

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

А. П. Власов, С. Г. Анашкин, Т. И. Власова, С. М. Чибисов, В. А. Шибитов, И. В. Потянова, П. В. Зеленцов

ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева Саранск; ГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва; ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Проведенное лабораторно-клиническое исследование показало, что антигипоксикант ремаксол при остром перитоните способствует восстановлению липидного обмена, благодаря чему мембранодестабилизирующие явления существенно уменьшались. Это приводило к быстрому купированию воспалительного процесса в брюшной полости, с одной стороны, и уменьшению выраженности эндогенной интоксикации — с другой. Указанное благотворное действие способствовало уменьшению токсического поражения миокарда и восстановлению функционального состояния эритроцитов. Показано, что в основе липидрегулирующего эффекта ремаксола лежит способность корректировать интенсивность свободнорадикальных процессов липоперекисления и уменьшать активность фосфолипазы А₂.

Ключевые слова: перитонит, ремаксол, миокард, эритроциты, эндогенная интоксикация

METABOLIC THERAPY OF POSTPERITONEAL INTOXICATION (ИЗМЕНИТЬ АВТОРОВ)

Vlasov A.P., Anashkin S.G., Vlasova T.I., Chibisov S.M., Shibitov V.A., Potyanova I.V., Zelentsov P.V.

N.P.Ogarev Mordovian State University, Saransk; Russian University of People's Friendship, Moscow City Clinical Hospital No 15, Saransk; I.M.Sechenov First Moscow Medical University

This clinico-laboratory study showed that antihypoxant remaxol promoted normalization of lipid metabolism in acute peritonitis and significantly reduced membrane-destabilizing events. This resulted in rapid elimination of the inflammatory process in the abdominal cavity and lowering of the intensity of endogenous intoxication. This beneficial effect decreased the severity of myocardial lesions and resulted in the normalization of erythrocyte function. It is concluded that the regulatory action of remaxol on lipid metabolism is due to its ability to control free radicals in lipid peroxidation and reduce phospholipase A₂ activity.

Key words: peritonitis, remaxol, myocardium, erythrocytes, endogenous intoxication

Одним из грозных осложнений острого холецистита является билиарный перитонит [1]. Для развития и исхода критического состояния при перитоните большое значение имеет синдром эндогенной интоксикации, который является основополагающим фактором развития полисистемной недостаточности, определяющей исход заболевания [2—4]. К важнейшим патогенетическим агентам относятся и оксидативный стресс [5]. Одной из наиболее уязвимых для действия повреждающих факторов при эндотоксикозе является сердечно-сосудистая система, патология которой, например острая сердечная недостаточность и фатальные нарушения ритма, становится ведущей причиной смерти больных [6, 7]. Актуальность проблемы коррекции эндотоксикоза при остром перитоните определяет практический интерес к изучению возможностей применения нового сукцинатсодержащего антиоксиданта и антигипоксанта ремаксола.

Материал и методы

В основу работы положены материалы 45 клинических наблюдений. Больные острым перитонитом билиарного генеза были разделены на 2 группы: в 1-й группе (сравнения) у 25 больных в послеоперационном периоде проводили традиционную терапию, во 2-й (основная группа) 20 больных наряду с традиционной терапией получали ежедневные внутривенные капельные введения ремаксола в объеме 400 мл. Включенные в исследование больные были отобраны методом сплошной

выборки. При поступлении больных в клинику была произведена экстренная операция, при которой диагностированы деструктивные формы острого холецистита, сопровождающиеся билиарным перитонитом. Выполнялись холецистэктомия, санация и дренирование брюшной полости. Для изучения параметров гомеостаза в день поступления у больных в 1, 2, 4 и 6-е сутки после операции производили забор венозной крови. Изучали показатели эндотоксикоза, производили экстракцию липидов из плазмы и эритроцитов и их фракционный анализ, оценивали активность фосфолипазы А₂, супероксиддисмутазы, каталазы, содержание продуктов липоперекисления, исследовали функциональную активность эритроцитов и электрофизиологические показатели миокарда. Исследования проводили на основе информированного согласия больного в соответствии с Международными этическими требованиями ВОЗ (правила GCP — Good Clinical Practice), предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Для получения данных, которые приняты за условную физиологическую норму, проводили исследования у 15 здоровых добровольцев обоего пола. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (*t*), корреляционную связь оценивали по критерию *r*.

