП с последующим снижением его к 5-м суткам. Во 2-й группе этот показатель имел тенденцию к нарастанию с 1-х по 4-е сутки, затем снижался (с 5-х по 7-е сутки) послеоперационного периода.

В раннем послеоперационном периоде у больных 1-й группы на основе данных о содержании СМП и МДА в венозной крови за 1-е и 2-е сутки, затем за 2-е и 3-и, за 3-и и 4-е, 4-е и 5-е сутки определен ИПЭИ, который вначале составил $1,05 \pm 0,042$ (низкая степень вероятности прогрессирования ЭИ), а в последующие этапы исследования был ниже 0,95 (отсутствует вероятность прогрессирования ЭИ). На фоне интенсивной инфузионной дезинтоксикационной терапии изменения указанных показателей становились меньшими. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений.

Во 2-й группе в раннем послеоперационном периоде ИПЭИ через 2 сут после операции составил $1,14 \pm 0,046$ (низкая степень вероятности

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации, перекисного окисления липидов и индекс прогнозирования эндогенной интоксикации у больных 1-й группы в раннем послеоперационном периоде в динамике

Показатель	Норма	1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут
СМП, у. е.	$0,25 \pm 0,010$	$0,54 \pm 0,022$	$0,59 \pm 0,024$	$0,45 \pm 0,018$	$0,42 \pm 0,017$	$0,38 \pm 0,015$
МДА, нмоль/г белка	$2,25 \pm 0,175$	$5,53 \pm 0,221$	$5,32 \pm 0,213$	$4,46 \pm 0,178$	$3,58 \pm 0,143$	$2,89 \pm 0,116$
ИПЭИ	—	—	$1,05 \pm 0,042$	$0,63 \pm 0,025$	$0,75 \pm 0,030$	$0,73 \pm 0,029$

Примечание. Здесь и в табл. 2 полужирным шрифтом выделены показатели, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от нормы.

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации, перекисного окисления липидов и индекс прогнозирования эндогенной интоксикации у больных 2-й группы в раннем послеоперационном периоде в динамике

Показатель	Норма	1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут (1 сут после повторной операции)	6 сут (2 сут после повторной операции)	7 сут (3 сут после повторной операции)
СМП, у. е.	0,25±0,010	0,63±0,025	0,68±0,027	0,75±0,030	0,88±0,035	0,72±0,029	0,64±0,026	0,41±0,016
МДА, нмоль/г белка	2,25±0,175	5,40±0,216	5,68±0,227	6,18±0,247	7,32±0,293	6,23±0,249	5,14±0,206	3,82±0,153
ИПЭИ	—	—	1,14±0,046	1,21±0,048	1,38±0,055	0,70±0,028	0,74±0,029	0,48±0,019

прогрессирования ЭИ), через 3 сут — $1,21 \pm 0,048$ (низкая степень вероятности прогрессирования ЭИ). Лечение скорректировано, однако через 4 сут ИПЭИ стал выше 1,35 (высокая вероятность прогрессирования ЭИ), что послужило поводом для кардинального пересмотра схемы лечения.

Через 4 сут произведена повторная операция, во время которой зарегистрировано прогрессирование перитонита. Выполнена повторная санация брюшной полости. Перитонит купирован, стихание воспалительного процесса сопровождалось уменьшением ИПЭИ. Так, через одни сутки после повторной операции (5-е сутки после первой операции) он составил $0,70 \pm 0,028$, через 2 сут после повторной операции (6-е сутки после первой операции) — $0,74 \pm 0,029$, через 3 сут после повторной операции (7 сут после первой операции) — $0,48 \pm 0,019$ (отсутствует вероятность прогрессирования ЭИ).

Обсуждение. Представленные клинико-лабораторные данные показывают, что тяжесть перитонита обусловлена ЭИ, которая сопряжена (тесная корреляция, $r=0,875 \dots 1,0$) с интенсификацией процессов ПОЛ — одного из маркёров катаболических явлений, продукты которого (особенно ТБК-реагирующие, в частности МДА) весьма токсичны. Выявлено, что чем больше выражено воспаление в брюшной полости, тем глубже эти патологические явления.

Известные классические способы оценки ЭИ являются недостаточно точными и объективными, и каждый в отдельности или в совокупности не всегда отражает с достаточной полнотой степень тяжести ЭИ и позволяет точно её прогнозировать, что приводит к запаздыванию патогенетической терапии и (или) определению показаний к повторным хирургическим вмешательствам. По сравнению с известными решениями, предлагаемый новый ИПЭИ позволяет точно и адекватно определить вероятность прогрессирования ЭИ. Результат проявляется не только в точной, адекватной оценке степени тяжести синдрома ЭИ у больных с перитонитом в текущий момент, но

и в заблаговременном определении (прогнозировании) динамики интоксикационного процесса в ближайшие сроки, поскольку позволяет не только оценить содержание токсичных продуктов в крови, но и установить состояние одного из главных источников эндотоксикоза — выраженность мембранодеструктивных процессов. Это даёт возможность своевременно принять меры по коррекции лечения (в том числе выполнение повторных операций).

Проведённое исследование подтверждает высокую информативность нового интегрального критерия прогнозирования ЭИ при остром перитоните. На фоне сложных многокомпонентных шкал оценки тяжести состояния пациента, данный критерий является доступным и легко определяемым показателем прогноза ЭИ в условиях экстренной хирургии, который позволяет сравнительно быстро диагностировать и прогнозировать степень тяжести синдрома ЭИ и, соответственно, на его основе оптимизировать проводимое лечение.

