

ЭНТЕРО - И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

Власова Т.И.¹, Власов А.П.¹, Гашимова С.К.¹, Тимошкин С.П.¹, Васильев В.В.¹,
Абрамова С.В.¹

¹ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru

В работе при выполнении экспериментального исследования проведена оценка эффективности препаратов метаболического типа действия этоксида и мексида в коррекции энтеральной недостаточности и токсического повреждения печени при остром перитоните на основании оценки показателей транскапиллярного обмена и трофики в тканевых структурах кишечника и печени. Показано, что в основе коррекции этоксилом функционально-метаболического состояния органа поражения – кишечника и органа-мишени – печени при остром перитоните лежит его способность стабилизировать в исследованных органах микроциркуляцию (особенно в кишечнике), улучшать электрогенез тканей. Выявленные фармакодинамические эффекты нового антиоксиданта этоксида по отношению микроциркуляции и трофики тканей кишечника и печени при остром перитоните соответствуют таковым у известного представителя группы 3-оксипиридина мексида.

Ключевые слова: эндотоксикоз, перитонит, антиоксиданты, энтеропротекция, гепатопротекция.

ENTERO - AND HEPATOPROTECTIVE EFFECT ANTIOXIDANTS IN SURGICAL ENDOTOXEMIA

Vlasova T.I.¹, Vlasov A.P.¹, Gashimova S.K.¹, Timoshkin S.P.¹, Vasiliev V.V.¹,
Abramova S.V.¹

Mordvinian State University, Saransk, Russia (430005, Saransk, street Bolshevistskaya, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru

In this paper the implementation of a pilot study evaluated the effectiveness of drugs metabolic type of action and etoksidol and mexidol correction enteral insufficiency and toxic liver damage in acute peritonitis on the basis of performance assessment transcapillary exchange and trophics in tissue structures of the intestine and liver. It is shown that the basis of the correction etoksidolom functional metabolic state organ destruction - bowel and target organ - the liver during acute peritonitis is its ability to stabilize in the studied organs microcirculation (especially in the gut), improve electrogenesis tissues. Identified pharmacodynamic effects of the new antioxidant etoksidol respect of microcirculation and tissue nutrition intestine and liver in acute peritonitis correspond to those of the famous representative of the group of 3- hydroxypyridine mexidol.

Keywords: endotoxemia, peritonitis, antioxidants, enteroproteksiya, hepatoproteksiya.

Введение. В развитии и исходе критических состояний организма, в том числе и острого перитонита, важная роль отводится интоксикационному синдрому, диагностика и лечение которого является актуальной проблемой современной медицины [6]. Синдром эндогенной интоксикации (ЭИ) выступает фактором, замыкающим «порочный круг» при многих патологических состояниях. С одной стороны, это причина дисфункции большинства органов и развития полиорганной недостаточности, с другой стороны, именно нарушение функций жизненно важных органов и систем способствует угнетению детоксикационных процессов с формированием синдрома ЭИ [7].

Важную роль в прогрессировании синдрома ЭИ в условиях острого перитонита играет кишечник. Развитие синдрома энтеральной недостаточности (ЭН) как следствия патологических изменений в кишечнике в результате воспалительного процесса в брюшной полости и хирургической агрессии определяется как комплексное нарушение всех функций кишечника: моторной, секреторной, всасывательной. Частота развития синдрома ЭН при перитонеальном эндотоксикозе остается высокой, составляя 45-85% [5].

Главным органом антиэндотоксиновой защиты организма, в котором сосредоточено до 90% всей ретикулоэндотелиальной системы, выступает печень. Возможности естественных механизмов детоксикации, к которым относят монооксигеназную систему печени, иммунную и выделительные системы, при выраженном эндотоксикозе значительно ограничены. Эндотоксины способствуют декомпенсации механизмов адаптации. Развитие полиорганной недостаточности всегда сочетается с печеночной недостаточностью и гибелью гепатоцитов [4], что способствует избыточному накоплению токсических метаболитов в организме [1-3].

Одним из путей предупреждения прогрессирования гомеостатических нарушений при ЭИ является использование препаратов, способных влиять на указанные процессы. В связи с чем целью работы явилось установление эффективности антиоксидантной терапии с включением этоксидола и мексидола в коррекции энтеральной недостаточности и токсического повреждения печени при остром перитоните.