Результаты и обсуждение

Клиническими исследованиями установлено, что при поступлении в хирургическую клинику у больных

обнаруживалась выраженная эндогенная интоксикация. Это подтверждалось увеличением количества среднемолекулярных пептидов более чем в 2 раза ($p < 0,05$), снижением общей и эффективной концентрации альбумина соответственно на 16,8 и 41,4% ($p < 0,05$), уменьшением резерва связывания альбумина на 29,6% ($p < 0,05$) и повышением индекса токсичности плазмы более чем в 5 раз ($p < 0,05$). Изменялась интенсивность свободнорадикальных процессов липоперекисления в плазме крови и эритроцитах: уровень молекулярных продуктов перекисного окисления липидов повышался в 2—2,5 раза ($p < 0,05$), активность фосфолипазы A_2 — в 2,7—4,2 раза ($p < 0,05$). Активность каталазы в плазме крови повышалась в 1,5 раза ($p < 0,05$), а в эритроцитах снижалась на 21,5% ($p < 0,05$). Зарегистрированы значительные модификации липидного состава плазмы крови и эритроцитов. Отмечено уменьшение содержания суммарных фосфолипидов, холестерина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и увеличение моноацилглицеролов, свободных жирных кислот, триацилглицеролов, эфиров холестерина, лизофосфолипидов, сфингомиелина и фосфатидилсерина. Менялась функциональная способность эритроцитов: индекс деформальности снижался на 20,1% ($p < 0,05$), а неспецифическая проницаемость увеличивалась на 29,1% ($p < 0,05$). У больных обнаруживались нарушения кровоснабжения миокарда и ритма сердечной деятельности, а также метаболические нарушения. Отмечено увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 51,5% ($p < 0,05$). Выявлено достоверное уменьшение амплитуды зубца P на 21,2%, зубца R — на 22,6%, зубца T — на 67,4% при увеличении амплитуды зубца S на 25,3% ($p < 0,05$).

В раннем послеоперационном периоде на фоне традиционной терапии у больных 1-й группы (группа сравнения) в первые 2 сут после операции количество отделяемого из брюшной полости по дренажам было значительным, поэтому дренажи у большинства больных удалены на 3—4-е сутки наблюдения. Температурная реакция отмечена в течение $5,12 \pm 0,35$ дня после операции. Функция кишечника в основном восстанавливалась на 3—4-е сутки после операции, для чего в ряде случаев потребовалась его стимуляция. Средний койко-день в этой группе составил $16,63 \pm 0,59$.

Изучение электрической активности миокарда у больных контрольной группы показало, что наиболее выраженные изменения регистрировались через сутки после операции. Наблюдалось увеличение ЧСС на 63,6% ($p < 0,05$); снижение продолжительности интервала QRS на 33,3% ($p < 0,05$). Выявлено уменьшение амплитуды зубцов. На 2-е и 4-е сутки наблюдения выявленные изменения электрофизиологических показателей миокарда сохранялись (рис. 1).

В раннем послеоперационном периоде у больных группы сравнения выявляли повышение автоматизма сердечной мышцы и нарушения преимущественно метаболического характера. В ряде случаев в 1-е сутки регистрировался патологический зубец Q как признак реактивного повреждения миокарда, чаще передней и боковой стенок левого желудочка (I, aVL, II). Отмечено значительное усиление эктопической активности миокарда: у 68% пациентов в 1-е сутки зафиксированы нарушения ритма, в основном частые желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, в том числе в варианте би- и тригеминии.

При проведении традиционной терапии эндотоксикоз сохранялся на всем протяжении послеоперационного периода. Существенное уменьшение количества токсичных продуктов в плазме крови отмечено только на 4-е сутки. Индекс токсичности плазмы был выше нормального значения на 264,7—496,3% ($p < 0,05$) на всех этапах динамического наблюдения.

