

Е. М. Тургунов¹, Д. Н. Матюшко¹, А. Злотник², Д. К. Калиева¹, В. В. Трошин¹

ВЛИЯНИЕ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ЦИРКУЛЯЦИЮ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ФЛОРЫ В КРОВИ

¹Карагандинский государственный медицинский университет (г. Караганда, Казахстан),

²Университет Бен Гуриона (г. Беэр-Шева, Израиль)

В статье представлен анализ влияния интраабдоминальной гипертензии на циркуляцию грамотрицательной флоры в крови путем проведения экспериментального исследования на лабораторных животных. Смоделировав состояние интраабдоминальной гипертензии разной степени и экспозиции воздействия, проведен иммуноферментный анализ на количественное содержание протеина sCD14 (в настоящее время признан самым ранним маркером сепсиса и начала циркуляции грамотрицательной флоры) в сыворотке крови животных. Приведенные в статье результаты наглядно демонстрируют, что уровень данного маркера повышается при интраабдоминальной гипертензии на 25 и 35 мм рт. ст., а продолжительность интраабдоминальной гипертензии 12-24 ч вызывает резкое повышение концентрации при любых цифрах внутрибрюшного давления. Исходя из полученных в ходе исследования данных, белок sCD14 может рассматриваться как возможный ранний «маркер-пресепсин», свидетельствующий о начале циркуляции грамотрицательной флоры в крови при интраабдоминальной гипертензии.

Ключевые слова: интраабдоминальная гипертензия, интраабдоминальное давление, sCD14

В последние годы проблема интраабдоминальной гипертензии широко обсуждается за рубежом, при этом данные о частоте развития и летальности при этом осложнении в литературе последних лет сильно варьируются. Так, в исследованиях Eddy и Morris (2007) при установленном компартмент-синдроме летальность составила 68%. Одной из причин летальности при данном состоянии является развитие септического процесса.

Повышение давления в брюшной полости снижает кровоток по верхней брыжеечной артерии [3, 4], и, как следствие, нарушается кровоснабжение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с возможным развитием некроза всех слоев кишечной стенки [5]. Потеря барьерной функции ишемизированной слизистой кишки усугубляет явление транслокации бактерий в лимфатические узлы, селезенку, портальную систему, приводя к их прорыву в системный кровоток и брюшную полость, и вызывая абдоминальный септический процесс [1]. При этом практически в 100% случаев факт активной циркуляции грамотрицательной флоры в крови диагностируется при появлении многообразия клинических признаков его развития, что свидетельствует о развитии сепсиса, либо при выявлении бактериемии при помощи посева крови. Выявление циркуляции грамотрицательной флоры в крови на вышеописанных этапах течения заболевания является запоздалым и не позволяет своевременно предпринять необходимый комплекс мер интенсивной терапии и профилактики. Данный факт диктует необходимость изучения влияния ин-

траабдоминальной гипертензии на циркуляцию грамотрицательной флоры в крови и поиска более ранних маркеров данного состояния, нежели выявление активной бактериемии.

Цель работы – изучение влияния интраабдоминальной гипертензии на циркуляцию грамотрицательной флоры в крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации цели настоящей научной работы было проведено экспериментальное исследование на 100 половозрелых крысах линии Вистар с массой от 160 до 210 г. Возраст, пол, масса и содержание животных были однотипны.

Исследование выполнялось на 4 группах животных. В I (контрольной) группе были интактные здоровые животные (n=10). Во II, III и IV группах моделировалась интраабдоминальная гипертензия. Во II группе животных (n=30) с интраабдоминальным давлением 15 мм рт. ст. разделили на 3 подгруппы по 10 животных в каждой подгруппе – А, Б, В (в зависимости от экспозиции давления 3, 12 и 24 ч). В III группе животных (n=30) с интраабдоминальным давлением 25 мм рт. ст. разделили на 3 подгруппы по 10 животных в каждой подгруппе – А, Б, В (в зависимости от экспозиции давления 3, 12 и 24 ч). В IV группе животных (n=30) с интраабдоминальным давлением 35 мм рт. ст. также разделили на 3 равные подгруппы по 10 животных в каждой – А, Б, В (в зависимости от экспозиции давления 3, 12 и 24 ч).

Выбор цифр давления объясняется имеющимися в мировой научной литературе наиболее распространенными классификация-

ми интраабдоминальной гипертензии по степени (I, II и III степени).

Экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных была ранее разработана и апробирована нашей исследовательской группой. Суть экспериментальной модели – создание интраабдоминальной гипертензии с помощью пневмоперитонеума.

Измерение интраабдоминального давления проводилось с помощью разработанного и апробированного нашей исследовательской группой устройства для измерения внутрибрюшного давления.

1 серия. Под наркозом 10 интактным животным осуществляется забор крови для лабораторного исследования.

2 серия. 30 животным (подгруппы IA, IB, IB) создается интраабдоминальное давление до уровня 15 мм рт. ст. Экспозиция интраабдоминальной гипертензии – 3 ч для 10 животных из подгруппы IA, 12 ч для 10 из подгруппы IB, 24 часа для 10 из подгруппы IB. Через указанные промежутки времени после создания интраабдоминальной гипертензии проводится десуфляция воздуха. Под наркозом осуществляется забор крови для лабораторного исследования.

