

ОБОСНОВАНИЕ НОВОГО ПОДХОДА В КОРРЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭНДОТОКСИКОЗА РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Болотских В.А.¹, Власов А.П.², Васильев В.В.², Власова Т.И.², Ганина М.В.², Шейранов Н.С.², Глушков В.М.², Худайберенова Г.Д.²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия, e-mail: bolotskich@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

Проведены экспериментальные исследования на кроликах, разделенных на группы: I группа (n=10) – модель острого перитонита; II группа (n=10) – модель острого панкреатита; III группа (n=10) – модель острого перитонита на фоне ремаксолотерапии, IV группа (n=10) – модель острого панкреатита на фоне ремаксолотерапии. Модель острого перитонита проведена путем введения 20% каловой взвеси из расчета 0,8 г/кг в брюшную полость, а модель острого панкреатита – введение желчи в ткань поджелудочной железы в 6 точках по 0,2 мл. Оценены эндогенная интоксикация (молекулы средней массы, индекс токсичности, общая и эффективная концентрации альбумина) и интенсивность процессов перекисного окисления мембранных липидов (диеновые и триеновые конъюгаты, малоновый диальдегид), активность фосфолипазы A₂ и супероксиддисмутазы как в плазме крови, так и в тканях печени, почек и кишечника. Установлено, что вне зависимости от характера воспалительного процесса брюшной полости синдром эндогенной интоксикации сопряжен с интенсификацией перекисного окисления липидов и активизацией фосфолипаз не только в плазме крови, но и тканевых структурах различных органов (печени, почек, кишечника). Включение в терапию ремаксола приводит к уменьшению выраженности оксидативного стресса и фосфолипазной активности в исследованных тканевых структурах и, как следствие, к уменьшению эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: перитонит, панкреатит, эндотоксикоз, оксидативный стресс, фосфолипазная активность.

THE RATIONALE FOR THE NEW APPROACH IN THE SURGICAL CORRECTION OF ENDOTOXEMIA OF DIFFERENT ORIGIN

Bolotskikh V.A.¹, Vlasov A.P.², Vasilyev V.V.², Vlasova T.I.², Ganina M.V.², Sheyranov N.S.², Glushkov V.M.², Khudaiberenova G.D.²

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: bolotskich@mail.ru;

²National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

Experimental studies were carried out on rabbits, who divided into groups: group I (n = 10) is a model of acute peritonitis; group II (n = 10) - a model of acute pancreatitis; group III (n = 10) is a model of acute peritonitis on the background of Remaxolotherapy, group IV (n = 10) is a model of acute pancreatitis on the background of Remaxolotherapy. The model of acute peritonitis was done by injection of 20% fecal suspension by 0.8 g/kg into the abdominal cavity of the rate, and the model of acute pancreatitis was by injection of bile into pancreatic tissue of the rate at 6 points by 0.2 ml. Endogenous intoxication (medium weight molecules, toxicity index, total and effective albumin concentrations) and the intensity of membrane lipid peroxidation processes (diene and triene conjugates, malonic dialdehyde), activity of phospholipase A₂ and superoxide dismutase were evaluated both in blood plasma and in liver, kidney and intestines. It was found that the syndrome of endogenous intoxication is associated with the intensification of lipid peroxidation and activation of phospholipases not only in the blood plasma, but also in the tissue structures of various organs (liver, kidneys, intestines), regardless of the nature of the inflammatory process of the abdominal cavity. The inclusion of Remaxol in therapy leads to a decrease in the severity of oxidative stress and phospholipase activity in the studied tissue structures and, as a consequence, to a decrease in endogenous intoxication.

Keywords: peritonitis, pancreatitis, endotoxemicosis, oxidative stress, phospholipase activity.