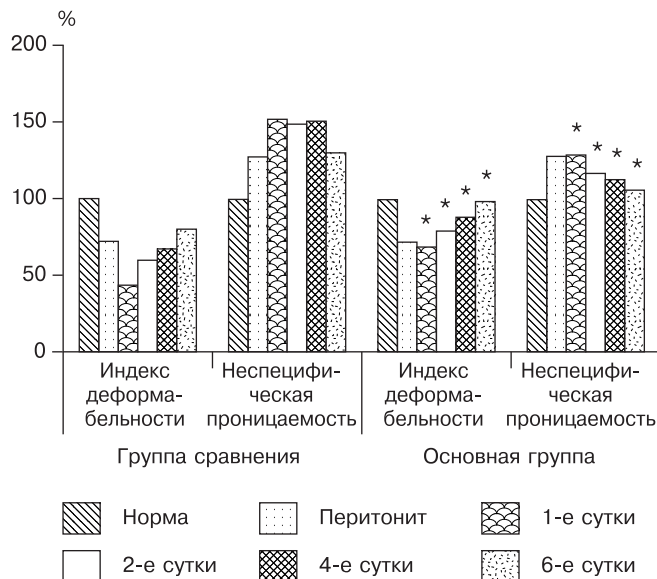


Рис. 1. Изменения амплитуды основных зубцов на ЭКГ у больных острым перитонитом билиарного происхождения на фоне базисной терапии.

* достоверные ($p < 0,05$) различия с показателями в норме.

Установлено, что уровень молекулярных продуктов свободнорадикальных процессов окисления липидов в плазме крови и эритроцитах был достоверно повышен на всем протяжении послеоперационного периода на 28,7—143,4%, а активность фосфолипазы A_2 в плазме крови — в 1,4—6,7 раза. В плазме крови активность каталазы была повышена в 1,3—1,5 раза ($p < 0,05$), а в эритроцитах — в первые 2 сут после операции этот показатель был снижен соответственно на 13,9 и 10,3% ($p < 0,05$).

Традиционная терапия перитонита билиарного происхождения корригировала патологические видоизменения липидного состава плазмы крови и эритроцитов только с 4-х суток. Количество суммарных фосфолипидов было уменьшено на 10,2—27,5% ($p < 0,05$). Содержание свободных жирных кислот в плазме крови и эритроцитах было достоверно выше нормы на 10,7—87,3%. Содержание лизофосфолипидов в плазме крови было повышено более чем в 4 раза, а в эритроцитах — более чем в 6,3 раза ($p < 0,05$).

В первые 2 сут традиционной терапии морфофункциональные нарушения эритроцитов прогрессировали. С 4-х суток наблюдения отмечена тенденция к восстановлению их функции, но и на конечном этапе (6-е сутки после операции) индекс деформальности был ниже нормы на 20,7%, а неспецифическая проницаемость — выше на 30,9% ($p < 0,05$).

Фактические данные удостоверяют тот факт, что у больных острым перитонитом билиарного происхождения развивается эндотоксикоз, который обуславливает токсическое поражение миокарда, проявляющееся нарушением кровоснабжения миокарда и ритма сердечной деятельности. Это подтверждается прежде всего установленной корреляционной зависимостью между этими процессами ($r = 0,624—0,992$).

В то же время выраженность эндогенной интоксикации определялась нарушениями перекисного окисления липидов и модификациями фракционного состава липидов в плазме крови и эритроцитах, о чем свидетельствовали установленные корреляционные связи ($r = 0,548—0,981$).

