

УДК 618.2:[612.111.151.4+612.123:543.87]-074(045)

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

О.В. ЛОГИНОВА, С.Б. КЕЛЕЙНИКОВ, Е.А. КАЛЯКИНА,
Т.И. ГРИГОРЬЕВА, А.Г. ЗАХАРКИН, И.В. МЕРКУШКИНА,
О.В. МАЙДОКИНА, Е.А. ТЮРИНА

Изучению синдрома эндогенной интоксикации, его патогенезу, диагностике и эффективным методам лечения уделяется все большее внимание [6]. Это обусловлено распространенностью эндотоксикоза, включением его в патогенез различных заболеваний, что ведет к нарушениям гомеостаза той или иной интенсивности во всех органах и тканях организма [3, 6]. Известно, что одним из негативных проявлений эндогенной интоксикации являются мембранодестабилизирующие явления [1], при крайней степени выраженности которых (деструкция биомембраны) появляется новый «источник» токсичных субстанций, происходит замыкание порочного круга [2, 4]. С целью коррекции эндотоксикоза предпринимаются различные попытки по предупреждению прогрессирования мембранодеструктивных процессов путем стабилизации липидной матрицы биологической мембраны [2, 5]. С этой целью нами оценено действие антиоксиданта (на примере этоксидола) и низкоинтенсивного лазерного излучения.

Материалы и методы. В основу работы положены экспериментальные исследования на беспородных половозрелых собаках, которым с целью воспроизведения синдрома эндогенной интоксикации моделировали перитонит. В контрольные сроки (1, 3, 5 сутки) производили забор крови, биопсию ткани миокарда. В послеоперационном периоде проводили инфузионную и антибактериальную терапию. В первой группе (контроль) оценивали морфо-функциональное состояние сердца, эритроцитов и тромбоцитов. Во второй (опытной) группе аналогичные исследования выполняли на фоне лечения этоксидолом (10 мг/кг) и лазеротерапии (внутрисосудистое облучение крови гелиево-неоновым лазерным лучом дозой 0,1 Дж/см²).

Результаты. У животных уже в раннем послеоперационном периоде происходит развитие синдрома эндогенной интоксикации с дальнейшим токсическим поражением тканевых структур миокарда и форменных элементов крови (эритроцитов и тромбоцитов). На фоне существенного увеличения содержания гидрофильных и гидрофобных токсинов в плазме крови отмечалось заметное нарушение электрофизиологических параметров сердечной мышцы, что проявлялось патологическими изменениями показателей ЭКГ на протяжении всего периода наблюдения в виде снижения продолжительности интервалов PQ, QT и RR и достоверного уменьшения вольтажа зубцов R, S, T и Q при повышении ЧСС на 22,3 % (p<0,05). Изучение функциональной активности эритроцитов и тромбоцитов при эндотоксикозе показало выраженные модификации морфо-функционального статуса эритроцитов и тромбоцитов, что зафиксировано в виде уменьшения деформальности, увеличения жесткости и неспецифической проницаемости мембран эритроцитов, в росте агрегационной активности тромбоцитов. Эти изменения функциональных параметров регистрировались уже с первых суток развития эндотоксикоза. Дисфункция форменных элементов крови, неизбежно отражаясь на микроциркуляции и трофике тканей, является одним из патогенетических механизмов поражения миокарда при синдроме эндогенной интоксикации.

На фоне применения комбинированной терапии (этоксидол + внутрисосудистое лазерное облучение крови) интервалы PQ и QT достоверно превосходили контрольные показатели на 22,4 – 39,7 и 11,8 – 33,3 % (p<0,05) соответственно. Показатель ЧСС был ниже контрольного на 11,5 – 16,1 % (p<0,05). Вольтаж зубцов S, T и Q превышал контроль на 13,4 – 18,9, 7,4 – 75,6 и 11,4 – 43,4 % (p<0,05) соответственно (рис. 1).

Развитие дисфункции миокарда и форменных элементов крови при эндогенной интоксикации сопровождалось активизацией процессов свободно-радикального окисления, что проявлялось увеличением количества первичных и вторичных продуктов липоперекисления; повышением ферментативной активности фосфолипазы A₂, а также депрессией собственной антиоксидантной системы исследуемых тканей. Указанные изменения обуславливали существенные дислипидные явления, как в ткани миокарда, так и в форменных элементах крови, которые были

зарегистрированы в виде нарушений липидного состава биомембран кардиомиоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и коррелировали с нарушением функциональных показателей.