Материалы и методы исследования. Основой работы явились экспериментальные исследования на 34 взрослых беспородных собаках обоего пола массой от 8,7 до 12,4 кг (3 группы) с одобрения локального этического комитета в соответствии с международными правилами обращения с экспериментальными животными (табл. 1). У 8 здоровых животных изучены исследуемые показатели, которые были приняты за норму.

В послеоперационном периоде всем животным проводили инфузионную терапию (внутривенные введения 5%-ного раствора глюкозы и 0,89%-ного раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг). В опытных группах в послеоперационном периоде терапия дополнялась внутривенными введениями раствора этоксидола (10 мг/кг) или мексидола (10 мг/кг), разведенного в 50,0 мл 0,89%-ного раствора хлорида натрия (доза составила 5% от ЛД₅₀ с учетом видовой особенности экспериментальных животных).

Таблица 1

Методики исследования, используемые в процессе эксперимента

Группа	Модель	Методы исследования
Норма	8 здоровых животных	1. Определяли показатели транскапиллярного обмена и трофики в тканевых структурах кишечника и печени. Интраоперационно окислительно-восстановительный потенциал тканей кишечника определяли на универсальном ионметре ЭВ-74 с платиновым электродом, а электродом сравнения служил хлорсеребряный электрод. Коэффициент диффузии кислорода в тканях определяли на основе учета темпа падения диффузного тока восстановления по уравнению И.М. Эпштейна (Труфанов Л.А., 1991).
I – контрольная группа	Острый перитонит на фоне инфузионной терапии	Изменение гистогематической проницаемости регистрировалось по капиллярной фильтрации и потере белка (метод Лендиса) (Чернух А.М. и др., 1984).
II – опытная группа	Острый перитонит на фоне применения раствора этоксида (10 мг/кг)	2. Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента
III – опытная группа	Острый перитонит на фоне применения раствора мексидола (10 мг/кг)	

Производитель мексидола ЗАО «ЗиО-Здоровье» ООО «НПК «Фармасофт» (Россия) (форма выпуска: раствор – 2 мл (100 мг этилметилгидроксипиридина сукцинат), этоксида – ЗАО «Медимэкс» ОАО «Синтез» (Россия) (форма выпуска: раствор – 2 мл (100 мг этилметилгидроксипиридина малат).

В работе применялись методы исследования, позволяющие оценить показатели транскапиллярного обмена и трофики в тканевых структурах кишечника и печени (табл. 1).

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Вычисления производили на CPU 1600 MHz Intel Pentium-IV с помощью пакета программ Microsoft Office XP. Использован текстовый процессор Microsoft Word XP 2003. Динамика показателей отражена на графиках, построенных с использованием программы электронных таблиц Microsoft Excel 2003.

Результаты исследования и их обсуждение

Эксперименты показали, что выбранная модель оказалась адекватной для решения поставленных задач. У животных исследуемых групп развивался острый перитонит с формированием выраженных функционально-метаболических нарушений со стороны кишечника и печени.

Изучение функционально-метаболического статуса кишечника показало, что при остром перитоните развивается недостаточность органа, проявляющаяся патологическими изменениями трофики и электрогенеза тканей. Было зафиксировано достоверное снижение

окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) на 11,8–56,4% ($p < 0,05$), уменьшение коэффициента диффузии кислорода на 25,4–74,2% ($p < 0,05$) при повышении проницаемости ткани кишечника для белка и воды на 61,8–295,2% и 43,8–194,9% ($p < 0,05$) соответственно относительно нормы (рис. 1).

