

ных студентов, ускорения их вхождения в новую социальную среду, овладения профессиональными знаниями и навыками: внедрение современной системы диспансеризации и мониторинга физического и психологического состояния иностранных студентов; улучшение здоровья иностранных студентов, качества их жизни, повышение здоровьесберегающей активности, эффективности обучения и труда; создание эффективно функционирующей системы формирования здорового образа жизни; расширение оздоровительных услуг, мер по психологической и социальной поддержке иностранных студентов; осознанное и ответственное отношение иностранных студентов к своему здоровью, устойчивая ориентация на самосохранительное поведение, здоровый образ жизни; совершенствование системы профилактических, оздоровительных и спортивно-массовых мероприятий; переход к современным механизмам ресурсного обеспечения здоровьесберегающей деятельности.

При успешной реализации процесса здоровьесбережения в образовательном пространстве можно говорить о повышении эффективности обучения иностранных студентов, во-первых, за счет снижения здо-

ровьезатратности, и, следовательно, повышения ценности полученных результатов образовательной деятельности; во-вторых, за счет повышения результативности образования, поскольку здоровый студент может максимально реализовать себя в образовательной и профессиональной деятельности, раскрыть свой интеллектуальный и творческий потенциал.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бендина О. А. Практики сохранения здоровья в контексте культуры: дис. ... к. соц. н. — Саратов, 2009. — 144 с.
2. Ивахненко Г. А. // Социология медицины. — 2010. — № 1. — С. 30—33.
3. Мандриков В. Б., Ушакова И. А. // В мире научных открытий. — 2010. — № 4 (10). — Часть 14. — С. 62—63.

## Контактная информация

**Мандриков Виктор Борисович** — д. пед. н., профессор, заслуженный работник физической культуры РФ, академик Международной академии наук педагогического образования, заведующий кафедрой физической культуры и здоровья ВолгГМУ, тел.: 8 (8442) 97-53-44

УДК 616.366-002-092: 616-018.74

## РОЛЬ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЖЕЛЧНОГО ПЕРИТОНИТА

**В. И. Сергиенко, Э. А. Петросян, А. А. Боташев, О. А. Терещенко, Ю. В. Помещик**

*Кубанский государственный медицинский университет*

В результате экспериментальных исследований на животных с 24-часовым желчным перитонитом установлено увеличение в два раза концентрации лейкоцитов и снижение цитохимического профиля. Одновременно у животных наблюдалась гиперцитокинемия. Выявлен рост десквамированных эндотелиоцитов, эндотелина-1, фактора Виллебранда, содержания оксида азота в плазме и в суспензии культивированных лейкоцитов. Использование изучаемых маркеров системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции можно рассматривать в качестве нового направления в совершенствовании диагностики желчного перитонита.

*Ключевые слова:* желчный перитонит, системная воспалительная реакция, эндотелиальная дисфункция.

## ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF CHOLEPERITONITIS

**V. I. Sergienko, E. A. Petrosyan, A. A. Botashev, O. A. Tereshenko, U. V. Pomeshik**

Experimental studies on animals with 24-hour choleperitonitis have established a doubling of leucocytes concentration and a decrease in cytochemical profile. At the same time animals had hypercytokinemia. Growth of desquamated endotheliocytes, endothelin-1 and the von Willebrand factor, NO in plasma and in the suspension of cultured leucocytes was revealed. The detected deviations of the studied markers of systemic inflammatory reaction and endothelial dysfunction can be considered as a new direction in improving the diagnosis of choleperitonitis.

*Key words:* choleperitonitis, system inflammatory reaction, endothelial dysfunction.

Проблема желчного перитонита (ЖП) становится особенно актуальной на фоне мировой тенденции рос-

та количества больных, страдающих желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Статистика свидетельствует, что во

всем мире ЖКБ страдают от 10 до 15 % населения [5]. Масштабные эпидемиологические исследования последних двух десятилетий привели к пониманию того, что реальная распространенность ЖКБ у людей белой расы в старшей возрастной группе достигает 30 % и находится в тесной корреляции с эпидемиологическим ростом других «болезней цивилизации» — атеросклерозом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 [3]. В среднем, на планете каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина имеют конкременты в желчном пузыре, при этом желчные конкременты обнаруживают в 6—29 % случаев всех вскрытий, поэтому ЖГП по-прежнему остается серьезным осложнением в хирургии желчевыводящей системы [2].

Общеизвестно, что в основе пускового механизма развития перитонита ведущая роль принадлежит системной воспалительной реакции, составляющей частью которой является фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет [6]. Атрибутным условием системного воспаления являются структурно-функциональная перестройка эндотелиоцитов, прежде всего посткапиллярных венул, и опосредуемое этим расстройство микроциркуляторной гемодинамики, при которой затрагиваются в той или иной степени интересы всех органов, вплоть до развития органной дисфункции.