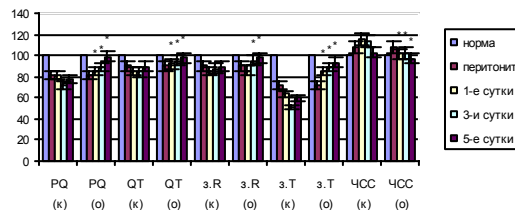


Рис. 1. Влияние этоксидола и лазеротерапии на показатели ЭКГ при эндотоксикозе (* – значения показателя, достоверно отличающиеся от контроля p<0,05; к – контрольная группа; о – опытная группа)

Применение этоксидола и лазеротерапии показало высокую эффективность в нормализации липидного обмена и снижения выраженности процессов свободно-радикального окисления. Так, с первых суток терапии содержание малонового диальдегида и активность фосфолипазы A₂ в ткани миокарда были ниже данных показателей контрольной группы на 20,4 и 21,8 % (p<0,05) соответственно, активность супероксиддисмутазы возрастала на 15,4 % (p<0,05) относительно контроля. На первые сутки терапии были зарегистрированы следующие изменения липидного спектра: уровни моно-, диацилглицеролов, свободных жирных кислот и лизофосфолипидов мембранных структур кардиомиоцитов были достоверно ниже контроля на 15,2, 34,6, 22,2 и 25,4 % (p<0,05) соответственно, причем количество диацилглицеролов было сопоставимо с первоначальным. Содержание эфиров холестерина и суммарных фосфолипидов достоверно возрастало, превышая контроль на 38,8 и 12,2 % (p<0,05). Изучение показателей липидного метаболизма эритроцитов и тромбоцитов на фоне применения комбинированной терапии показало их существенную коррекцию. Так, на фоне лечения было зафиксировано достоверное снижение содержания диеновых конъюгатов относительно контроля на 18,60 – 53,19 % (p<0,05), достигая нормы. Показатели спонтанного и индуцированного малонового диальдегида эритроцитов при использовании терапии были ниже контрольных цифр на 18,16 – 30,66 и 13,11 – 28,44 % (p<0,05) соответственно. Активность фосфолипазы A₂ снижалась относительно контроля на 37,46 – 52,94 % (p<0,05). Супероксиддисмутазная активность возрастала на 17,35 – 53,23 % (p<0,05). Исследование липидного состава биомембран эритроцитов на фоне применения этоксидола и лазеротерапии при эндотоксикозе показало увеличение содержания суммарных фосфолипидов относительно контроля на 10,41 – 12,48 % (p<0,05). Показатель триацилглицеролов эритроцитов был достоверно меньше контроля на 22,24 – 22,92 % (p<0,05). Удельный вес свободных жирных кислот и эфиров холестерина снижался относительно контроля на 16,04 – 23,40 и 14,87 – 20,48 % (p<0,05) соответственно. Уровень свободного холестерина превосходил контроль на 13,36 – 14,70 % (p<0,05). Экспериментально установлено, что содержание лизофосфатидилхолина и фосфатидилсерина эритроцитарных мембран снижалось относительно контроля на 30,20 – 43,97 и 12,65 – 22,92 % (p<0,05) соответственно. Содержание фосфатидилинозита и фосфатидилэтаноламина эритроцитов на фоне лечения увеличивалось по сравнению с контрольными цифрами на 20,69 – 28,46 и 24,86 % (p<0,05) соответственно. Отметим, что существенные положительные изменения показателей липидного обмена были зарегистрированы и в тромбоцитах (рис. 2).