3 серия. 30 животным (подгруппы IIA, IIB, IIB) создается давление до уровня 25 мм рт. ст. Экспозиция – 3 ч для 10 животных из подгруппы IIA, 12 ч для 10 из подгруппы IIB, 24 часа для 10 из подгруппы IIB. Через указанные промежутки времени после создания интраабдоминальной гипертензии проводится десуфляция воздуха. Под наркозом осуществляется забор крови для лабораторного исследования.

4 серия. 30 животным (подгруппы IIIA, IIIB, IIIB) создается давление до уровня 35 мм рт. ст. Экспозиция – 3 ч для 10 животных из подгруппы IIIA, 12 ч для 10 из подгруппы IIIB, 24 ч для 10 из подгруппы IIIB. Через указанные промежутки времени после создания интраабдоминальной гипертензии проводится десуфляция воздуха. Под наркозом осуществляется забор крови для лабораторного исследования.

Забор крови осуществлялся методом пункции сердца. Все животные выводились из эксперимента путем обескровливания.

Для реализации цели исследования проведено лабораторное исследование крови всех животных на количественное содержание белка sCD14. Выбор этого протеина обусловлен тем, что в настоящее время sCD14 считают самым ранним маркером бактериальных и грибковых системных инфекций, повышение уровня которого означает нарушение барьерной функции кишечника и начало циркуляции грамотрицательной флоры с системном кровотоке. В современной литературе этот маркер получил название «пресепсин», означая, что он является ранним и самым высокоспецифичным маркером сепсиса, диагностируя начало развития сепсиса до его манифестации и появления клинических симптомов, что позволяет своевременно начинать терапию, прогнозировать благоприятные и неблагоприятные исходы [2].

Биомаркер sCD14 играет ключевую роль в нейтрализации и модуляции эффектов иммунной системы на липополисахарид при нарушении барьерной функции кишечника. sCD14 с одной стороны ингибирует клеточные ответы, отводя липополисахарид от клеточных мембран и утилизируя его липопротеинами плазмы. Исследования *in vivo* подтверждают гипотезу, что sCD14 имеет системные противовоспалительные эффекты и местные провоспалительные эффекты, которые повышают устойчивость к грамотрицательной флоре. Для определения использовали сыворотку крови крыс и коммерческие наборы CUSABIO (ELISAKIT). Анализ выполняли на ИФА-роботизированной системе Evolis («BioRad»). Диапазон измерения: 28-1800 нг/мл. Чувствительность: 7 нг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы результаты исследования крови на концентрацию маркера sCD14 (табл. 1). Нормальный показатель sCD14 у здоровых лабораторных животных составляет 19,42 нг/мл. Повышение интраабдоминального давления вызывает повышение уровня маркера sCD14 при всех степенях интраабдоминаль-

Таблица 1 – Результаты исследование маркера sCD14 (нг/мл)

Норма (n=10)	15 мм рт. ст. (n=30)			25 мм рт. ст. (n=30)			35 мм рт. ст. (n=30)		
	3 ч (n=10)	12 ч (n=10)	24 ч (n=10)	3 ч (n=10)	12 ч (n=10)	24 ч (n=10)	3 ч (n=10)	12 ч (n=10)	24 ч (n=10)
19,42 ±0,85	23,55 ±0,82	42,08 ±1,35*	42,85 ±1,94*	37,04 ±1,85*	145,36 ±4,01*	148,33 ±2,44*	37,7 ±1,02*	209,3 ±3,97*	213,3 ±4,86*

*p<0,01

ной гипертензии, но в группах с интраабдоминальным давлением 25 и 35 мм рт. ст. этот показатель повышается на статистически значимом уровне ($p < 0,01$).

Увеличение интраабдоминального давления вызывает повышение концентрации sCD14, при этом с увеличением степени интраабдоминальной гипертензии происходит повышение концентрации sCD14. Незначительное повышение уровня sCD14 в пределах допустимых значений, отмечено лишь в подгруппе IA с экспозицией давления 15 мм рт. ст. в течение 3 ч.

Продолжительность интраабдоминальной гипертензии на протяжении 12 и 24 ч вызывает статистически значимое повышение концентрации sCD14 во всех трех группах по сравнению с концентрацией в группе животных с 3-часовой экспозицией пневмоперитонеума ($p < 0,01$). В то же время внутри групп через 12 и 24 ч не отмечено статистически значимых различий в концентрации sCD14.

ВЫВОДЫ

1. Повышение интраабдоминального давления вызывает повышение уровня маркера циркуляции грамотрицательной флоры в крови sCD14 при всех степенях интраабдоминальной гипертензии, причем при 25 и 35 мм рт. ст. отмечен высокий уровень статистической значимости ($p < 0,01$). Продолжительность интраабдоминальной гипертензии 12-24 ч вызывает резкое повышение концентрации sCD14 ($p < 0,01$) при любых цифрах внутрибрюшного давления.

