

УДК (616.24+616.12):616.37-002-036.11-08

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Э.И. Начкина, А.П. Власов, Н.Ю. Лешанкина, И.Н. Арсентьев,

кафедра факультетской хирургии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева

Власов Алексей Петрович – e-mail: var.61@yandex.ru

В эксперименте на модели острого панкреатита показано, что функционально-метаболические нарушения в легких и сердце сопряжены с существенными модификациями липидного состава их клеточных структур, которые коррелируют с выраженностью эндотоксикоза. Применение при остром панкреатите нового антиоксиданта производного 3-оксипиридина этоксида приводит к изменению характера и направленности липидного обмена, способствуя торможению мембранодеструктивных процессов и предупреждая развитие полиорганной недостаточности, в том числе легочной и сердечной. Положительный эффект антиоксиданта отмечается и на организменном уровне в виде снижения выраженности эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: легкие, сердце, эндотоксикоз, панкреатит, этоксидол, липиды.

The experiment on the model of acute pancreatitis shows that functional-metabolic defects in lungs and heart are connected with large modifications of lipid composition of their cellular structures which correlate with endotoxycosis apparency. The use of a new antioxidant of derivative 3-oxipiridin etoxidol at acute pancreatitis leads to the change of nature and direction of lipid metabolism. This stimulates inhibition of membranodestructive processes and prevents from development of multiple organ failure, including pulmonary and cardiac. The positive effect of antioxidant is also observed at organismal level as a decrease of endogenous intoxication apparency.

Key words: lungs, heart, endotoxycosis, pancreatitis, etoxidol, lipids.

Введение

Развитие такого сложного заболевания, как острый панкреатит, редко ограничивается изолированным поражением поджелудочной железы. Частота формирования внеорганных осложнений колеблется в пределах 60,8–96,5%. Именно ранние осложнения, сопровождающиеся нарушением функций сердечно-сосудистой системы, легких, печени и почек, представляют наибольшую опасность и являются причиной высокой летальности.

Одним из важнейших факторов, инициирующих развитие полиорганной недостаточности при такой тяжелой хирургической патологии, как острый панкреатит, является синдром эндогенной интоксикации. Эндотоксикоз можно рассматривать как звено, формирующее «порочный круг» при критических состояниях. С одной стороны, именно эндотоксикоз является причиной нарушения функции большинства органов и систем и формирования полиорганной недостаточности и, с другой стороны, именно нарушение функции жизненно важных органов приводит к угнетению процессов детоксикации с развитием явлений эндотоксикоза [1–3]. Закономерным следствием выраженного эндотоксикоза является формирование легочной и сердечной недостаточности.

В исследованиях последних лет [4–7] большое внимание уделяется нарушениям липидного метаболизма в патогенезе полиорганной дисфункции. Липиды, выступая в качестве структурного компонента, организуют биомембраны и, очевидно, изменения в спектре липидов являются не только следствием действия патологических агентов, но и напрямую характеризуют лабильность клеточных и тканевых структур к действию повреждающих факторов. Таким образом, углубленное изучение молекулярных механизмов нарушений липидного обмена в аспекте их патогенетической значимости в формировании полиорганной недостаточности, и в частности сердечно-легочного гомеостаза, является основной направляющей научного поиска эффективных методов терапии этого грозного патологического состояния. В связи с чем, целью работы явилось изучение влияния нового производного 3-оксипиридина этоксида на некоторые показатели липидного обмена сердца и легких, а также выраженность эндотоксикоза при моделировании острого отечного панкреатита. Этоксидол – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридинийгидроксидбутионат ($C_{12}H_{17}N_1O_6$).

Методика. В основу работы положены экспериментальные исследования на беспородных половозрелых собаках обоего пола массой от 7,9 до 12,5 кг, эндогенная интоксикация которых воспроизводилась путем моделирования панкреатита отечной формы по способу В.М. Буянова с соавт. (1989). Собакам (30) под тиопентал-натриевым наркозом (0,04 г/кг массы) выполняли срединную лапаротомию, пунктировали желчный пузырь, забирали желчь с последующим лигированием места пункции. Затем желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,6 мл в 5 точек. В контрольные сроки (1-, 3-, 5-е сутки)

животным производили релапаротомию, торакотомию, забор крови, биопсию тканей миокарда и легких. В контрольной группе (15) животным в послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного). В опытной группе (15) в комплексном лечении применяли этоксидол (10 мг/кг). Для получения нормальных значений исследуемых показателей проводилось их определение у 10 здоровых животных.