Следовательно, полученные клиничко-лабораторные данные свидетельствуют о необходимости подключения в традиционный комплекс лечебных мероприятий у больных острым перитонитом билиарного происхож-

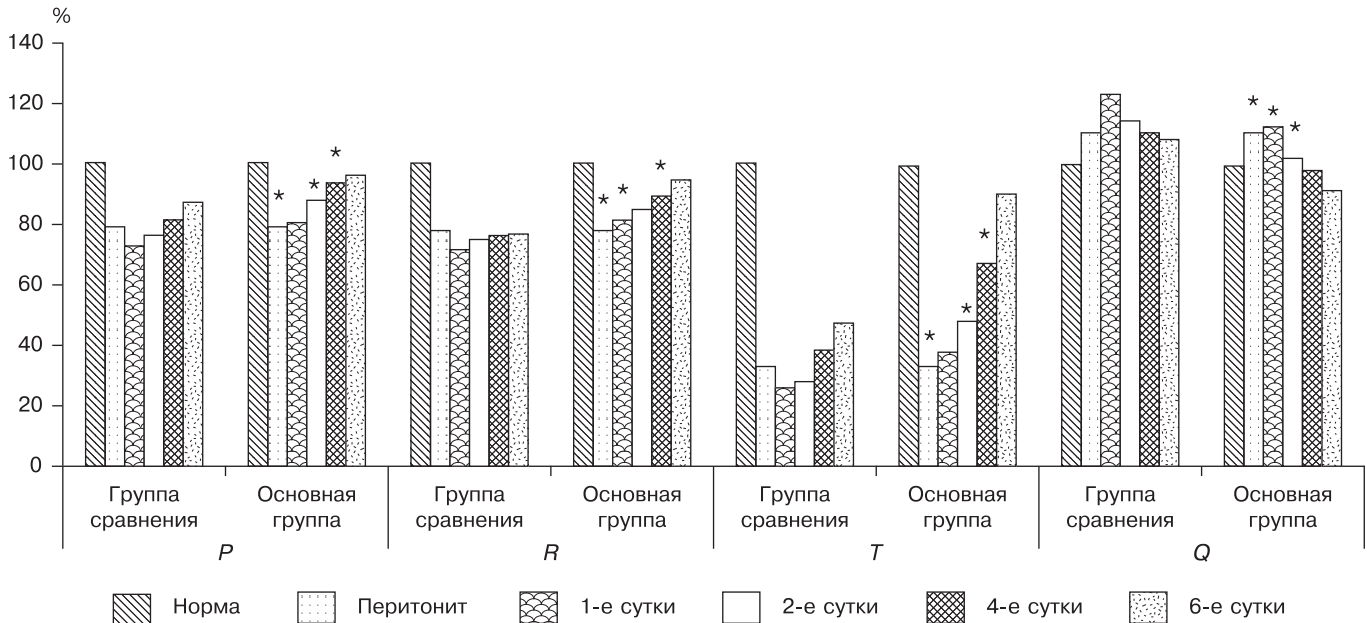


Рис. 2. Показатели электрической активности миокарда у больных острым перитонитом на фоне терапии ремаксолом. Здесь и на рис. 3 и 4: * — достоверные ($p < 0,05$) различия показателей в группах.

дения компонента, который мог бы в кратчайшие сроки подавлять выявленные патологические трансформации гомеостаза.

Во 2-й (основной) группе больные в послеоперационном периоде, кроме традиционной терапии, получали ремаксол. Применение препарата позволило достоверно уменьшить количество отделяемого из брюшной полости по дренажам по сравнению с таковым в группе сравнения на 29,35—75,44%. Длительность температурной реакции уменьшалась до $3,37 \pm 0,19$ дня, что было на 38,79% меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Отмечено более раннее самостоятельное восстановление функции кишечника. Количество лейкоцитов в общем анализе крови у больных основной группы по сравнению с показателем в группе сравнения было меньше на 21,24% ($p < 0,05$), СОЭ — на 26,03% ($p < 0,05$). В основной группе больных средний койко-день составил $13,40 \pm 0,52$ и был достоверно на 19,44% меньше, чем в группе сравнения.

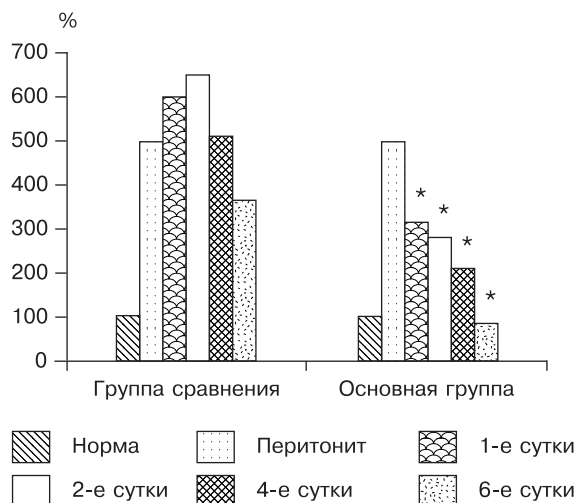


Рис. 3. Влияние ремаксолом на индекс токсичности у больных острым перитонитом.