Одной из важнейших причин смерти больных urgentной хирургической патологией органов брюшной полости остается эндогенная интоксикация. Токсические продукты приводят к поражению различных органов и систем, вызывая нарушение их

функционирования, что может замыкать порочный круг и зачастую порождать необратимый их сбой [1; 2]. Поэтому неслучайно в последние десятилетия отмечается активная исследовательская работа по поиску новых способов детоксикационной терапии [3; 4]. Получены обнадеживающие результаты, итогом чего стало существенное уменьшение летальности даже у тяжелейших больных. Однако поиск новых способов детоксикационной терапии продолжается [5; 6]. Одним из недостаточно изученных объектов для мотивированного купирования эндогенной интоксикации остаются катаболические процессы, которые, по современным сведениям, являются неотъемлемым спутником острых ургентных болезней живота, причем их присутствие не только в зоне основного воспалительного очага, но и вне его (организменный уровень) [7; 8].

Цель исследования. При различной ургентной патологии (острый перитонит, острый панкреатит) определить сопряженность эндогенной интоксикации организма с одними из триггерных механизмов катаболических процессов (перекисным окислением мембранных липидов и фосфолипаз), на основе чего разработать новый подход детоксикационной терапии.

Материал и методы исследования. Опыты поставлены на 40 кроликах породы шиншилла массой от 3,9 до 4,7 кг. Исследования поставлены в соответствии с этическими нормами и рекомендациями по работе с лабораторными животными, согласно «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985). При манипуляциях, причиняющих боль, применялась тотальная анестезия путем внутривенного введения тиопентал-натрия из расчета 0,04 г/кг массы тела животного.

Выделены четыре группы исследований. Первая группа (n=10) - на модели острого перитонита в раннем послеоперационном периоде изучали явления эндогенной интоксикации, активность фосфолипаз и интенсивность окислительного стресса. Вторая группа (n=10) - такого рода исследования проводили на модели острого отека панкреатита. Третья группа (n=10) - на модели острого перитонита в раннем послеоперационном периоде изучали эффективность ремаксола в коррекции расстройств гомеостаза. Четвертая группа (n=10) – исследования, аналогичные третьей группе, проводили на модели острого панкреатита.

Модель острого перитонита. Животным под наркозом вводили в брюшную полость 20% каловой взвеси из расчета 0,8 г/кг. Через 24 ч проводили лапаротомию, санацию брюшной полости, шов лапаротомной раны (Власов А.П., 1991).

Модель острого панкреатита. Кроликам под наркозом выполняли лапаротомию, забор желчи из желчного пузыря с последующим ее введением в ткань поджелудочной железы в 6

точках по 0,2 мл (Буянов В.М. и др., 1989).

Контрольные этапы периода наблюдения – 1, 3, 5-е сутки.

В раннем послеоперационном периоде животным проводили инфузионную (70 мл/кг), а в первой и третьей группе – антибактериальную терапию. В третьей и четвертой группе ежедневно внутривенно капельно вводили ремаксол из расчета 30 мл/кг. В этих группах общий объем инфузий приравнивали к группам сравнения (первой и второй).

В работе использовали следующие методы.

Оценку эндогенной интоксикации проводили по уровню токсических продуктов гидрофильной (молекулы средней массы) и гидрофобной природы (расчет резерва связывающей способности альбумина и индекса токсичности плазмы по альбумину на основе определения общей и эффективной концентрации альбумина).

Интенсивность процессов перекисного окисления мембранных липидов (ПОЛ) определяли по уровню первичных и вторичных молекулярных продуктов (диеновых и триеновых конъюгатов, малонового диальдегида) в плазме крови, а также в тканевых структурах печени, почек и кишечника. В указанных тканях определяли активность фосфолипазы А2 и супероксиддисмутазы.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 7,0. Использовали оценку различий средних величин с помощью критерия t (Стьюдента), корреляционную зависимость – критерия r.

Результаты исследования и их обсуждение

Как указано выше, в работе исследованы две патологии, которые относятся к ургентным: острый перитонит и острый отечный панкреатит. Однако оба заболевания кардинально отличаются друг от друга. Различие заключается в том, что при первом в патогенезе преобладают воспалительные явления гнойного характера, при втором – воспаление протекает по асептическому варианту.

Такой методологический подход позволяет установить значение различных этиологических факторов в патогенезе эндогенной интоксикации, с одной стороны, и определить некоторые универсальные эндотоксикозиндуцированные процессы – с другой.

Выбранные модели оказались вполне адекватными для решения поставленной цели. У животных развивался острый перитонит или острый панкреатит.

