

## ОЦЕНКА СТЕПЕНИ МЕМБРАНОДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ТКАНЕЙ ПОЧЕК ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Рязанцев В.Е.<sup>1</sup>, Власов А.П.<sup>1</sup>, Трофимов В.А.<sup>1</sup>, Духовнова К.М.<sup>1</sup>, Ларина В.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет, Саранск, e-mail: bobsonj@mail.ru

Хирургические экстренные заболевания сопровождаются нарушением работы целевых органов, приводят к развитию выраженных функционально-метаболических изменений в других системах, в том числе почках как основных органах детоксикации. Цель работы заключалась в выяснении особенностей липидного обмена почечной ткани при urgentных хирургических заболеваниях в эксперименте. Объектами наблюдения служили 3 группы взрослых собак, сформированные по реализуемой модели патологии, и 1 группа наблюдения. Проводилось хирургическое и терапевтическое лечение с последующим забором материала для изучения липидов. В каждой группе анализировали почечные показатели, включая целевые индикаторы острого повреждения почек (креатинин и диурез). По динамике изучаемых компонентов судили о выраженности деструктивных процессов в тканях почек. Отмечено, что, несмотря на различие этиопатогенетических этапов формирования болезней, выявленные изменения липидов обладают однонаправленной динамикой (рост фосфолипидов, эфиров холестерина и снижение свободных жирных кислот, холестерина, глицеролов) и приводят к развитию почечной дисфункции (острого повреждения почек по росту креатинина и снижению диуреза). В результате работы статистически удалось продемонстрировать высокую зависимость изучаемых липидных компонентов и показателей почечной функции. Изменения количественных и качественных показателей липидного обмена рассматриваются как явный мембранодеструктивный процесс тканей почек, сопровождающийся снижением их функции, а в дальнейшем ведут к развитию морфологических изменений в почках. Зарегистрированные в почках нарушения негативно влияют на течение основного заболевания. Проводимая терапия не оказывала выраженного позитивного влияния на состояние почек, что формирует основу для нефропротективной терапии. Таким образом, формирующееся острое повреждение почек на фоне хирургических заболеваний следует считать неблагоприятным осложнением, требующим проведения нефропротективной терапии в максимально короткие сроки от начала хирургического заболевания.

Ключевые слова: острое повреждение почек, панкреатит, кишечная непроходимость, перитонит, липидный обмен, гипоксия.

## ASSESSMENT OF THE DEGREE OF MEMBRANE-DESTRUCTIVE PROCESSES IN KIDNEY AT THE EXPERIMENT SURGICAL DISEASES

Ryazantsev V.E.<sup>1</sup>, Vlasov A.P.<sup>1</sup>, Trofimov V.A.<sup>1</sup>, Dukhovnova K.M.<sup>1</sup>, Larina V.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: bobsonj@mail.ru

Surgical emergency diseases are accompanied by disruption of the target organs, lead to the development of pronounced functional and metabolic changes in other systems, including the kidneys, as the main organs of detoxification. The aim of the work was to clarify the features of lipid metabolism of renal tissue in urgent surgical diseases in an experiment. The objects of observation were 3 groups of adult dogs formed according to the implemented pathology model, and 1 observation group. Surgical and therapeutic treatment was carried out with subsequent collection of material for lipid analysis. Renal parameters, including target indicators of acute kidney injury (creatinine and diuresis), were analyzed in each group. The severity of destructive processes in kidney tissues was judged by the dynamics of the studied components. It is noted that despite the difference in etiopathogenetic stages of disease formation, the identified lipid changes have unidirectional dynamics (growth of phospholipids, cholesterol esters and decrease in free fatty acids, cholesterol, glycerols) and lead to the development of renal dysfunction (acute kidney injury by creatinine growth and decrease in diuresis). As a result of the work, it was statistically possible to demonstrate a high dependence of the studied lipid components and renal function indicators. Changes in quantitative and qualitative indicators of lipid metabolism are considered as an obvious membrane-destructive process of kidney tissues, accompanied by a decrease in their function, and subsequently leads to the development of morphological changes in the kidneys. Registered kidney disorders negatively affect the course of the underlying disease. The therapy did not have a pronounced positive effect on the condition of the kidneys, which forms the basis for nephroprotective therapy. Thus, developing acute kidney injury against the background of surgical diseases should be considered an unfavorable complication requiring nephroprotective therapy as soon as possible from the onset of the surgical disease.