Установлено, что использование ремаксолом способствовало восстановлению биоэлектрической активности миокарда. Через сутки после операции интервал RR был достоверно на 19,2% больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Через 6 сут после операции продолжительность всех анализируемых интервалов на ЭКГ, а также амплитуда зубцов P, R, S и Q достигали нормальных значений, а амплитуда зубца T была больше таковой в группе сравнения на 90,4% ($p < 0,05$) (рис. 2).

Отмечено уменьшение количества экстрасистолических нарушений ритма сердца. Единичные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы регистрировались через сутки после операции у 24% больных, а на 6-е сутки — у 8%. Нарушения проводимости и патологические зубцы Q, а также комплексы QS отсутствовали. Количество эпизодов депрессии сегмента ST через сут-

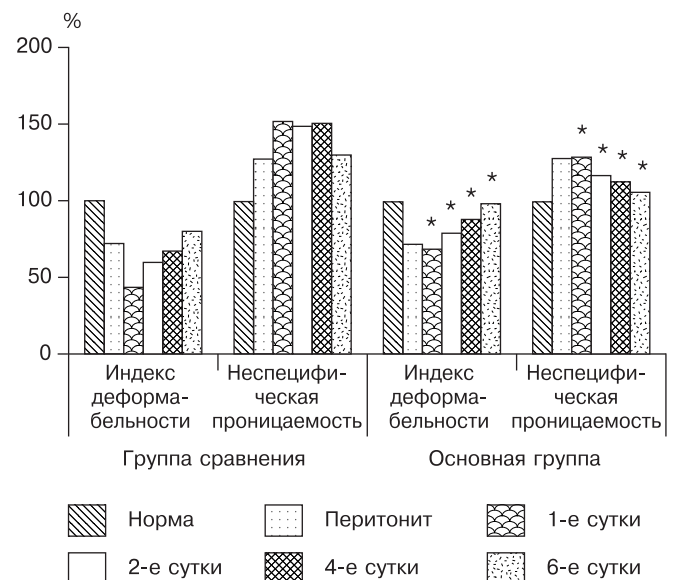


Рис. 4. Влияние ремаксолом на показатели функциональной активности эритроцитов у больных острым перитонитом билиарного происхождения.

ки после операции уменьшилось на 68%, на 6-е сутки ишемические эпизоды не регистрировались.

На фоне применения антигипоксанта выраженность эндогенной интоксикации уменьшалась уже с 1-х суток лечения (рис. 3).

Включение ремаксолола в комплекс лечебных мероприятий позволило нормализовать интенсивность перекисного окисления в плазме крови. Содержание молекулярных продуктов свободнорадикальных процессов окисления липидов достигало нормального уровня на 6-е сутки динамического наблюдения, а по сравнению с показателями в группе сравнения уровень диеновых и триеновых конъюгатов был ниже на 26,8—42,5% ($p < 0,05$), активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК) — на 14,0—21,8% ($p < 0,05$).

Содержание ТБК-реагирующих продуктов в эритроцитах было ниже на 17,0—37,6%, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Активность фосфолипазы A_2 была в 1,5 раза ниже таковой в 1-й группе (сравнения) в плазме крови и эритроцитах ($p < 0,05$). В плазме крови активность каталазы по сравнению с показателями в группе сравнения была достоверно на 11,2—20,6% ниже, а в эритроцитах — на 11,7—23,5% выше на всех этапах наблюдения ($p < 0,05$).