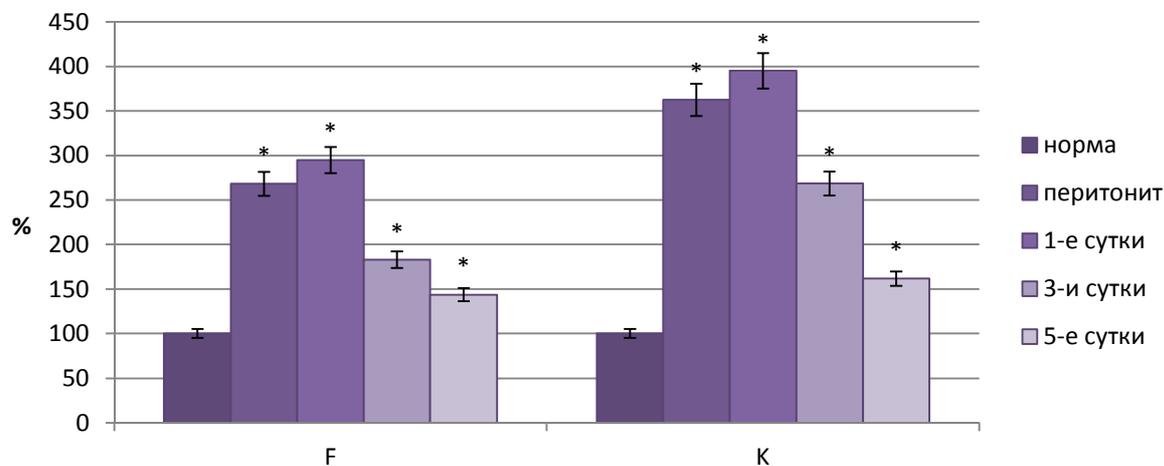


Рис. 1. Изменение вено-венозного градиента (F – капиллярный фильтрат, K – потеря белка) ткани тонкой кишки при остром перитоните на фоне стандартной терапии (значения нормы приняты за 100%). Примечание: здесь и далее * - достоверность отличия от нормы при $p < 0,001$

Следует отметить, что наиболее выраженные расстройства функционального статуса тонкой кишки отмечаются на первые сутки развития острого перитонита, когда диапазон изменений всех показателей максимален, к пятым суткам применения традиционной терапии появляется тенденция к стабилизации показателей, что свидетельствует в пользу некоторого стихания воспалительного процесса.

Одновременно при остром перитоните были зафиксированы значимые нарушения функционального состояния тканей печени с максимальной их выраженностью на первые сутки проводимого исследования, что подтверждается нарушением диффузии кислорода, повышением проницаемости исследуемой ткани для белка и воды на 29,3–254,9 и 10,7–60,6% соответственно ($p < 0,05$), снижением окислительно-восстановительного потенциала на 11,3–21,5% ($p < 0,05$).

Таким образом, прогрессирование гомеостатических расстройств при остром перитоните сопряжено с повреждением не только кишечника, но и печени. Функционально-метаболические расстройства в печени явились одним из важнейших факторов в прогрессировании эндогенной интоксикации и мембранодеструктивных явлений в кишечнике. В создавшихся тяжелых условиях для коррекции структурного и функционального состояния кишечника одно из направлений терапии должно быть ориентировано на предупреждение прогрессирования функционального и метаболического

состояния печени. Поскольку наиболее важным фактором, провоцирующим негативные проявления со стороны фосфолипидного бислоя мембран клеток, является липопереокисление, то обоснованно использование терапии, обладающей способностью его регулировать, в частности препаратами антиоксидантного типа действия.

В опытных группах проведена сравнительная оценка эффективности по отношению функционально-метаболического состояния кишечника и печени этоксида с известным производным 3-оксипиридина мексидолом. Проведенными исследованиями доказано, что фармакологическая активность этоксида дозой 10 мг/кг по повышению детоксикационного статуса организма не уступает таковой у мексидола такой же дозы.

Экспериментально показано, что при применении этоксида в кишечнике возникает стабилизация транскапиллярного обмена жидкости и белка, улучшаются окислительно-восстановительные процессы, что лежит в основе коррекции функционально-метаболического состояния кишечника. Так, показатели капиллярного фильтрата (КФ) и потери белка (ПБ) были достоверно ниже данных группы контроля на 42,6–97,7% и 46,7–120,0% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2).