Keywords: acute kidney injury, pancreatitis, intestinal obstruction, peritonitis, lipid metabolism, hypoxia.

## **Введение**

Острый панкреатит, острая кишечная непроходимость, перитонит являются грозными хирургическими заболеваниями, которые приводят к многообразным патологическим изменениям в организме. Развитие при хирургических и терапевтических заболеваниях синдрома эндогенной интоксикации является неизбежным процессом, оказывающим негативное воздействие на функции других органов. Прогрессия ургентных состояний только усиливает негативное воздействие на органы детоксикации, включая почки [1, 2]. Механизм повреждения почечной ткани, в частности повреждение нефронов, опосредован через развитие гипоксии, патологию микроциркуляции, перекисного окисления липидов. Перечисленные процессы в совокупности с другими изменениями формируют начальные стадии патологического ренального континуума [3, 4].

Функциональные, а затем морфологические перестройки в почечной ткани затрудняют выздоровление и положительный прогноз заболевания. При развитии полиорганной дисфункции увеличивается летальность при хирургических заболеваниях. Например, с учетом особенностей течения панкреатита летальность составляет 10–77%, а при перитоните может составлять 20–100%. Необходимо указать на выраженный ограниченный ресурс почечной ткани к регенерации, который в здоровых почках начинается не ранее 4–5-х суток [5]. Таким образом, следует использовать все необходимые инструменты терапии для профилактики развития острого повреждения почек у хирургических больных [6, 7, 8].

**Цель исследования.** Оценить особенности липидного обмена почечной ткани при ургентных хирургических заболеваниях в эксперименте.

## **Материалы и методы исследования**

Объектом экспериментального наблюдения являлись взрослые беспородные собаки. Сформированы 3 экспериментальные группы по 10 особей и группа контроля – 10 собак. Первая группа – реализована модель острого панкреатита по методу В.М. Буянова (1989). Вторая группа – выполнена модель острого перитонита по методу А.П. Власова (1991). Третья группа – осуществлена модель острой кишечной непроходимости по методу А.П. Власова (1998). Во всех группах наблюдения после моделирования заболевания на 1-е и 5-е сутки выполняли ревизию брюшной полости, осуществляли забор биологических тканей и органов (поджелудочной железы, тонкой кишки, брюшины, почек, крови). В ходе эксперимента проведено консервативное лечение – инфузионная (кристаллоидные растворы 50 мл/кг/сут.), антибактериальная (аминогликозиды 16 мг/кг/сут.) терапия. Окончание эксперимента проводилось с применением летальной дозы тиопентала натрия. Все этапы

работы осуществлены в соответствии с этическими требованиями по обращению с экспериментальными животными и одобрены локальным этическим комитетом (протокол № 73 от 03.08.2012 г.). Лабораторный комплекс включал изучение липидного обмена в почках (экстракция, фракционирование; анализ проведен по методу Д.А. Хиггинса (1990)), а также функционального статуса почек.

Статистический анализ выполнен с применением интервальной оценкой медианы, сравнением данных методом Манна–Уитни, корреляция – по методу Спирмена.

### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Во время выполнения хирургической ревизии брюшной полости и забрюшинного пространства оценивали макро- и микроскопическое состояние органов. Макрокартина почек в начале эксперимента не имела отличий от интактных органов. Начиная со вторых суток регистрировалось увеличение почек с отеком капсулы и паренхимы. Микрокартина уже к концу первых суток наблюдения характеризовалась наличием очагов ишемии и венозным стазом в паренхиме. В последующие дни эксперимента выявлены тромбоз капилляров и обструкция канальцев гиалином. Таким образом, микроскопические изменения, регистрируемые с конца первых суток наблюдения, свидетельствуют о формировании основы для развития сначала функциональных, а затем морфологических изменений в почках по мере увеличения длительности и тяжести заболевания.