Снижение интенсивности перекисного окисления липидов приводило к стабилизации фракционного состава липидов. Количество суммарных фосфолипидов в плазме крови по отношению группы сравнения было больше на 26,1—33,4% ($p < 0,05$), а в эритроцитах — на 7,2—10,4% ($p < 0,05$). Уровень свободных жирных кислот в плазме крови и эритроцитах на всех этапах динамического наблюдения был на 10,6—61,3% ниже аналогичных показателей в группе сравнения ($p < 0,05$). В этой группе не отмечено первоначально повышения, а в последующем — резкого снижения уровня моноацилглицеролов, как в группе сравнения. Нами не отмечено и резкого увеличения триацилглицеролов. Содержание эфиров холестерина в эритроцитах относительно группы сравнения было ниже на 9,4—14,1% ($p < 0,05$) на всех этапах динамического наблюдения.

При исследовании фракционного состава фосфолипидов в плазме крови и эритроцитах оказалось, что под

влиянием ремаксолола уже с 1-х суток наблюдения отмечена четкая тенденция к нормализации изучаемых показателей.

Использование такого рода терапии позволило на 6-е сутки послеоперационного периода полностью восстановить функциональную активность эритроцитов. В то же время индекс деформальности эритроцитов в основной группе был на 23,9—66,6% выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), а неспецифическая проницаемость эритроцитов — на 16,0—25,9% ниже ($p < 0,05$) на всем протяжении динамического наблюдения (рис. 4).

В основной группе больных выявлена достоверная корреляционная связь между изменениями электрофизиологических показателей миокарда на фоне терапии ремаксололом, показателями эндогенной интоксикации и липидного метаболизма ($r = 0,611—0,983$), что также является доказательством важности липидрегулирующего эффекта препарата.

Заключение

Проведенное клинико-лабораторное исследование показало, что сукцинатсодержащий антиоксидант и антигипоксант ремаксолол при остром перитоните билиарного происхождения дает ряд положительных фармакологических эффектов. Безусловно, важнейшим из них является способность препарата восстанавливать липидный обмен, благодаря чему мембранодестабилизирующие явления существенно уменьшались, что способствовало быстрому купированию воспалительного процесса в брюшной полости, с одной стороны, и уменьшению выраженности эндогенной интоксикации — с другой. Указанное благотворное действие уменьшило токсическое поражение миокарда, что проявлялось в улучшении показателей биоэлектрической активности сердца (ни в одном из наблюдений в основной группе не было зарегистрировано патологических зубцов Q или комплекса QS) и восстановлении функционального состояния эритроцитов. Показано, что в основе липидрегулирующего эффекта ремаксолола лежит способность корректировать не только интенсивность свободнорадикальных процессов липопереокисления, но и уменьшать активность фосфолипазы A_2 .

Сведения об авторах:

Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск

Кафедра факультетской хирургии

Власов Алексей Петрович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой; var.61@yandex.ru

Анакин Сергей Геннадьевич — канд. мед. наук, доцент, соискатель кафедры.

Потянова Ирина Владимировна — канд. мед. наук, соискатель каф., врач-терапевт

Зеленцов Павел Викторович — очный аспирант кафедры.

Городская поликлиника № 15, Саранск

Власова Татьяна Ивановна — канд. мед. наук, врач-терапевт.

Российский университет дружбы народов, Москва

Чибисов Сергей Михайлович — д-р мед. наук, проф. каф. патологической физиологии.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Шибитов Вячеслав Александрович — канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукош М. В., Власов А. П. Острый холецистит. М.; 2009.
2. Карякина Е. В., Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). *Клин. лаб. диагн.* 2004; 3: 3—8.
3. Костюченко А. Л., Филин В. И. Неотложная панкреатология. СПб; 2000.
4. Яковлев М. Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. *Успехи соврем. биол.* 2003; 123 (1): 55.
5. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии / Власов А. П., Крылов В. Г., Тарасова Т. В. и др. М.: 2008.
6. Еремин П. А. Уменьшение токсического повреждения миокарда при лечении синдрома эндогенной интоксикации. *Вестн. интенсив. тер.* 2005; 6: С. 30—32.
7. Ершов А. В. Патогенетические факторы развития сердечно-сосудистой недостаточности при панкреонекрозе. Омск; 2007.

Поступила 15.09.11