Липиды из тканей миокарда и легких экстрагировали хлороформметаноловой смесью, фракционировали методом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинах. Полярные фосфолипиды разделяли на пластинах фирмы Merk на стеклянной основе, нейтральные липиды – на силикагелевых пластинах для обращенофазной тонкослойной хроматографии. Молекулярный анализ липидов проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software). Эффективную (ЭКА) и общую (ОКА) концентрацию альбумина в сыворотке крови определяли флуоресцентным методом на специализированном анализаторе «АКЛ-01 «Зонд» (Добрецов Г.Е., 1992). Содержание молекул средней массы (МСМ) определяли спектрофотометрическим методом (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994), α -амилазы – методом фотометрической регистрации крахмала, подвергающегося ферментативному гидролизу (Досон Р. с соавт., 1991). Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики, с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования. В ходе экспериментальных исследований было выявлено, что у животных контрольной группы в динамике заболевания развивался выраженный синдром эндогенной интоксикации, что подтверждалось увеличением содержания в крови гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов. Обнаружено, что ОКА, ЭКА, резерв связывания альбуминов (РСА) снижались на 12,83–24,75% ($p < 0,05$), 30,31–48,55% ($p < 0,05$), 18,92–31,08% ($p < 0,05$) соответственно на первые–третьи сутки эксперимента, при этом наблюдалось увеличение индекса токсичности плазмы в 2 раза, содержания МСМ на 54,35–103,0% ($p < 0,05$) и α -амилазы на 127,26–274,13% ($p < 0,05$). Только на пятые сутки эксперимента отмечалось стихание воспалительного процесса в поджелудочной железе, что сопровождалось снижением выраженности эндотоксикоза (рис. 1, 2).

Учитывая, что интенсификация мембранодеструктивных процессов при панкреатите носит системный характер, сопровождаясь существенным изменением качественного и количественного состава липидов в тканях, нами проанализированы особенности модификации липидного обмена в тканях легких и миокарда при экспериментальном панкреатите. Установлено, что у животных контрольной группы наблюдалось снижение количества суммарных фосфолипидов за счет уменьшения доли фосфотидилхолина и

фосфотидилсерина; моноацилглицеролов; неэстрифицированного холестерина; диацилглицеролов при повышении уровня триацилглицеролов, эфиров холестерина, лизофосфолипидов, фосфатидилэтаноламина в биомембранах тканей легких. В биомембранах кардиомиоцитов отмечалось снижение содержания эфиров холестерина, суммарных фосфолипидов за счет уменьшения доли сфингомиелина, фосфатидилхолина и фосфатидилсерина при повышении фракций моноацилглицеролов, свободных жирных кислот и лизофосфолипидов. Известно, что лизофосфолипиды и свободные жирные кислоты обладают детергентоподобной активностью и способностью лабильлизировать состояние клеточных мембран.

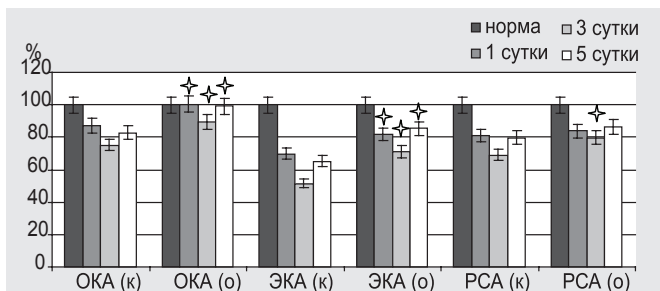


РИС. 1.

Некоторые показатели эндогенной интоксикации при остром панкреатите на фоне этоксилолтерапии (* - достоверность отличия показателей по отношению к контролю при $p < 0,05$; к – данные контрольной группы исследований; о – данные опытной группы исследований).

