

**Роль гормонального статуса в развитии острых эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях экспериментального перитонита**

Представлены результаты исследования гормонального статуса в условиях экспериментального перитонита. Определена роль стрессовых гормонов (кортизол, АКТГ), уровня инсулина и глюкозы в образовании острых эрозивно-язвенных повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Установлено, что стрессовые гормоны в условиях перитонита не оказывают влияния на формирование острых язв и эрозий. Развитие общего перитонита сопровождается инсулиновой недостаточностью и гипергликемией, отражающих выраженные метаболические нарушения, в т.ч. в клетках слизистой, приводя к образованию острых эрозивно-язвенных повреждений верхних отделов ЖКТ.

Ключевые слова: перитонит, кортизол, АКТГ, инсулин, глюкоза, острые эрозии, язвы, метаболические нарушения.

**Актуальность исследования**

В настоящее время предложено множество теорий и закономерностей образования острых повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных, находящихся в критическом состоянии. Несмотря на многочисленные исследования, отдельные звенья патогенеза данных повреждений остаются неясными. Большинство ученых в своих работах высказывают мнение, что доминирующая и центральная роль в формировании острых повреждений верхних отделов желудочно - кишечного (ЖКТ) принадлежит повышению уровня стрессовых гормонов, как неспецифической реакции на стресс с последующей вазоконстрикцией и гипоксией тканей [1, 3, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14]. По данным различных авторов частота возникновения острых язв гастродуоденальной зоны составляет 11-78% [2, 11], а общая летальность при осложненных острых гастродуоденальных язвах колеблется от 6 до 87,5% [6, 7, 8].

У больных с распространенным перитонитом в 6% [12] случаев встречаются

острые эрозии и язвы, которые в 0,3- 2,5% [1] случаев приводят к летальному исходу в связи с развитием желудочно-кишечного кровотечения. При этом в абсолютном большинстве случаев неосложненные острые эрозии и язвы, не имея специфических клинических проявлений, остаются нераспознанными, тем самым, повышая реальные цифры встречаемости данной патологии и риск развития осложнений.

Таким образом, многообразие критических состояний, в основе которых преобладают те или иные патологические процессы, не позволяет нам односторонне оценивать причины и пусковые факторы образования острых эрозий и язв ЖКТ.

В нашем исследовании, мы ограничились одним из таких грозных осложнений в хирургии, как распространенный перитонит. В современной литературе мы не нашли точного описания патологических процессов и закономерностей формирования острых повреждений желудка и ДПК при перитоните. В тоже время клинические наблюдения свидетельствуют, что острые язвы осложняются кровотечением или перфорацией, чаще всего, в период разрешения перитонита, осложняя тем самым течение послеоперационного периода [2, 12]. Не следует забывать, что при перитоните, сопровождающимся стойким эндотоксикозом и высокой вероятностью развития полиорганной дисфункции [1], возникает так называемый синдром гиперкатаболизма - гиперметаболизма [4] с усиленным распадом углеводов, жиров и белков. Повышение уровня глюкозы с нарушением ее утилизации за счет инсулиновой недостаточности приводит к гиперметаболической перестройке процессов аэробного гликолиза, переходу клеток на анаэробный путь дыхания с выходом на глубокую гипоксию клетки и дефициту энергии. Поэтому определение уровня глюкозы крови и инсулина может характеризовать в определенной степени метаболические процессы.

Целью нашего исследования явилось определение роли и значения стрессовых гормонов и метаболических нарушений в развитии острых эрозивно-язвенных повреждений верхних отделов ЖКТ на модели экспериментального перитонита.

## Материалы и методы

Исследования выполнены на 42 белых нелинейных крысах массой 180-230 г без внешних признаков заболевания. Животные содержались в условиях стандартного режима вивария. В исследуемые группы [6 экспериментальных групп (ЭГ) по 6 особей в каждой] входили животные одного возраста, полученные из питомника одновременно. Все исследования проводили в одно и то же утреннее время суток. Перитонит вызывали пункционным методом путем введения в брюшную полость интактных крыс 10% профильтрованной каловой аутовзвеси в дозе 0,5 мл на 100г массы тела [10]. Контрольную группу (КГ) составили 6 интактных животных.