На фоне развившихся экспериментальных хирургических состояний (панкреатит, кишечная непроходимость, перитонит), с поражением поджелудочной железы, брюшины, тонкой кишки, отмечены изменения в липидном обмене почек. Представлены количественные составляющие липидного обмена – фосфолипиды, свободные жирные кислоты, холестерол и его эфиры, моноацилглицеролы, диацилглицеролы, триацилглицеролы (табл. 1).

После завершения этапов эксперимента и получения результатов лабораторных исследований, в первую очередь, сопоставляли исследуемые параметры при каждой нозологии с группой контроля. Отметим, что доля фосфолипидов в структуре липидов почек была ниже, чем в группе контроля. По объективным причинам (с учетом разницы этиологии, патогенеза, тяжести вызываемых изменений) доли фосфолипидов при экспериментальных заболеваниях различаются, но при этом регистрируется постепенное общее снижение концентрации по мере увеличения времени наблюдения. Оценили разницу медиан группы контроля и на первые сутки ( $\Delta=13,30\%$ ,  $p<0,05$ ), группы контроля и на пятые сутки ( $\Delta=21,20\%$ ,  $p<0,05$ ), отметив, что проводимая терапия не оказывает существенного влияния на данный показатель. Доля свободных жирных кислот как на первые ( $\Delta=59,40\%$ ,  $p<0,05$ ), так и на пятые сутки ( $\Delta=93,01\%$ ,  $p<0,05$ ), была выше, чем в группе контроля.

Аналогичная положительная динамика отмечена для холестерина, концентрация которого возросла к первым ( $\Delta=11,60\%$ ,  $p<0,05$ ) и пятым ( $\Delta=16,05\%$ ,  $p<0,05$ ) суткам наблюдения. Прирост концентрации отмечен для глицеридов (моно-, ди-, три), в среднем она увеличилась в первые сутки на 5,43–22,31%, сохранив незначительный прирост на пятые сутки. Эфиры холестерина постепенно снижались – на первые сутки на 32,40%, на пятые сутки – на 43,57%.

Таблица 1

Количественный анализ липидов при хирургических заболеваниях (Ме, 95% ДИ, %)

Заболевание	Сутки	Суммарные фосфолипиды	Свободные жирные кислоты	Холестерол	Эфиры холестерина	Моноацилглицеролы	Диацилглицеролы	Триацилглицеролы
Контроль		29,14 (28,91; 29,36)	5,401 (5,18; 5,63)	27,491 (27,27; 27,72)	16,791 (16,57; 17,02)	4,291 (4,07; 4,52)	7,808 (7,58; 8,03)	9,083 (8,86; 9,31)
Панкреатит	1	27,00 (26,78; 27,23)	6,764 (6,54; 6,99)	31,161 (30,94; 31,39)	11,201 (10,98; 11,43)	5,114 (4,89; 5,34)	8,078 (7,85; 8,30)	10,681 (10,46; 10,91)
	5	22,03 (21,80; 22,25)	11,149 (10,92; 11,37)	33,144 (32,92; 33,37)	9,115 (8,89; 9,34)	5,429 (5,20; 5,65)	10,13 (9,91; 10,36)	9,005 (8,78; 9,23)
Острая кишечная непроходимость	1	25,70 (25,48; 25,93)	9,001 (8,78; 9,23)	29,851 (29,63; 30,08)	11,54 (11,32; 11,77)	5,15 (4,93; 5,38)	8,091 (7,87; 8,32)	10,665 (10,44; 10,89)
	5	24,68 (24,45; 24,90;)	10,018 (9,79; 10,24)	30,253 (30,03; 30,48)	10,071 (9,85; 10,30)	5,687 (5,46; 5,91)	10,242 (10,02; 10,47)	9,051 (8,83; 9,28)
Гнойный перитонит	1	23,11 (22,88; 23,33)	10,063 (9,84; 10,29)	31,006 (30,78; 31,23)	11,014 (10,79; 11,24)	5,481 (5,26; 5,71)	8,531 (8,31; 8,76)	10,796 (10,57; 11,02)
	5	22,10 (21,97;	10,11 (9,89;	32,312 (32,09;	9,501 (9,28;	5,901 (5,68;	10,925 (10,70;	9,053 (8,83;