Поэтому для клинической практики важно иметь критерии оценки «адекватности» воспалительного и иммунного ответа организма в ранние сроки развития ЖГП, так как это позволит не только характеризовать реактивность организма и прогнозировать течение заболевания, но и своевременно проводить гемокоррекцию.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить роль системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции в патогенезе желчного перитонита.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на собаках-самцах (31 особь), весом  $(15,3 \pm 1,1)$  кг, которые были разделены на две группы: в 1-ю контрольную группу для определения лабораторных показателей нормы вошло 31 животное, из которых 5 выведены из опыта для забора биоптатов. Во 2-ю опытную группу вошли оставшиеся 26 животных, которым создавали модель 24-часового ЖП [11].

Гематологические исследования выполнены на анализаторе «Medonic 620» (Швеция). Дифференцированный подсчет клеток крови проводили путем микроскопии мазков, окрашенных по Романовскому.

Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов (НГ) изучали по содержанию катионного белка (КБ) и миелопероксидазы (МПО) с подсчетом среднего цитохимического индекса (СЦИ) КБ и МПО формуле:

$$\text{СЦИ} = (4a + 3b + 2c + d) / 100,$$

где a, b, c, d — количество клеток с очень высокой, высокой, средней и низкой активностью.

Для оценки состояния функционального резерва и метаболической активности НГ использовали показатель спонтанного и стимулированного НСТ-теста по количественному содержанию и распределению в цитоплазме формазана, который является интегральной величиной бактерицидной способности нейтрофилов к фагоцитозу. Характеристики резервной и окислительной функции НГ давали по индексу стимуляции (ИС) НСТ-теста (отношение НСТ-стимулированного теста к НСТ-спонтанному). Поглощающую и переваривающую способность НГ определяли с использованием в качестве тест-объекта *Staph. aureus* P209, где в качестве показателей рассчитывали процент фагоцитоза (%Ф), фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ). Завершенность фагоцитоза оценивали по проценту переваривания (%П) и индексу переваривания (ИП).

Для оценки состояния местных защитных реакций изучали цитокины крови (IL-4, IL-8, INF- $\gamma$ ) методом иммуноферментного анализа. В качестве критериев повреждения эндотелия использовали высокоспецифичные маркеры эндотелиальной дисфункции: концентрат эндотелина-1 (Et-1) и фактор Виллебранда (vWF) в крови, которые оценивали на иммуноферментном анализаторе «StatFax» с набором реактивов «Biomedica Group» и «Axis» (США) соответственно; уровень метаболитов оксида азота (NO) в плазме и НГ [4]; количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в плазме, которые считали в двух сетках камеры Горяева методом фазово-контрастной микроскопии, а результат умножали на  $10^4/\text{л}$ . Клинико-лабораторный контроль выполняли до и после создания модели 24-часового ЖП.

Эксперименты проведены в соответствии со статьей XI Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Материал обработан с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6,0» для Windows. Выполняли многокомпонентную математическую обработку данных, включающую параметрические и непараметрические критерии Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни. Результаты считались достоверными при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что количественное и качественное соотношение элементов лейкоцитарной формулы крови отражает уровень системной воспалительной реакции.

Так, у животных с ЖП концентрация лейкоцитов достигала  $24,3 (20,1—29,7) \times 10^9/\text{л}$  против  $12,85 (10—15,3) \times 10^9/\text{л}$  в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). При этом наиболее значимый рост количества лейкоцитов наблюдался со стороны палочкоядерных нейтрофилов, достигающий  $4,4 (3,3—5,9) \times 10^9/\text{л}$  против  $0,8 (0,4—1,6) \times 10^9/\text{л}$  в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Эффективность участия НГ в противомикробной защите во многом зависит от состояния внутриклеточных антибактериальных систем.

У животных с 24-часовым ЖП наблюдалось снижение СЦИ МПО до  $0,9 (0,74—1,1)$  ед. против  $3,1 (3,0—3,2)$  ед. в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), которое указывает на участие фермента миелопероксидазы нейтрофилов в метаболическом взрыве. Одновременно у животных опытной группы отмечалось снижение СЦИ КБ до  $0,94 (0,8—1,2)$  ед. против  $2,8 (2,6—2,8)$  ед. ( $p < 0,05$ ) в контроле, которое указывает на снижение противомикробной защиты нейтрофилов.