У всех животных оценивали поведенческие реакции на протяжении всего периода исследования. Животных снимали с эксперимента путем быстрой декапитации на 1-ые, 3-е, 5-е, 7-е, 10-е и 14-е сутки. При снятии животных с эксперимента производили макроскопическое описание органов и тканей брюшной полости, забор крови в специальные пробирки с ЭДТА. Определение уровней гормонов АКТГ и инсулина проводилось методом радиоиммунологического анализа с использованием стандартных наборов производства Immunotech (Чехия); уровня кортизола - методом радиоиммунологического анализа с использованием стандартных наборов производства УП “ХОП ИБХНАНБ” (Беларусь). Измерение глюкозы крови – глюкозооксидазным методом (GOD) фирмы “Анализ – X” (Беларусь).

Обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 for Windows. Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна—Уитни, расчет коэффициента корреляции Ч. Спирмена, а также 2-факторный дисперсионный анализ (ANOVA). Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждения

К концу первых суток экспериментального перитонита (реактивная стадия перитонита, период шока) у животных резко менялись поведенческие реакции:

животные были малоподвижны, группировались в углу клетки, выглядели вялыми, отмечалось частое дыхание. В брюшной полости определялась мутная жидкость с коллибацилярным запахом. На 3-е и 5-е сутки, что соответствовало токсической стадии перитонита, животные объединялись в одну большую группу. В брюшной полости животных определялся гнойный экссудат с характерным коллибацилярным запахом. Брюшина выглядела тусклой с налетами фибрина. Выявлялись единичные межпетлевые абсцессы. Сальник был представлен в виде конгломерата с множественными мелкими абсцессами. Начиная с 7-ых суток эксперимента, животные оставались вялыми и малоподвижными. В брюшной полости начинали преобладать пролиферативные процессы. Отмечался выраженный спаечный процесс, петли кишечника были спаяны между собой и с сальником, абсцессы отграничивались от свободной брюшной полости. Таким образом, макроскопическая картина характеризовалась всеми признаками общего перитонита.

Исследования уровней стрессовых гормонов (кортизол и АКТГ) показали, что при распространенном перитоните в условиях эксперимента, достоверного изменения уровней АКТГ и кортизола в крови животных не наблюдалось во всех исследуемых группах. Можно отметить только недостоверное повышение уровня кортизола у крыс на 10-е сутки перитонита (рис.1).