Безусловно, результаты разработанного способа прогнозирования следует ассоциировать не только с клинической картиной патологического состояния, но и с другими сопутствующими болезнями, сопровождающимися ЭИ, в частности пневмониями.

Выводы. 1. Патогенетической основой разработанного способа прогнозирования ЭИ при остром перитоните является не только динамическая оценка содержания токсичных веществ в плазме крови, но и интенсивности перекисного окисления мембранных липидов — одного из основных мембранодестабилизирующих факторов — показателя выраженности воспалительного процесса и одного из важнейших источников продуктов эндоинтоксикации.

2. Величина индекса прогнозирования по разработанной шкале до 0,95 свидетельствует о регрессе ЭИ и отражает адекватность проводимого лечения острого перитонита; от 0,95 до 1,34 — предполагает низкую степень вероятности

прогрессирования ЭИ и обуславливает назначение традиционной инфузионно-трансфузионной дезинтоксикационной терапии; при 1,35 и выше — показывает высокую степень вероятности прогрессирования ЭИ и диктует назначение эфферентных методов детоксикации или повторных хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

1. Борисов А.Е., Левин Л.А., Пешехонов С.И. Структура летальности при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и роль эндовидеохирургической технологии в её снижении // Эндоскоп. хир. 2009. № 1. С. 87–88 [Borisov A.E., Levin L.A., Peshekhonov S.I. Struktura letal'nosti pri ostrykh khirurgicheskikh zabolevaniyakh organov bryushnoi polosti i rol' endovideokhirurgicheskoi tekhnologii v ee snizhenii // Endoskopicheskaya khirurgiya. 2009. № 1. P. 87–88].
2. Власов А.П., Зеленцов П.В., Тимошкин С.П. Факторы прогрессирования эндогенной интоксикации при остром перитоните // Фундам. исслед. 2013. № 3. С. 260–264 [Vlasov A.P., Zelentsov P.V., Timoshkin S.P. Faktory progressirovaniya endogennoi intoksikatsii pri ostrom peritonite // Fundamental'nye issledovaniya. 2013. № 3. P. 260–264].
3. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдovenko А.Л. Перитонит. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 240 с. [Gostishchev V.K., Sazhin V.P., Avdovenko A.L. Peritonit. Moscow : GEOTAR-MED, 2002. 240 p.].
4. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. М.: «Триада-Х», 2005. 640 с. [Savel'ev V.S. Rukovodstvo po neotložnoi khirurgii organov bryushnoi polosti. Moscow : «Triada-Kh», 2005. 640 p.].
5. Савельев В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксическая агрессия. М.: Медицина, 2012. 326 с. [Savel'ev V.S., Petukhov V.A. Peritonit i endotoksinovaya agressiya. Moscow : Meditsina, 2012. 326 p.].
6. Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю., Букреева А.Е. Лечение распространённого перитонита // Хирургия. 2012. № 9. С. 46–47 [Sukovatykh B.S., Blinkov Yu.Yu., Bukreeva A.E. Lechenie rasprostrannogo peritonita // Khirurgiya. 2012. № 9. P. 46–47].
7. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Бударев В.Н., Абуварда Ф.Х., Борисенко Р.С., Панина Н.Ю., Голякова Н.А. К вопросу диагностики ранних признаков полиорганной дисфункции у больных с синдромом энтеральной недостаточности // Вестн. эксперим. и клин. хир. 2012. № 5. С. 60–64 [Fedoseev A.V., Murav'ev S.Yu., Budarev V.N., Abuvarda F.Kh., Borisenko R.S., Panina N.Yu., Golyakova N.A. K voprosu diagnostiki rannikh priznakov poliorgannoi disfunktsii u bol'nykh s sindromom enteral'noi nedostatochnosti // Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii. 2012. № 5. P. 60–64].
8. Шаповальянц С.Г., Линденберг А.А., Марченко И.П. Особенности проведения санационных вмешательств при распространённом перитоните // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2009. № 3. С. 46–50 [Shapoval'yants S.G., Lindenberg A.A., Marchenko I.P. Osobennosti provedeniya sanatsionnykh vmeshatel'stv pri rasprostrannom peritonite // Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2009. № 3. P. 46–50].
9. Ярцева Е.А., Шугаев А.И., Луговой А.Л., Земляной В.П., Гребцов Ю.В. Возможности эндовидеохирургических вмешательств в лечении перитонита : (обзор литературы) // Вестн. СПбГУ. 2014. Т. 11, № 2. С. 93–102 [Yartseva E.A., Shugaev A.I., Lugovoi A.L., Zemlyanoi V.P., Grebtsov Yu.V. Vozmozhnosti endovideokhirurgicheskikh vmeshatel'stv v lechenii peritonita : (obzor literatury) // Vestn. SPbGU. 2014. Vol. 11, № 2. P. 93–102].
10. Moore L.J., Moore F.A. Epidemiology of sepsis in surgical patients // Surg. Clin. North. Amer. 2012. № 92. P. 1425–1443.

Поступила в редакцию 25.04.2017 г.

Сведения об авторах:

Власов Алексей Петрович (e-mail: vap.61@yandex.ru), д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской хир.; *Зайцев Павел Павлович*, канд. мед. наук, соискатель каф. факультетской хир.; *Власов Павел Алексеевич*, канд. мед. наук, доцент той же кафедры; *Полозова Элла Ивановна*, д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии; *Болотских Виктор Александрович*, канд. мед. наук, соискатель каф. факультетской хир.; *Власова Татьяна Ивановна*, д-р мед. наук, проф. каф. нормальной и патологической физиологии; *Васильев Владимир Владимирович*, канд. мед. наук, соискатель каф. факультетской хир.; Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68.