		22,42)	10,34)	32,54)	9,73)	6,13)	11,15)	9,28)
--	--	--------	--------	--------	-------	-------	--------	-------

Учитывая небольшую разницу медиан для некоторых критериев липидного обмена, рассчитав границы 95%-ного доверительного интервала, изучили достоверность различий между критериями группы контроля и первых суток, первых и пятых суток эксперимента. Для анализа достоверности различий малых групп применили метод Манна–Уитни, получив доказательства, что выявленные изменения липидного обмена можно считать значимыми. Однако не получено достаточных доказательств информативности для динамики диацилглицеролов ( $p=0,006$ ) на первые сутки эксперимента при панкреатите; диацилглицеролов ( $p=0,006$ ) на первые сутки и триацилглицеролов ( $p=0,027$ ) на пятые сутки при острой кишечной непроходимости; триацилглицеролов ( $p=0,058$ ) и свободных жирных кислот ( $p=0,067$ ) на пятые сутки эксперимента при остром перитоните. Остальные критерии (фосфолипиды, моноацилглицеролы, холестерол и его эфиры) демонстрируют высокую достоверность различий показателей ( $p=0,001$ ) на всех этапах наблюдения.

Таблица 2

Качественный анализ липидов при хирургических заболеваниях (Me, 95% ДИ, %)

Заболевание	Сутки	Сфинго- миелин	Лизо- фосфо- липиды	Фосфа- тидилхо- лин	Фосфа- тидилсе- рин	Фосфа- тидили- нозит	Фосфа- тидил- этанол- амин
Контроль		7,02 (6,79; 7,24)	0,62 (0,39; 0,84)	18,02 (17,79; 18,24)	20,20 (19,89; 20,34)	9,11 (8,90; 9,35)	45,12 (44,89; 45,34)
Панкреа- тит	1	10,50 (10,29; 10,74)	3,11 (2,89; 3,34)	19,45 (19,23; 19,68)	15,80 (15,53; 15,98)	17,14 (16,92; 17,37)	34,03 (33,80; 34,25)
	5	13,20 (12,89; 13,34)	5,70 (5,46; 5,91)	11,80 (11,53; 11,98)	6,55 (6,32; 6,77)	16,90 (16,65; 17,10)	46,02 (45,79; 46,24)
Острая кишечная непрохо- димость	1	9,53 (9,25; 9,70)	3,10 (2,87; 3,32)	19,00 (18,78; 19,23)	15,96 (15,69; 16,14)	17,29 (17,06; 17,51)	35,30 (35,00; 35,45)
	5	13,51 (13,25; 13,77)	5,99 (5,71; 6,27)	11,80 (11,59; 12,01)	5,90 (5,66; 6,14)	15,99 (15,77; 16,21)	46,90 (46,67; 47,13)

		13,70)	6,16)	12,04)	6,11)	16,22)	47,12)
Гнойный перитонит	1-е	10,02 (9,79; 10,24)	3,02 (2,79; 3,24)	19,60 (19,33; 19,78)	16,02 (15,80; 16,25)	17,11 (16,88; 17,33)	34,30 (34,06; 34,51)
	5-е	12,50 (12,23; 12,68)	5,90 (5,66; 6,11)	12,61 (12,41; 12,86)	6,23 (6,01; 6,46)	17,12 (16,91; 17,36)	45,70 (45,43; 45,88)

Особенно сильно различаются показатели группы контроля и критериев на первые сутки, что, вероятнее всего, обусловлено агрессивностью хирургического лечения, а не тяжестью моделированного заболевания. Таким образом, количественный состав липидов почек является информативным критерием, отражающим развитие ренальной дисфункции.

Убедившись в информативности основных количественных показателей липидного обмена, изучили качественный состав липидов. Включили в анализ фосфатидил-холин, -серин, -инозит, -этанолламин, сфингомиелин и лизофосфолипиды. Аналогичными статистическими методами оценили их динамику, используя расчет медиан и границ 95%-ного доверительного интервала, указав значения на первые и пятые сутки эксперимента при панкреатите, острой кишечной непроходимости и перитоните (табл. 2).