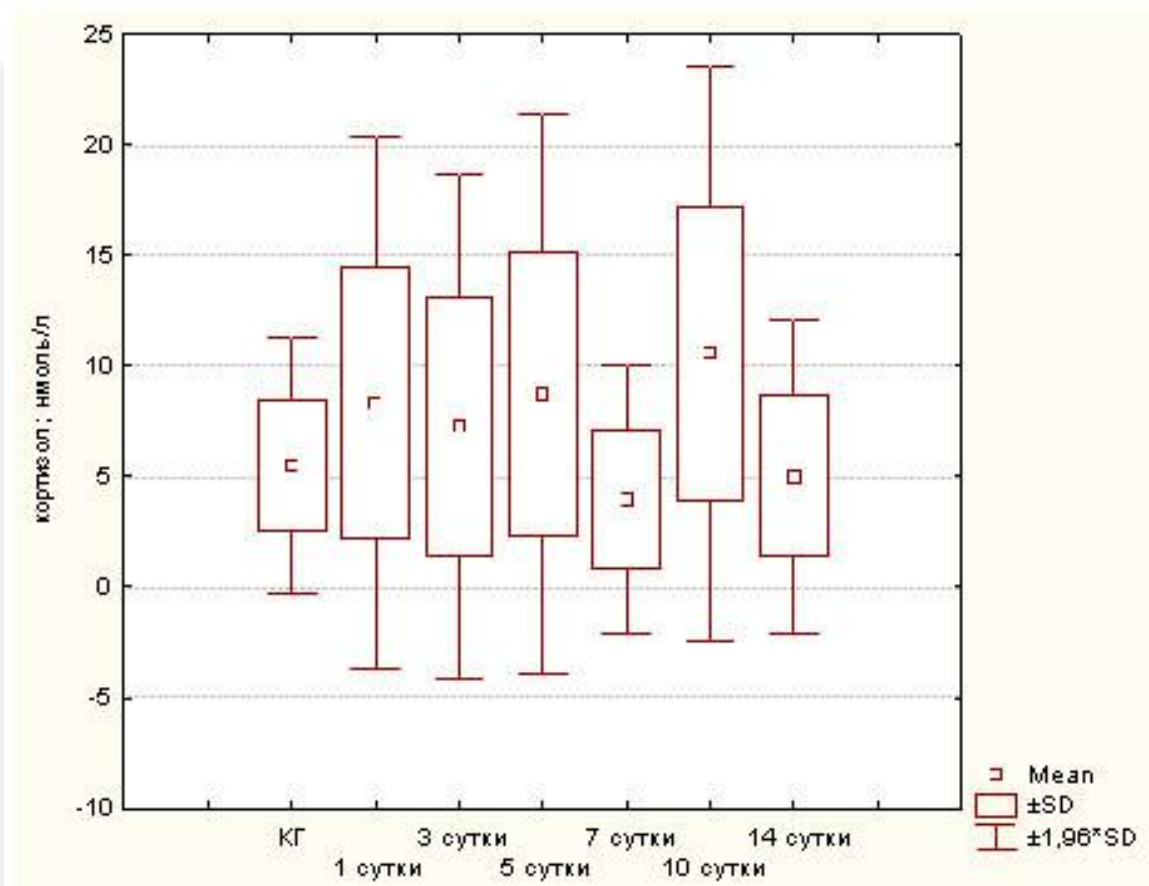


Рис.1 – Средние значения кортизола в контрольной (КГ) и экспериментальных (ЭГ) группах в зависимости от суток экспериментального перитонита.

Статистически значимые изменения были получены нами при изучении уровней инсулина и глюкозы крови ( $p < 0.01$ ) (рис 2,3). К концу первых суток экспериментального перитонита наблюдалось повышение уровней глюкозы крови, которые оставались на неизменно высоком уровне до конца эксперимента (до 14 суток). Уровень инсулина незначительно повышался на 1 сутки с последующим снижением, достигая минимальных значений на 7 и 14 сутки ( $p < 0.05$ ) (рис 3). Таким образом, нами прослежена корреляционная зависимость этих показателей.

