

УДК 616.36-008.8-005.2-085

**ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭНДОГЕННОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРОМ ОБТУРАЦИОННОМ ХОЛЕСТАЗЕ**

А.Н. Беляев, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой, **А.А. Юдин**, врач-хирург,
С.А. Беляев, к. м. н., доцент, **С.В. Костин**, клинический ординатор, **С.И. Хвастунов**, кафедра общей хирургии
и анестезиологии им. Н.И. Атясова, ГОУ ВПО «Мордовский госуниверситет имени Н.П. Огарева»,
Мордовская республиканская клиническая больница, г. Саранск

Обтурационная желтуха вызывает выраженный цитолиз в печени, развитие печеночной недостаточности. Одним из компонентов лечения является применение лекарственных средств, обладающих гепатопротекторными и дезинтоксикационными свойствами. Проведена экспериментальная работа по оценке эффективности применения мексидола в лечении печеночной недостаточности холестатического генеза.

The obturative jaundice causes well-defined cytolysis in liver and development of hepatic failure. One of the treatment compounds is hepatoprotective and disintoxicative medicine application. The experimental investigation has been conducted concerning the evaluation of Mexidol efficiency in treatment of hepatic failure of cholestatic genesis.

Введение. У больных с обтурационной желтухой наиболее опасным и частым осложнением в послеоперационном периоде является печеночная недостаточность (Дрожжи-лов М.А., 1998). Улучшение функции печени достигается применением лекарственных средств, направленных на восстановление функции гепатоцитов, стабилизацию клеточных мембран, восстановление внутриорганной гемодинамики и усиление регенераторной способности печени. (Распутин П.Г.; Инчина В.И., 2000). С перечисленных выше позиций представляется интересным изучение возможности применения мексидола

для коррекции эндогенной интоксикации при внепеченочном холестазае.

Материалы и методы. Выполнены эксперименты на 48 беспородных собаках массой от 12 до 32 кг под внутривенным тиопентал-натриевым (0,045–0,050 г/кг массы) наркозом. Механическая желтуха моделировалась путем наложения петли-удавки на общий желчный проток (Беляев А.Н. с соавт., 2003). С декомпрессионной целью удаление петли-удавки и лечение животных осуществляли на третьи сутки от начала холестаза. Экспериментальных животных

наблюдали в течение 10 дней. Для проведения биохимических исследований кровь забирали ежедневно. Выведение животных из эксперимента осуществлялось путём струйного внутривенного введения большой дозы тиопентала натрия.

В зависимости от характера проведённого лечения и состава инфузионных сред животные были распределены на 2 серии. В 1-ой серии экспериментов (10 собак) внутривенно вводили изотонический раствор хлорида натрия в объёме 20 мл/кг. Во 2-ой серии (10 собак) внутривенно вводили мексидол (6,45 мг/кг; LD₅₀=3%). Вводимый препарат растворялся в 0,9% растворе натрия хлорида, при этом способ его введения и общий объём вводимых сред (20 мл/кг) был сопоставим с предыдущей серией.

В процессе экспериментов определяли активность аспартаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) в плазме крови (Колб В.Г., Камышников В.С., 1982). Содержание общего билирубина и его фракций изучали по общепринятой методике Йендрашика–Клеггорна–Грофа (Карпищенко А. И., 1999). Уровень мочевины в плазме определяли диацетилмонооксимным методом (Колб В.Г., Камышников В.С., 1982) по набору реактивов «ЭКОлаб–мочевина». Концентрацию креатинина плазмы определяли по цветной реакции Яффе (метод Поппера) (Колб В.Г., Камышников В.С., 1982; Карпищенко А.И., 1999). Концентрацию молекулы средней массы изучали по методике М.Я. Малаховой (1999). Определяли количество лейкоцитов (в камере Горяева), с вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). Гистологическое исследование печени проводили методом световой микроскопии при увеличении $\times 250$, $\times 400$.

Результаты. При обструкции желчных путей уже на 3 сутки произошло достоверное повышение уровня билирубина с $7,36 \pm 0,68$ до $289,50 \pm 24,74$ мкмоль/л (в 40,7 раза больше исходного значения, $p < 0,001$), за счёт прямой фракции до $242,33 \pm 5,49$ мкмоль/л ($p < 0,001$). В последующем прослеживалась тенденция к увеличению билирубинемии, и на 10-е сутки общий билирубин составил $346,67 \pm 8,27$ мкмоль/л. Значительно возрастала трансаминазная активность венозной крови. Так, АсАТ повышалась до $2,18 \pm 0,13$ мкмоль/мл*ч (в 10,9 раз больше исходного значения), АлАТ – до $4,19 \pm 0,2$ мкмоль/мл*ч (в 23,3 раза больше исходного), что свидетельствовало о процессе цитолиза гепатоцитов. В дальнейшем уровень трансаминаз увеличивался и к 10-ым суткам величина АсАТ достигла $2,23 \pm 0,18$ мкмоль/мл*ч, АлАТ – $4,8 \pm 0,18$ мкмоль/мл*ч ($p < 0,001$).

Концентрация МДА плазмы крови резко повышалась с первых суток развивающегося холестаза, что свидетельствовало об интенсификации процессов перекисного окисления липидов после лигирования холедоха. Содержание МДА на 3-, 7- и 10-е сутки эксперимента увеличивалось соответственно в 4,2; 7,4 и 12,3 раза.

Исследование уровня антиоксидантного фермента – каталазы – выявило прогрессивное снижение её активности на протяжении всего эксперимента, составляя на 3-, 7- и 15-е сутки 60,64, 55,03 ($p < 0,01$) и 40,15% ($p < 0,001$) от исходных данных.