При изучении показателей спонтанного и стимулированного НСТ-теста у животных с ЖП отмечалось их снижение до  $(34,5 \pm 1,3)$  против  $(45,6 \pm 2,6)$  % в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) и до  $(42,8 \pm 2,8)$  против  $(55,6 \pm 1,3)$  % в контроле ( $p < 0,05$ ), соответственно. В первом случае это указывало о функциональной неполноценности НГ, а во-втором — свидетельствовало об уменьшении у них резерва функционально-метаболической активности. Одновременно у животных с 24-часовым ЖП выявлено снижение ИС НСТ-теста до  $(1,1 \pm 0,02)$  против  $(1,3 \pm 0,04)$  у. е. в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), что указывало на преобладание в нейтрофилах окислительного фактора воздействия. Кроме того, в опытной группе отмечено достоверное снижение показателей %Ф, ФЧ, ФИ, %П и ИП НГ, относительно контрольных животных ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о снижении фагоцитарной активности каждого нейтрофила.

Таким образом, у животных с ЖП на фоне развития системной воспалительной реакции, характеризующейся повышением количества лейкоцитов и снижением их цитохимического профиля, наблюдалось снижение бактерицидной и фагоцитарной функции НГ еще до выхода в очаг воспаления брюшины.

Общеизвестно, что ключевыми медиаторами запуска воспалительной реакции являются цитокины [6].

Так, в эксперименте у животных с 24-часовым ЖП обнаружено достоверное повышение уровня IL-8 до  $(86,4 \pm 8,9)$  против  $(30 \pm 2,8)$  пкг/мл относительно животных контрольной группы ( $p < 0,001$ ), INF- $\gamma$  до  $(63,8 \pm 6,2)$  против  $(22,7 \pm 6,0)$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) и несущественный рост концентрации IL-4 до  $(44,1 \pm 4,7)$  против  $(34,3 \pm 2,5)$  пкг/мл ( $p > 0,05$ ) соответственно, что свидетельствует об активности воспаления как за счет провоспалительных (IL-8), так и противовоспалительных цитокинов (IL-4), регулирующих интенсивность системной воспалительной реакции и иммунного ответа.

Согласно работам [1], мишенью флогенных цитокинов в крови является эндотелий. При исследовании высокоспецифичных маркеров повреждения эндотелия у животных с 24-часовым ЖП выявлен рост количества ДЭ в крови до  $10,4 \pm 0,7 \times 10^4/\text{л}$  против  $3,2 \pm 0,2 \times 10^4/\text{л}$  в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), уровня Et-1 до  $(482 \pm 83)$  против  $(311 \pm 60)$  пмоль/л ( $p < 0,05$ ) и vWF до  $(1,84 \pm 0,1)$  МЕ/мл против  $(1,39 \pm 0,09)$  МЕ/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно. Наличие активности vWF яв-

ляется важнейшим условием адгезии тромбоцитов и косвенным свидетельством повреждения эндотелия. При проведении корреляционного анализа у животных опытной группы установлено наличие достоверной прямой корреляционной связи между количеством ДЭ, уровнем Et-1 и концентрацией vWF. Полученные результаты свидетельствуют, что под действием высоких концентраций цитокинов у животных с ЖП развивается системное повреждение сосудистого эндотелия и тромбоцитов с развитием эндотелиальной дисфункции.

Из всех факторов, синтезируемых эндотелием, роль модератора основных функций принадлежит NO, который обладает свойствами сильного оксиданта [7, 9]. При исследовании у животных с 24-часовым ЖП в плазме метаболитов NO отмечается достоверный рост его содержания до  $(5,2 \pm 0,2)$  против  $(4,3 \pm 0,2)$  нмоль/л в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), который можно объяснить интенсивностью болевого фактора на развитие воспаления в брюшной полости.

В последнее время удалось показать, что в присутствии ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО- $\beta$ , ИНФ- $\gamma$  нейтрофилы человека экспрессируют индуцибельную NO-синтазу (iNOS), которую можно было наблюдать у животных опытной группы в виде достоверного повышения NO в суспензии культивированных лейкоцитов до  $(2,32 \pm 0,06)$  нмоль на  $5 \times 10^6$  лейкоцитов против  $(0,91 \pm 0,09)$  нмоль на  $5 \times 10^6$  лейкоцитов в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), которое может быть направлено на получение бактерицидного эффекта, окисление биологических молекул и токсинов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что в ранние сроки развития желчного перитонита у животных на фоне системной воспалительной реакции в организме происходят метаболические и функциональные расстройства, причиной которых является появление таких высокоспецифичных маркеров эндотелиальной дисфункции, как количество десквамированных эндотелиоцитов, концентрация эндотелина-1, фактор Вилленбранда, оксид азота и расстройство синтеза цитокинов IL-8, IL-4, INF- $\gamma$ . Использование изучаемых маркеров системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции можно рассматривать в качестве нового направления в совершенствовании диагностики перитонитов и желчного перитонита, в частности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов М. М., Булова Г. В., Боровкова М. В., Хватов В. Б. // Хирургия. — 2007. — № 8. — С. 24—28.
2. Багненко С. Ф., Мосягин В. Б., Карпова Е. А. // Эндоскопическая хирургия. — 2000. — № 2. — С. 6—7.
3. Вовк Е. И. // Лечащий врач. — 2011. — № 2. — С. 58—65.
4. Голиков П. П., Николаева Н. Ю., Гауриленко И. А. и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2000. — № 2. — С. 6—9.