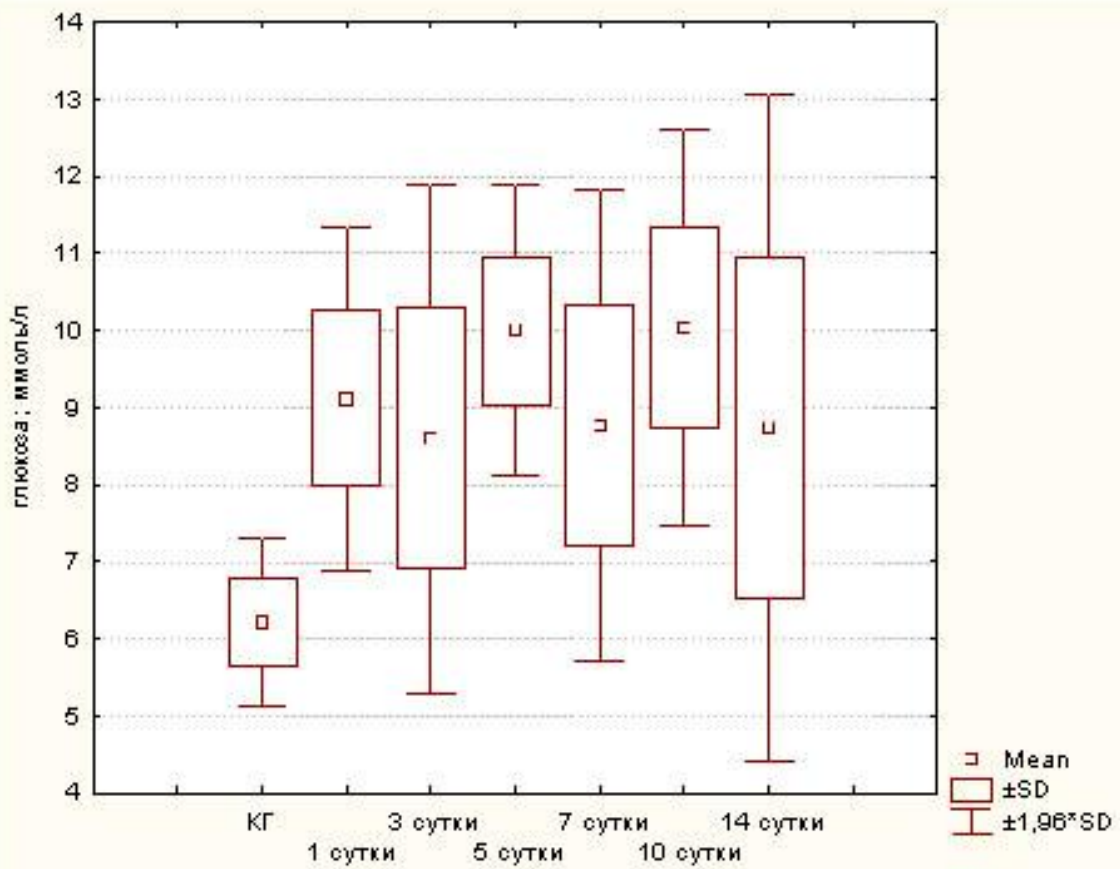


Рис.2-Средние значения глюкозы крови в КГ и ЭГ в зависимости от суток экспериментального перитонита.

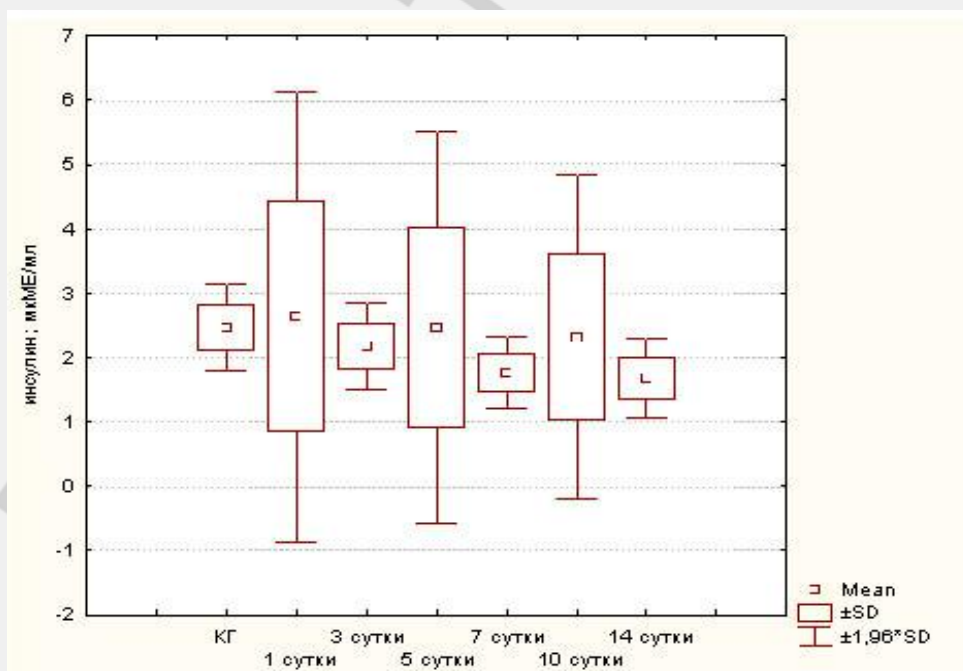


Рис.3-Средние значения инсулина в КГ и ЭГ в зависимости от суток

экспериментального перитонита.