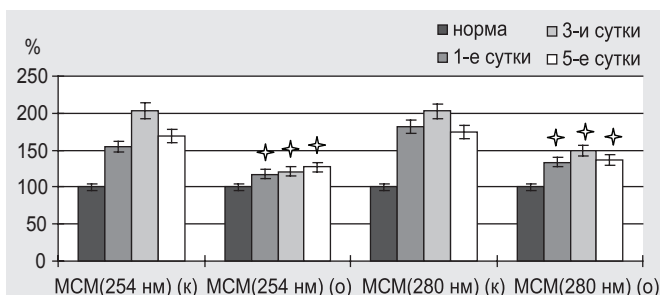


РИС. 2.

Некоторые показатели эндогенной интоксикации при остром панкреатите на фоне терапии этоксидолом (* - достоверность отличия показателей по отношению к контролю при $p < 0,05$; к – данные контрольной группы исследований; о – данные опытной группы исследований).

Исследования показали, что при остром панкреатите у животных возникают выраженные нарушения сердечно-легочного гомеостаза, одним из центральных звеньев которого выступает расстройство липидного обмена. При этом традиционная терапия не способствовала достаточной коррекции выявленных нарушений. Следовательно, выбранная модель вполне адекватна для изучения эффектов и механизмов действия лекарственных средств, оказывающих антиоксидантный эффект.

При использовании антиоксиданта этоксилола снижение уровня эндогенной интоксикации наблюдалось уже после

первого введения препарата. В целом в контрольные этапы наблюдения зарегистрировано снижение содержания как гидрофобных, так и гидрофильных токсических продуктов. Так, уровень ОКА возрастал на 15,75–47,21% ($p < 0,05$), ЭКА – на 24,28–39,97% ($p < 0,05$), резерв связывающей способности альбумина – на 22,29–27,68% ($p < 0,05$), индекс токсичности плазмы уменьшался на 25,91–37,17% ($p < 0,05$), содержание МСМ снижалось на 29,25–37,68% ($p < 0,05$), α -амилазы – на 32,11–45,68% ($p < 0,05$) (рис. 1, 2).

При изучении результатов влияния этоксилола на липидный состав тканей легких и миокарда выявлено, что препарат способствовал ускорению восстановления качественного и количественного липидного спектра по сравнению с контрольной группой. Важной особенностью терапии является то, что липидрегулирующий цитопротекторный эффект препарата в тканях легких и миокарда отмечается уже с первых суток применения и продолжает проявляться на конечных этапах лечения.

Таким образом, антиоксидант этоксидол обладает способностью изменять характер и направленность липидного гомеостаза при остром панкреатите, способствуя торможению мембранодеструктивных процессов и предупреждая развитие полиорганной недостаточности, в том числе легочной и сердечной. Положительный эффект отмечается и на организменном уровне в виде снижения выраженности эндогенной интоксикации.

Выводы

1. Применение в комплексной терапии острого панкреатита этоксилола, обладающего антиоксидантным действием, приводит к снижению эндогенной интоксикации.
2. Исследованный препарат обладает способностью корригировать липидный дистресс-синдром – одно из центральных патогенетических звеньев острого панкреатита.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Новачадов В.В. Патология липидного обмена при эндотоксикозе: Дисс. ... докт. мед. наук. Волгоград. 2001. 255 с.
2. Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.W. Reduced concentration of surfactant protein-D in pulmonary edema fluid is associated with worse lung injury and higher mortality in ALI/ARDS. Am J Respir Crit Care Med. 2001. № 163. P. 306.
3. Davidson K.G. et al. Endotoxin induces respiratory failure and increases surfactant turnover and respiration independent of alveolocapillary injury in rats. Am J Respir Crit Care Med. 2002. Jun. 1. № 165 (11). P. 1516–1525.
4. Власов А.П., Трофимов В.А., Тарасова Т.В. Системный липидный дистресс-синдром при панкреатите. Саранск: Тип. «Крас. Окт.», 2004. 316 с.
5. Власов А.П., Крылов В.Г., Тарасова Т.В. и др. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии. М.: Наука, 2008. 374 с.
6. Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. М.: Наука, 2009. 224 с.
7. Савельев В.С. и др. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе. Анестезиол. и реаниматол. 1999. № 6. С. 28–33.