5. Григорьева И. Н., Малютина С. К., Воевода М. И. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — №4. — С. 64—68.

6. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Юрченко Л. Н. // Цитокины и воспаление. — 2007. — № 4. — С. 9—21.

7. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев — СПб., 2003. — 184 с.

8. Патент № 2175784 Российская Федерация, МКИ6 А61 В 17/00. Способ моделирования желчного перитонита / Э. А. Петросян, В. И. Сергиенко, А. Х. Каде и др. Опубли. 10.11.2001, БИ № 31.

9. Савельев В. С., Петухова В. А. // Хирургия. — 2008. — № 1. — С. 3—11.

10. Helmy A., Newby D. E., Jalan R. // *Jalan. Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 410—415.

## Контактная информация

**Петросян Эдуард Арутюнович** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Кубанского государственного медицинского университета, e-mail: superego\_ksmu@mail.ru

УДК 616-089.168.1-06:616.37-002

## ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ КАК МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ТРАНСПАПИЛЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

**А. Г. Бебуришвили, Е. Н. Зюбина, М. И. Туровец, В. В. Мандриков, Н. Ш. Бурчуладзе, М. В. Герасимов**

*Кафедра факультетской хирургии с курсом эндоскопической хирургии ФУВ ВолгГМУ, Клиника № 1 ВолгГМУ*

В исследование вошли 205 пациентов, которым проведено эндоскопическое транспапиллярное вмешательство с целью коррекции синдрома желчной гипертензии. Больные разделены на группы в зависимости от вида анестезиологического пособия. В первую группу ( $n = 101$ , проспективное исследование) вошли пациенты, у которых использовали эпидуральную анальгезию, во второй группе ( $n = 104$ , ретроспективное исследование) с целью обезболивания применяли наркотические анальгетики. Результаты исследования показали, что использование эпидуральной анальгезии эффективно снижает риск развития острого послеоперационного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах.

**Ключевые слова:** эндоскопическое транспапиллярное вмешательство, эпидуральная анальгезия, острый послеоперационный панкреатит.

## PREVENTIVE EFFECT OF EPIDURAL ANALGESIA ON POST-ERCP PANCREATITIS

**A. G. Beburishvili, E. N. Ziubina, M. I. Turovets, V. V. Mandrikov, N. S. Burchuladze, M. V. Gerasimov**

205 patients were enrolled in the study which included endoscopic transpapillary intervention for correction of bile hypertension syndrome. The patients were divided into groups depending on the type of analgesia. The first group ( $n = 101$ , prospective study) included patients receiving epidural analgesia, the second group ( $n = 104$ , retrospective study) — narcotic analgesics. The results of the study have shown that epidural analgesia effectively reduces the risk of development of post-ERCP pancreatitis.

**Key words:** endoscopic transpapillary intervention, epidural analgesia, post-ERCP pancreatitis.

Постоянный рост числа пациентов с синдромом желчной гипертензии, обусловленным холедохолитиазом, стенозом большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК), опухолевым процессом в гепатобилиарной зоне, наблюдающийся в последнее время, а также тенденция к малоинвазивному эндоскопическому лечению указанных заболеваний ставят перед анестезиологами-реаниматологами задачи по повышению безопасности эндоскопических транспапиллярных вмешательств (ЭТПВ), снижению частоты постманипуляционных осложнений.

Использование эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) для диагностики заболеваний

желчных протоков и БСДПК, эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) для их коррекции [1] позволило уменьшить количество послеоперационных осложнений и снизить летальность среди пациентов с калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом или стенозом БСДПК с 7,8—22,3 до 1,3—4,2 % [1, 2, 9].

Вместе с тем, по мнению ряда авторов [2, 4, 8], ЭРХПГ и ЭПСТ являются сложными инвазивными вмешательствами, основные осложнения которых хорошо известны, среди них, без сомнения, на первом месте по частоте развития и тяжести последствий стоит острый послеоперационный панкреатит [10].