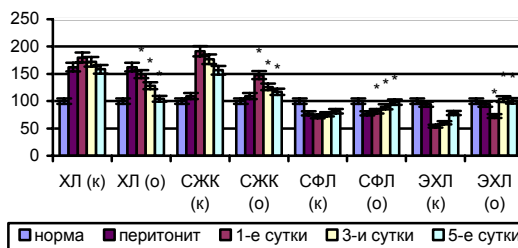


Рис. 2. Некоторые показатели липидного спектра тромбоцитов на фоне применения этоксидола и лазеротерапии при эндотоксикозе (* – значения показателя, достоверно отличающиеся от контроля p<0,05; к – контрольная группа; о – опытная группа)

* Мордовский университет им. Н.П. Огарева, кафедра факультетской хирургии 430000 г. Саранск, ул. Большевикская, 68

Применение антиоксиданта этоксида и внутрисосудистого лазерного облучения крови дает возможность на ранних сроках развития синдрома эндогенной интоксикации вести коррекцию функционально-метаболических нарушений в сердечной мышце. Корреляционный анализ показал, что восстановление функциональной активности миокарда определяется купированием дислипидных явлений в кардиомиоцитах, определяющих дестабилизацию их мембран. Немаловажное значение в проявлении этого положительного эффекта является способность апробированной комбинированной терапии восстанавливать при эндогенной интоксикации функциональную и метаболическую активность эритроцитов и тромбоцитов, что способствует улучшению трофики тканей сердечной мышцы.

Литература

1. Авдеев М.Г., Шубич М.Г. // Клини. лаб. диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3–10.
2. Алмазов В.А. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1992. – Т. 114. – № 9. – С. 265–267.
3. Власов А.П. и др. Липидомодифицирующий компонент в патогенетической терапии. – М.: Наука, 2008. – 374 с.
4. Келина Н.Ю. и др. // Вест. интенс. тер. – 2001. – № 3. – С. 51–55.
5. Малахова М.Я. // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, №4. – С. 3–14.
6. Сернов Л.Н. и др. // Мат-лы XV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2008. – С. 700.
7. Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х. // Вест. хир. – 1990. – № 4. – С. 3–8.

УДК 616.37-002

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ УЛЬЦЕРОГЕНЕЗА

А.П. ВЛАСОВ, Т.В. ТАРАСОВА, Е.В. АРСЕНТЬЕВА, О.И. АВДЕЙКИНА, Л.М. МОСИНА, О.Ю. РУБЦОВ*

Проблема острого панкреатита в абдоминальной хирургии сохраняет свою актуальность по настоящее время. Общая летальность при остром воспалении поджелудочной железы составляет от 4 до 13%, а послеоперационная летальность – 22,9–45%. Социальная значимость проблемы определяется тем, что около 70% больных составляют люди трудоспособного возраста [3, 4].

Патогенез острого панкреатита нельзя рассматривать только как изолированное поражение поджелудочной железы, тесно не увязав характер местных изменений с общими нарушениями, возникающих в организме [2, 4]. В первую очередь патологические изменения затрагивают органы гепатодуоденальной зоны. К осложнениям деструктивного панкреатита относятся и такие, как поздние острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, осложненные кровотечениями, поздние тромбозы сосудов органов брюшной полости и другие. Они резко ухудшают течение заболевания и нередко являются причиной смерти [5, 6].

В настоящее время патофизиологические механизмы повреждения органов желудочно-кишечного тракта при остром панкреатите полностью не раскрыты [2], не определена возможность фармакологической коррекции (профилактики) данных нарушений с учетом механизмов их развития, что и послужило основой для проведения данного исследования.

Материалы и методы. В основу работы положены хронические опыты на беспородных половозрелых собаках, которым моделировали отечную форму острого панкреатита по способу [1]. В первой группе (контрольная) в послеоперационном периоде проводили инфузионную терапию (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного). Во второй (опытная) терапия дополнялась 5% раствором мексидола (10 мг/кг). В контрольные сроки (1-е, 3-и, 5-е сутки) выполняли релапаротомию, оценивали состояние поджелудочной железы и тонкой кишки, производили забор ткани. Для каждого вида повреждений слизистой оболочки тонкой кишки рассчитывали «язвенный индекс» Паулса. Выполнялась биопсия тканей тонкой кишки, выделение липидов. Липи-

ды фракционировали методом тонкослойной хроматографии. Количественное определение липидов вели денситометрическим методом. Молекулярный анализ осуществляли на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с программным обеспечением Phosphor Analyst/PS Software. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по накоплению малонового диальдегида в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Определяли активность фосфолипазы А₂, каталазы.