Изучение содержания МСМ ($\lambda = 254$ нм) на фоне обструк-

ции билиарного тракта выявило его достоверное увеличение на 3-, 7- и 10-е сутки в 2,4; 4,3 и 7,1 раза относительно исходных значений.

Морфологическая картина печени на 10-е сутки холестаза характеризовалась нарушениями в виде зернистой и гидропической дистрофии, выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией периваскулярных пространств и проекций печеночных триад. Преобладали начальные явления перипортального фиброза с инфильтрацией полиморфными клетками портальных трактов.

Восстановление пассажа желчи и инфузии изотонического раствора хлорида натрия приводило к уменьшению трансаминазной активности крови. Уровень АсАТ и АлАТ с момента лечения снижались с $2,32 \pm 0,12$ до $0,74 \pm 0,13$ и $4,05 \pm 0,29$ до $1,35 \pm 0,07$ мкмоль/мл*ч ($p < 0,01$), оставаясь на достаточно высоком уровне (в 3,1 и 3 раза) относительно исходного состояния.

Проводимая инфузионная терапия также не приводила к полному восстановлению уровня общего билирубина, который уменьшился с $292,50 \pm 24,74$ до $81,25 \pm 29,65$ мкмоль/л ($p < 0,05$). В данной серии экспериментов отмечалась тенденция к снижению концентрации мочевины (с $6,70 \pm 0,22$ ($p < 0,001$) до $5,77 \pm 0,47$ ммоль/л, $p > 0,05$) и креатинина (с $0,149 \pm 0,009$ до $0,092 \pm 0,005$ ммоль/л).

Содержание МСМ в венозной крови уменьшалось на фоне проводимого лечения с $23,13 \pm 1,64$ до $15,43 \pm 1,53$.

Через 4 суток после инфузионной терапии мексидолом общий билирубин снизился с $301,42 \pm 3,88$ до $10,01 \pm 0,33$ мкмоль/л, прямая фракция уменьшилась с $251,15 \pm 8,41$ мкмоль/л до $8,57 \pm 0,08$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Активность АсАТ снижалась до $0,30 \pm 0,05$, АлАТ – до $0,45 \pm 0,16$ мкмоль/мл*ч ($p > 0,05$). Уровни мочевины и креатинина понижались с $7,28 \pm 0,55$ ммоль/л до $5,05 \pm 0,45$ ммоль/л (на 15,8% выше исходного уровня, $p > 0,05$) и с $0,172 \pm 0,024$ ммоль/л до $0,089 \pm 0,01$ ммоль/л (на 61,8% выше исходной величины, $p < 0,01$).

Количество лейкоцитов в периферической крови, составляющее с начала лечения $13,77 \pm 1,41 \cdot 10^9$ /л, на фоне внутривенного введения мексидола снижалось к концу эксперимента до $6,76 \pm 1,22 \cdot 10^9$ /л. После внутривенного введения мексидола происходило снижение ЛИИ с $1,79 \pm 0,22$ ($p < 0,001$) до $1,07 \pm 0,17$ ($p > 0,05$; $p < 0,01$) и к концу эксперимента превышало исходные данные всего на 10,0%. Содержание МДА прогрессивно снижалось на протяжении всего лечения с $16,81 \pm 0,87$ до $7,98 \pm 0,52$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

Активность каталазы на фоне проводимого лечения увеличивалась, составляя на 7-е сутки относительно исходного уровня 106,9% ($p > 0,05$). Концентрация МСМ ($\lambda = 254$ нм) снижалась с $43,85 \pm 2,15$ до $31,22 \pm 1,55$ (на 76% выше исходного; $p < 0,001$).

При гистологическом исследовании печени животных встречались гепатоциты в состоянии зернистой паренхиматозной белковой дистрофии и несколько реже – гиалиново-капельной дистрофии. Отложение пигмента было в

единичных случаях, междольковые желчные протоки были узкими.

Заключение. Развитие механической желтухи в эксперименте сопровождается прогрессирующим нарастанием содержания естественных метаболитов и среднемолекулярных пептидов, достигающих максимальных значений к 3-им суткам обтурации и приводящих к нарушению морфологической структуры печени и почек. Декомпрессия желчевыводящих путей и инфузионная терапия изотоническим раствором хлорида натрия не способствует значимому снижению уровня эндогенной интоксикации.

Инфузии мексидола при внепеченочном холестазе приводят к существенной нормализации функциональной активности печени, что проявляется снижением общего билирубина и трансаминаз. Препарат обладает дезинтокси-

кационным эффектом и способствует уменьшению уровня молекул средней массы, лейкоцитарного индекса интоксикации, мочевины и креатинина. Детоксикационный эффект сопровождается улучшением морфологии печени.



ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А.Н., Беляев С.А., Тумайкин В.П., Лапшин А.Е., Сапарин Д.Ю. Влияние внутрипортального введения озонированного физиологического раствора на систему гемостаза при механической желтухе // *Анналы хирургической гепатологии*. 2003. – Т. 8. – № 2. – С. 264-265.
2. Дрожжилов М.А. Ранняя диагностика острой печеночной недостаточности у больных механической желтухой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 1998. – 16 с.
3. Инчина В.И. Гепатопротекторное действие мексидола и α -токоферола при курсовом введении циклофосфана / В.И.Инчина // *Современные методы диагностики и лечения в медицине*, 2000. – С. 145-146.
4. Распутин П.Г. Применение эмульсий перфторорганических соединений в резекционной хирургии печени: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.27; 14.00.16 / Распутин Павел Геннадьевич. – Пермь, 2000. – 35 с.