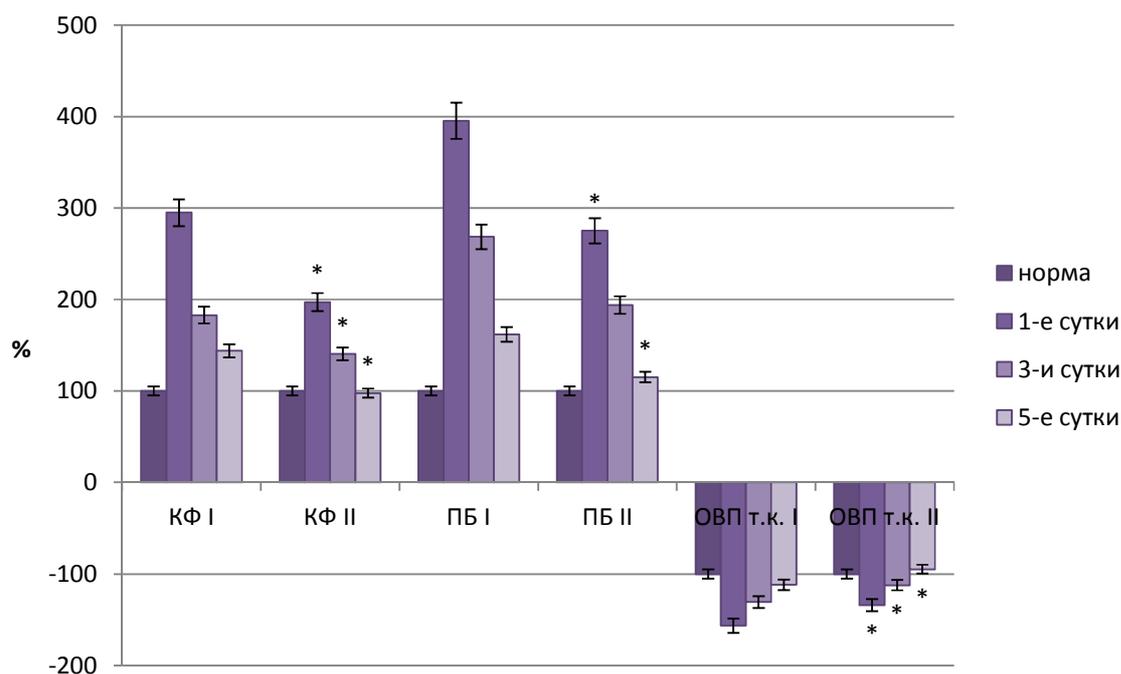


Рис. 2. Показатели транскапиллярного обмена и окислительно-восстановительный потенциал ткани кишечника при включении в терапию острого перитонита этоксида

Коэффициент диффузии кислорода и окислительно-восстановительный потенциал в тканях кишечника в опытной группе животных были достоверно выше данных контрольной группы на 28,7–48,4% и 17,0–22,4% ($p < 0,05$) соответственно. Этоксидол показал свою эффективность в восстановлении морфофункционального состояния кишечника уже с

первых суток его применения в терапии острого воспалительного процесса в брюшной полости.

При применении мексидола также отмечено восстановление микроциркуляции и трофики тканей кишечника. Так, показатели капиллярного фильтрата и потери белка по сравнению с контролем были снижены на 41,7–99,2% и 49,1–121,2% ($p < 0,05$) соответственно.

Включение этоксидола вызывает стабилизацию транскапиллярного обмена жидкости и белка, улучшает окислительно-восстановительные процессы не только в кишечнике, но и печени – главном органе антиэндотоксиновой защиты организма, что лежит в основе коррекции функционально-метаболического состояния данных органов. Так, показатели капиллярного фильтрата и потери белка были достоверно ниже данных группы контроля на 19,3–25,3% и 21,8–58,6% ($p < 0,05$) соответственно. Коэффициент диффузии кислорода и окислительно-восстановительный потенциал в тканях печени в опытной группе животных были достоверно выше данных контрольной группы на 13,6–22,7% и 9,7–11,6% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 3).