При гистологическом изучении микропрепаратов желудка и ДПК на 1 и 3 сутки эксперимента, морфологические изменения соответствовали картине фибринозно - гнойного перитонита. На 5-ые сутки в стенке желудка и ДПК выявлялись отек, круглоклеточная инфильтрация серозного, мышечного, подслизистого и слизистого слоев, а также признаки расстройства кровообращения в виде полнокровия, кровоизлияний, периваскулярного отека. К 7-ым суткам эксперимента появлялся фибриноидный некроз стенок сосудов слизистой оболочки, сдвиг эритроцитов. В отдельных наблюдениях на 10-е и 14-е сутки эксперимента в мышечном слое выявлялась очаговая гиперплазия интрамуральных нервных сплетений Ауэрбаха.

В результате проведенного исследования установлено, что, в условиях экспериментального перитонита наблюдается недостоверное повышение кортизола в период разрешения перитонита (10-е сутки) и статистически достоверное снижение уровня инсулина на протяжении всего эксперимента параллельно со стойким, достоверным, без тенденции к снижению, повышением уровня глюкозы.

Отсутствие достоверного повышения уровней стрессовых гормонов, позволяет нам исключить роль гормонального фактора в развитии острых эрозивно-язвенных повреждений желудка и ДПК при перитоните. В тоже время стойкая гипергликемия и гипоинсулинемия свидетельствуют о наступлении метаболических нарушений, как на органном, так и на клеточном уровнях.

Несмотря на то, что перитонит, безусловно, является стрессом для организма, возможно, что ответная реакция на него не сопровождается выбросом стрессовых гормонов, что имеет место при других критических ситуациях, таких как травматический шок, геморрагический шок, тяжелые термические ожоги. Но, нельзя исключить и тот факт, что нейрогуморальная система крыс имеет ряд особенностей, и течение адаптационных процессов в организме экспериментальных животных может отличаться от процессов в человеческом организме.

С другой стороны неизменно высокий уровень глюкозы крови может

свидетельствовать о развитии инсулиновой недостаточности в условиях перитонита. Достоверное увеличение уровня глюкозы и снижение уровня инсулина в ходе эксперимента показывает, что при перитоните имеют место метаболические изменения со снижением энергетического запаса на уровне клеток, в том числе и клеток слизистой ЖКТ.

На основании проведенного нами гистологического исследования, выявлены признаки нарушенной микроциркуляции в стенке желудка и ДПК, в виде полнокровия, кровоизлияний, периваскулярного отека, которые могут являться факторами, определяющими степень декомпенсации метаболических процессов в клетках слизистой. Изменения метаболизма клеток приводят к нарушению их протективной функции на уровне слизистой ЖКТ с увеличением риска развития эрозий, язв и осложнений из них. Клинические наблюдения свидетельствуют, что, как правило, осложнения из острых эрозивно-язвенных дефектов слизистой, которым предшествуют тяжелый эндотоксикоз, выраженные расстройства гомеостаза с выходом на метаболический ацидоз, наступают на 7-14 сутки послеоперационного периода [13].

Следовательно, в “чистом” своем проявлении в лабораторных условиях (без тяжелой сопутствующей патологии, полиорганной недостаточности), перитонит - это уже этап истощения в рамках общего адаптационного синдрома по Селье, на котором не происходит резкого повышения уровня стрессовых гормонов.