2. Исходя из результатов экспериментального исследования, белок sCD14 может рассматриваться как возможный ранний «маркер-пресепсин», свидетельствующий о начале циркуляции грамотрицательной флоры в крови при интраабдоминальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1 Гельфанд Б. Р. Синдром абдоминальной гипертензии: состояние проблемы /Б. Р. Гельфанд, Д. Н. Проценко, П. В. Подачин // Неотложная медицина. – 2010. – №3. – С. 34-42.

2 Головня Е. Г. Использование пресепсина (sCD14) в качестве маркера сепсиса при критических состояниях //Онкопедиатрия. – 2015. – №2. – С. 409-413.

3 Forsythe R. M. Abdominal compartment syndrome in the ICU patient. – London, 2002. – Pp. 469-477.

4 Sugerman H. J. Multisystem organ failure secondary to increased intra-abdominal pressure //Infection. – 1999. – V. 27. – Pp. 61-66.

5 Sugrue M. Intra-abdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment //Arch. Surg. – 1999. – V. 134. – Pp. 1082-1085.

REFERENCES

1 Gelfand B. R. Abdominal hypertension syndrome: status of the problem /B. R. Gelfand, D. N. Protsenko, P. V. Podachin //Emergency medical services. – 2010. – No. 3. – Pp. 34-42. (in Russian)

2 Golovnya Ye. G. Using of presepsin (sCD14) as a marker of sepsis in critical conditions //Oncopediatry. – 2015. – No. 2. – Pp. 409-413. (in Russian)

3 Forsythe R. M. Abdominal compartment syndrome in the ICU patient. – London, 2002. – Pp. 469-477.

4 Sugerman H. J. Multisystem organ failure secondary to increased intra-abdominal pressure //Infection. – 1999. – V. 27. – Pp. 61-66.

5 Sugrue M. Intra-abdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment //Arch. Surg. – 1999. – V. 134. – Pp. 1082-1085.

Поступила 14.03.2016 г.

Y. M. Turgunov¹, D. N. Matyushko¹, A. Zlotnik², D. K. Kaliyeva¹, V. V. Troshin¹

INFLUENCE OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION ON THE CIRCULATION OF GRAM-NEGATIVE FLORA IN THE BLOOD

¹*Karaganda state medical university (Karaganda, Kazakhstan),*

²*Ben Gurion University (Beer Sheva, Israel)*

The article presents an analysis of the influence of intra-abdominal hypertension on the circulation of gram-negative flora in the blood by the experimental investigation on laboratory animals. Simulated state of intra-abdominal hypertension with different degrees and exposure we conducted ELISA study on the quantitative content of sCD14 protein (currently recognized as the early marker of sepsis and beginning of circulation of gram-negative flora) in the blood serum of animals. The results in article clearly demonstrate that the level of this marker is increased by the 25 and 35 mmHg intra-abdominal hypertension, and the 12-24 hours duration of intra-abdominal hypertension causes a sharp increase in the concentration in any numbers of intra-abdominal pressure. Based on the data of the study, sCD14 protein can be considered as a possible early «marker presepsin», indicating the beginning of the circulation of gram-negative flora in the blood in condition of intra-abdominal hypertension.

Key words: intra-abdominal hypertension, intra-abdominal pressure, sCD14

Е. М. Тургунов¹, Д. Н. Матюшко¹, А. Злотник², Д. К. Калиева¹, В. В. Трошин¹
ГРАМТЕРІС ФЛОРАНЫҢ ҚАНДА АЙНАЛУЫНА ИНТРААБДОМИНАЛДЫ ГИПЕРТЕНЗИЯНЫҢ ӘСЕРІ
¹Қарағанды мемлекеттік медицина университеті (Қарағанды қаласы, Қазақстан),
²Бен Гурион университеті (Беэр-Шева қаласы, Израиль)

Мақалада зертхананың жануарларына эксперименттік зерттеу өткізу жолымен грамтеріс флораның қанда айналуына интраабдоминалды гипертензияның әсерінің сараптамасы көрсетілген. Әр түрлі дәрежедегі интраабдоминалды гипертензияның жағдайын және ықпал ету мөлшері үлгісін жасап шығарып, жануарлардың қанының сарысуында протеинның sCD14 (қазіргі кезде сепсистың ең алғашқы маркері болып танылған және грамтеріс флораның айналымының басталуы) сандық мөлшеріне ИФС-зерттеу жасалды. Мақалада көрсетілген қорытындылар, аталған маркердің осы деңгейі 25 және 35 мм.сын.бағ. интраабдоминалды гипертензияның кезінде көтерілетінін, 12-24 сағат ұзақ интраабдоминалды гипертензия құрсақішілік қысымның кез келген санында шоғырланудың кенеттен көтерілуіне әкелетінін, жақсы көрсетеді. Зерттеу барысында алынған деректерге жүгіне отырып, интраабдоминалды гипертензия кезінде қанда грамтеріс флора айналымының басталғанын дәлелдейтін ең алғашқы «маркер-пресепсин» sCD14 ақуызы деп санауға болады.

Кілт сөздер: интраабдоминалды гипертензия, интраабдоминалды қысым, sCD14