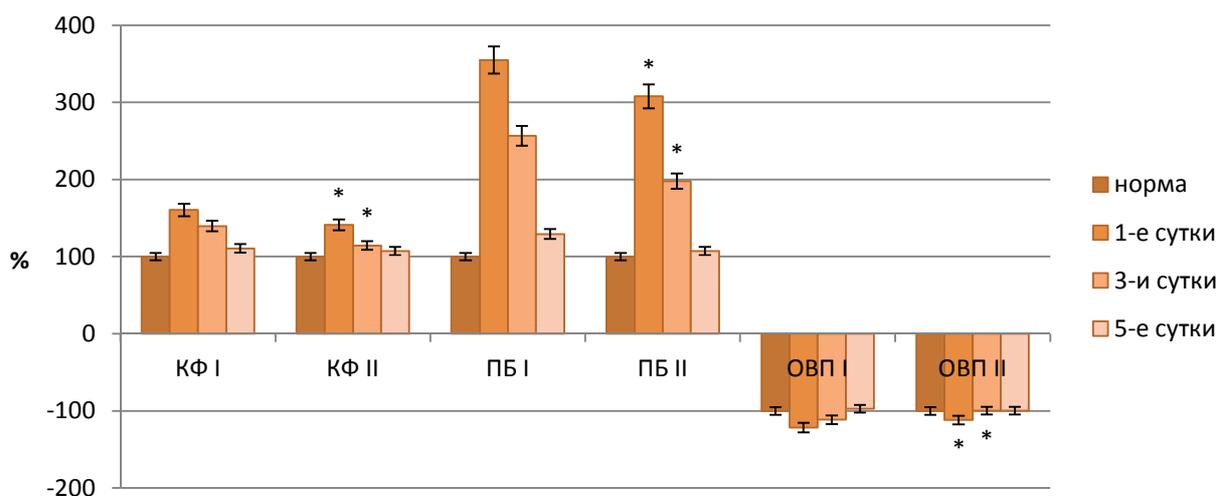


Рис. 3. Показатели транскапиллярного обмена и окислительно-восстановительный потенциал ткани печени при лечении этоксиболом острого перитонита

В группе животных, в которой при остром перитоните применен мексидол, также выявлена существенная динамика показателей микроциркуляции и трофики тканей печени: продукция капиллярного фильтрата уменьшалась на 20,5–24,9%, потеря белка падала на 23,3–60,9% ($p < 0,05$). Коэффициент диффузии кислорода и окислительно-восстановительный потенциал в тканях печени были выше контрольных данных на 18,2–18,8% и 13,2–20,4% ($p < 0,05$) соответственно.

В заключение необходимо отметить, что применение антиоксиданта этоксидола при остром перитоните сопровождается повышением барьерной функции кишечника и

детоксикационной способности печени. Реализация данных эффектов препарата была определена его способностью стабилизировать транскапиллярный обмен жидкости и белка, улучшать окислительно-восстановительные процессы в тканях кишечника и печени, что лежит в основе коррекции их функционально-метаболического состояния. В целом фармакологическая активность этоксида дозой 10 мг/кг по повышению детоксикационного статуса организма при остром перитоните не уступает таковой у мексида такой же дозы.

Выводы

1. В основе коррекции этоксидом функционально-метаболического состояния органа поражения – кишечника и органа-мишени – печени при остром перитоните лежит его способность стабилизировать в исследованных органах микроциркуляцию (особенно в кишечнике), улучшать электрогенез тканей.
2. Выявленные фармакодинамические эффекты нового антиоксиданта этоксида по отношению микроциркуляции и трофики тканей кишечника и печени при остром перитоните соответствуют таковым у известного представителя группы 3-оксипиридина мексида.

Список литературы

1. Васильков В.Г., Шикунова Л.Г., Келина Н.Ю. Роль нарушения антиоксидантного статуса организма в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных в токсической и терминальной стадиях острого перитонита // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 6. – С. 31-34.
2. Власов А.П., Крылов В.Г., Тарасова Т.В. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии. - М. : Наука, 2008. – 373 с.
3. Власов А.П., Трофимов В.А., Аширов Р.З. Роль нарушений липидного гомеостаза в патогенезе перитонита. – Саранск : Изд-во Мордов. ун-та, 2000. – 208 с.
4. Иванников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология. – М. : Медпрактика, 2003. – 159 с.
5. Курыгин А.А., Ханевич М.Д., Перегудов С.И. Профилактика и лечение энтеральной недостаточности при разлитом перитоните // Острый перитонит. Вопросы диагностики, лечения и профилактики. Информ. бюлл. № 3 Мин-ва обороны СССР. – М., 1991. – С. 20–21.
6. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи совр. биологии. – 2003. – Т. 123, № 1. – 55 с.
7. Halonen A.I. Leppantemi F.R., Pettila V. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis // Crit. Care Mod. – 2002. – Vol. 30, № 6. – P. 1274–1279.

Рецензенты:

Смолькина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.