В условиях перитонита, выраженного метаболического ацидоза и прогрессирующей полиорганной недостаточности, в патогенезе образования острых повреждений желудка и ДПК начинают доминировать другие факторы (метаболические расстройства, нарушение гомеостаза, кислотно-щелочного равновесия), которые и приводят к усугублению дистрофических процессов на уровне ЖКТ с дальнейшим развитием осложнений из острых язв.

Таким образом, дальнейшее изучение патогенеза острых эрозивно - язвенных повреждений желудка и ДПК при перитоните позволит расширить комплекс лечебных мероприятий, направленных на профилактику острых эрозивно- язвенных повреждений и их осложнений. Изучение и более глубокое понимание



патогенетических процессов обеспечит избирательное отношение к больным перитонитом и целенаправленное проведение профилактики и лечения острых язв у данной группы больных.

#### Выводы

1. При экспериментальном общем перитоните не наблюдается достоверного увеличения уровня стрессовых гормонов (АКТГ, кортизол), что может свидетельствовать о том, что стрессовые гормоны не оказывают определяющего влияния на формирование острых язв и осложнений из них в условиях перитонита.

2. Достоверное повышение уровня глюкозы крови при перитоните и снижение уровня инсулина говорит о том, что перитонит, как стресс, запускает существенные изменения в метаболизме клеток, в том числе и клеток слизистой ЖКТ, которые могут приводить в послеоперационном периоде к усугублению сосудисто-дистрофических процессов на уровне слизистой желудка и ДПК с развитием острых язв и их осложнений.

#### Литература

1. Гельфанд, Б. Р. Сепсис в начале 21 века: практическое руководство / Б. Р. Гельфанд. Минск, 2006. 172 с.
2. Гельфанд, Б. Р. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях / Б. Р. Гельфанд [и др.] // Хирургия. Consilium Medicum. 2003. Прил. 2. С. 16–20.
3. Гостищев, В. К. Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения: от стратегических концепций к лечебной тактике / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев // М., 2005. С. 352.
4. Зингеренко, В. Б. Фармаконутриент – орнитин в полном парентеральном питании больных перитонитом / В. Б. Зингеренко // Медицинские новости. 2009. № 8. С. 63–66.
5. Калинин, А. В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия? / А. В. Калинин // РЖГГК. 2008. Т. 1. С. 59–68.

6. Котаев, А. Ю. Острые эрозии и язвы верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, осложненные кровотечением / А. Ю. Котаев // Медицина неотложных состояний. 2007. Т. 4. С. 9–11.

7. Кубышкин, В. А. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / В. А. Кубышкин, К. В. Шишин // Хирургия. Consilium Medicum. 2004. Т. 1. С. 17–20.

8. Курбонов, Х. Х. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта после операций на органах гепатопанкреатобилиарной зоны / Х. Х. Курбонов, Ю. Г. Старков // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2005. № 11. С. 4–11.

9. Курыгин, А. А. Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы / А. А. Курыгин, О. Н. Скрябин. СПб., 1996. 371 с.

10. Лазаренко, В. А. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита / В. А. Лазаренко [и др.] // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2008. № 4. С. 128–132.

11. Тверитнева, Л. Ф. Лечение гастродуоденальных язвенных кровотечений в условиях многопрофильного стационара неотложной помощи / Л. Ф. Тверитнева [и др.] // Хирургия. 2003. Т. 12. С. 44–47.

12. Хачатрян, Н. Н. Стрессорные повреждения желудка при абдоминальной инфекции / Н. Н. Хачатрян [и др.] // Вестник РГМУ. 2007. № 2.55. С. 370–371.

13. Cook, D. J. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients / D. J. Cook [et al.] // Crit Care. 2001. № 5. P. 368–375.

14. Fennerty, M. B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for therapeutic benefits of acid suppression / M. B. Fennerty // Crit Care Med. 2002. № 30. P. 351–355.