Выполнили расчет и обозначили суммарные изменения критериев в начале эксперимента и на 5-е сутки при всех хирургических заболеваниях. Указав границы доверительного интервала, оценивали динамику критерия по сравнению с показателями группы контроля. Отмечены значения липидов с положительной динамикой: сфингомиелин (первые сутки  $\Delta=35,80\%$ , пятые сутки  $\Delta=85,60\%$  при  $p<0,05$ ), лизофосфолипиды (первые сутки  $\Delta=396,70\%$ , пятые сутки  $\Delta=845,00\%$  при  $p<0,05$ ). Остальные критерии не имели постоянного прироста и сопровождалась увеличением критерия на первые сутки и снижением на пятые сутки наблюдения, или отмечен только отрицательный рост: фосфатидил-холин (первые сутки  $\Delta=7,30\%$ , пятые сутки  $\Delta=-33,01\%$  при  $p<0,05$ ), фосфатидил-серин (первые сутки  $\Delta=-21,00\%$ , пятые сутки  $\Delta=-69,05\%$  при  $p<0,05$ ), фосфатидил-инозит (первые сутки  $\Delta=82,01\%$ , пятые сутки  $\Delta=88,07\%$  при  $p<0,05$ ), фосфатидил-этанолламин (первые сутки  $\Delta=-23,10\%$ , пятые сутки  $\Delta=2,40\%$  при  $p<0,05$ ). Несмотря на разный этиопатогенез заболеваний, как и для количественных показателей липидного обмена, отмечаем общую динамику качественных критериев липидного обмена.

Рассчитали достоверность отличий в исследуемых группах при всех заболеваниях и выявили высокую достоверность изменений долей липидов в группах патологий для сфингомиелина, лизофосфолипидов, фосфатидилхолина, фосфатидилсерина на первые

( $p=0,001$ ) и пятые ( $p=0,001$ ) сутки болезни. Недостаточное различие отмечено для фосфатидилинозита на пятые сутки при панкреатите ( $p=0,035$ ) и перитоните ( $p=0,201$ ); для фосфатидилэтаноламина на 5-е сутки при панкреатите ( $p=0,177$ ). Однако качественные критерии липидного обмена являются более информативными показателями деструктивных процессов в почках, чем количественные значения.

Сопоставив динамику всех компонентов (количественных и качественных) липидного обмена, получили представления направленности изменений при нарушении липидного обмена. Стоит обратить внимание на одновекторность происходящих изменений на фоне разных по этиологии хирургических заболеваний. Определено соответствие в росте или снижении концентрации липидов на протяжении всего эксперимента, что указывает на схожесть происходящих реакций, которые вызывают деструктивные процессы в почках.

Следующим этапом исследования являлась констатация изменений клинических критериев острого повреждения почек по KDIGO [9] (креатинина и диуреза) на фоне развития у объекта эксперимента хирургического заболевания (табл. 3).

Таблица 3

Изменение критериев острого повреждения почек (Ме, ед. изм.)

Заболевание	Сутки	Креатинин (ммоль/л)	Диурез (л/сут)
Контроль		0,065	1,670
Панкреатит	1	0,079	1,510
	5	0,086	1,150
Острая кишечная непроходимость	1	0,080	1,513
	5	0,084	1,110
Гнойный перитонит	1	0,070	1,421
	5	0,093	0,850

Полученные результаты свидетельствуют о развитии острого повреждения почек у объектов наблюдения, что проявляется снижением уровня минутного и, соответственно, суточного диуреза и ростом концентрации креатинина. Схожая картина изменений критериев острого повреждения почек отмечена при всех заболеваниях начиная с конца первых суток наблюдения. На пятые сутки концентрация креатинина и диурез не находятся в границах доверительных интервалов показателей группы контроля, что означает развитие функциональных изменений в почках. Высокий уровень корреляции обмена липидов и

функциональных показателей почек указывает на формирование начальных стадий морфологических изменений в нефронах, доказывая развитие мембранодеструктивных процессов в почках, их выраженность находится в тесной взаимосвязи с показателями ренальной функции (табл. 4).