Результаты. Экспериментальными исследованиями установлено, что через сутки после моделирования острого панкреатита паренхима поджелудочной железы была гиперемирована, отечна, с участками кровоизлияний. На 3 сутки отек паренхимы органа нарастал, выявлялись кровоизлияния под капсулу. Петли тонкой кишки были вздуты, их серозная оболочка синюшно-бледного цвета, сосуды расширены. К 5-м суткам патологический процесс в поджелудочной железе начинал снижаться.

У всех животных определялись деструктивные изменения слизистой оболочки тонкой кишки. При этом, несмотря на стихание воспаления в поджелудочной железе к 5-м суткам наблюдения, их выраженность нарастала. Количество кровоизлияний и язв достоверно увеличивалось в 1,7 раза, а эрозий – в 2,0 раза. Аналогично менялся индекс Паулса. Установлено, что в ткани тонкой кишки содержание ТБК-активных продуктов через сутки после моделирования острого панкреатита увеличивалось на 95,8% ($p<0,05$). На 3 и 5-е сутки – сохранялось повышенным соответственно в 1,7 и 1,2 раза ($p<0,05$). Активность фосфолипазы А₂ превосходило норму на 221,6, 262,5 и 160,2% ($p<0,05$) соответственно этапам наблюдения. Интенсификация ПОЛ и активация фосфолипазы А₂ приводили к изменению состава липидов клеточных структур тонкой кишки. Уже на первые сутки исследования содержание в них моноацилглицеролов достоверно повышалось на 45,5%, эфиров холестерина – на 17,4%, диацилглицеролов – на 63,1%, триацилглицеролов – на 105,3%. Уровень суммарных фосфолипидов снижался на 13,8%, сфингомиелина – на 11,7%, фосфатидилхолина – на 25,7%, фосфатидилсерина – на 23,2%, содержание лизофосфолипидов повышалось на 45,8%, фосфатидилинозита – на 64,9%, фосфатидилэтаноламина – на 61,0%. Через 3-е суток наблюдения выявленные изменения прогрессировали, а через 5 суток отмечено сохранение отклонений как в нейтральных липидах, так и фосфолипидах биомембран.

Таблица 1

Влияние мексидола на характер повреждений слизистой оболочки тонкой кишки при остром панкреатите

Виды повреждений	Группа	Этапы динамического наблюдения		
		1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Количество животных в группе (n),% – пораженные животные				
Кровоизлияния	I	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
	II	6 (100%)	6 (100%)	5 (83,33%)
Эрозии	I	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
	II	5 (83,33%)	4 (66,67%)	2 (33,33%)
Язвы	I	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
	II	4 (66,67%)	2 (33,33%)	–
Среднее число деструкций на одно животное, M±m				
Кровоизлияния	I	7,50±0,12	9,50±0,22*	12,50±0,22*
	II	7,02±0,09	7,12±0,16	7,21±0,11
Эрозии	I	7,17±0,22	8,67±0,21*	14,00±0,32*
	II	5,94±0,14	5,12±0,14*	5,01±0,19
Язвы	I	4,33±0,21	5,50±0,22*	7,33±0,33*
	II	2,64±0,11	1,85±0,09*	–
Индекс Паулса				
Кровоизлияния	I	7,50	9,50	12,50
	II	7,02	7,12	7,21
Эрозии	I	7,17	8,67	14,00
	II	4,95	3,41	1,67
Язвы	I	4,33	5,50	7,33
	II	1,76	0,62	–

Примечание: * – данные, изменение которых достоверно по отношению к предыдущему этапу наблюдения при $p<0,05$. Здесь и далее: I – контрольная группа, II – основная группа; жирный шрифт – достоверность разницы между данными контрольной и опытной группы при $p<0,05$

Следовательно, при остром панкреатите в ткани тонкой кишки возникают изменения состава липидов, обусловленные интенсификацией ПОЛ и активацией фосфолипазы А₂. Наиболее существенные отклонения изучаемых показателей регистрировались на 3-и сутки наблюдения. Нарушения в липидном гомеостазе тканевых структур тонкой кишки сопоставимы с патоморфо-

* Мордовский университет им. Н.П. Огарева, кафедра факультетской хирургии. 430000 г. Саранск, ул. Большевикская, 68