Значения коэффициентов корреляции указывают на максимальную связь ( $r=0,9$  при  $p=0,001$ ) содержания моноацил-глицеролов, сфингомиелина, свободных жирных кислот, лизофосфолипидов, эфиров холестерина, фосфатидилсерина и критериев острого повреждения почек.

Таблица 4

Взаимосвязь липидов и ренальных показателей (коэффициент корреляции, абс. зн.)

Критерий	Креатинин	Диурез
Эфиры холестерина	-0,9	0,8
Фосфатидилсерин	-0,9	0,9
Суммарные фосфолипиды	-0,7	0,8
Фосфатидилхолин	-0,7	0,5
Фосфатидилэтаноламин	-0,1	-0,2
Триацилглицеролы	0,2	-0,2
Диацилглицеролы	0,7	-0,5
Холестерол	0,7	-0,4
Фосфатидилинозит	0,7	-0,5
Моноацил-глицеролы	0,9	-0,8
Сфингомиелин	0,9	-0,9
Свободные жирные кислоты	0,9	-0,9
Лизофосфолипиды	0,9	-0,5

**Выводы.** Результаты комплексной работы не столько доказывают факт развития ренальных нарушений при хирургических заболеваниях, сколько демонстрируют наличие ранних функциональных нарушений в почках, которые формируются уже к концу первых суток заболевания. Несмотря на разный этиопатогенез реализуемых в эксперименте патологий, нарушение обмена количественных и качественных показателей липидов является демонстрацией формирования, в том числе, и морфологических изменений в почках к пятым суткам наблюдения. Дисбаланс липидов отображает мембранодеструктивный характер развивающихся реакций, усугубляя работу почек как основных органов детоксикации. В свою очередь, снижение функционала нефронов ведет к необходимости не только реализации детоксикационной терапии, но и выполнения нефропротективной терапии

в максимально короткий срок от начала хирургического заболевания.

### Список литературы

1. Шано В.П., Гуменюк И.В., Демчук О.В. К вопросу о современной парадигме острого послеоперационного почечного повреждения (обзор литературы) // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2020. Т. 5. № 3. С. 154-160.
2. Гордиенко А.В., Тасыбаев Б.Б., Сотников А.В., Носович Д.В., Чумак Б.А. Изменения липидного обмена в начальные периоды инфаркта миокарда, осложнённого острым повреждением почек, у мужчин молодого и среднего возраста // Здоровье и образование в XXI веке. 2022. № 11. С. 5-12.
3. Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Исаев А.И., Магомедалиев А.М., Алимухамедова Л.Н., Камилова Э.О., Шихахмедов Р.П. Синдромный принцип в ускоренном лечении панкреонекроза (протокол) // Актуальные вопросы хирургии: сборник статей, посвященный 90-летию со дня рождения почетного профессора КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Маркса Израилевича Гульмана. Красноярск: тип. «Версо», 2021. С. 65-84.
4. Бояринов Г.А., Зубеев П.С., Мокров К.В., Военнов О.В. Гемофильтрация у пациентов с тяжелым острым панкреатитом (обзор литературы) // Современные технологии в медицине. 2020. Т. 12. № 1. С. 105-125.
5. Кирпатовский В.И., Соколов М.А., Рабинович Э.З., Сивков А.В. Клеточные и гуморальные механизмы регенерации почки // Экспериментальная и клиническая урология. 2017. № 2. С. 102-111.
6. Шоназаров И.Ш. Вопросы диагностики острого панкреатита (обзор литературы) // World scientific research journal. 2024. Т. 23. № 2. С. 25-30.
7. Холов Х.А., Тешаев О.Р., Бобошарипов Ф.Г., Амонуллаев А.Х., Надирова Ю.И. Острый панкреатит – как нерешённая проблема медицины // Академические исследования в современной науке. 2023. Т. 2. № 8. С. 192-206.
8. Саттаров Ш.Х., Рузибаев С.А. Пути коррекции эндотоксикоза при остром перитоните (обзор литературы) // Достижения науки и образования. 2022. № 1 (81). С. 82-87.
9. Рей С.И., Бердников Г.А., Васина Н.В. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии // Анестезиология и реаниматология. 2020. № 5. С. 63-69.