Нами установлено, что в начальные сроки после моделирования у животных первых двух групп отмечались выраженные явления эндогенной интоксикации, о чем свидетельствовало значительное повышение в плазме крови животных токсических продуктов как гидрофильной (на 34,7–93,2%), так и гидрофобной природы (на 25,3–79,6%) (рис. 1).

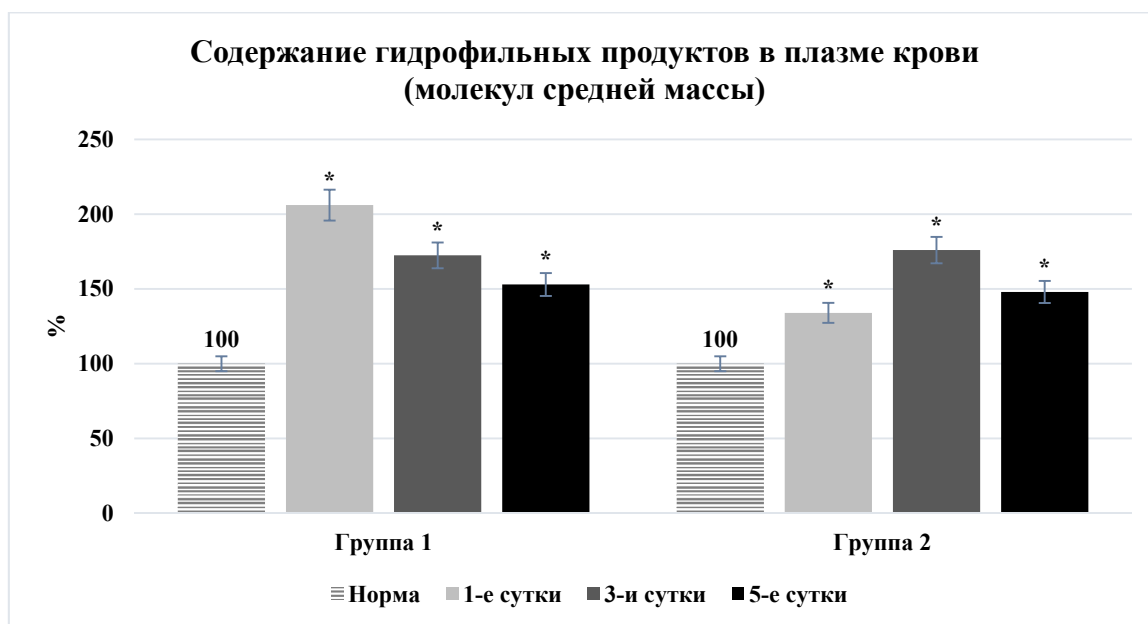


Рис. 1. Динамика содержания молекул средней массы в плазме крови (– достоверность изменения показателя относительно нормы)*

При изучении их содержания в динамике выявлен факт резкого их увеличения при остром перитоните в первые сутки после операции и на третьи сутки при остром панкреатите.

Интересные сведения нами получены при исследовании интенсивности перекисного окисления мембранных липидов.

Оказалось, что при обеих патологиях отмечено существенное повышение уровня молекулярных продуктов липопероксидации. Так, уровень начальных продуктов ПОЛ при остром перитоните повышался на 33,1–114,2% ($p < 0,05$), вторичных – на 27,9–106,1% ($p < 0,05$), при остром панкреатите – на 22,5–99,7% и 19,3–87,4% ($p < 0,05$) соответственно. Отметим, что максимальное повышение интенсивности оксидативного стресса при остром перитоните выявлено в первые сутки после операции, при остром панкреатите – через трое суток (рис. 2).

Указанные расстройства гомеостатических констант сопровождались существенным снижением активности супероксиддисмутазы (на 12,5–38,4% ($p < 0,05$) при остром перитоните и на 14,8–34,3% ($p < 0,05$) при остром панкреатите).

Подчеркнем, что при обоих заболеваниях, особенно при остром панкреатите, в плазме крови резко повышалась фосфолипазная активность. Так, активность фосфолипазы А2 при остром перитоните повышалась в 1,7–4,3 раза ($p < 0,05$), при остром панкреатите – в 4,4–9,8 раза ($p < 0,05$).

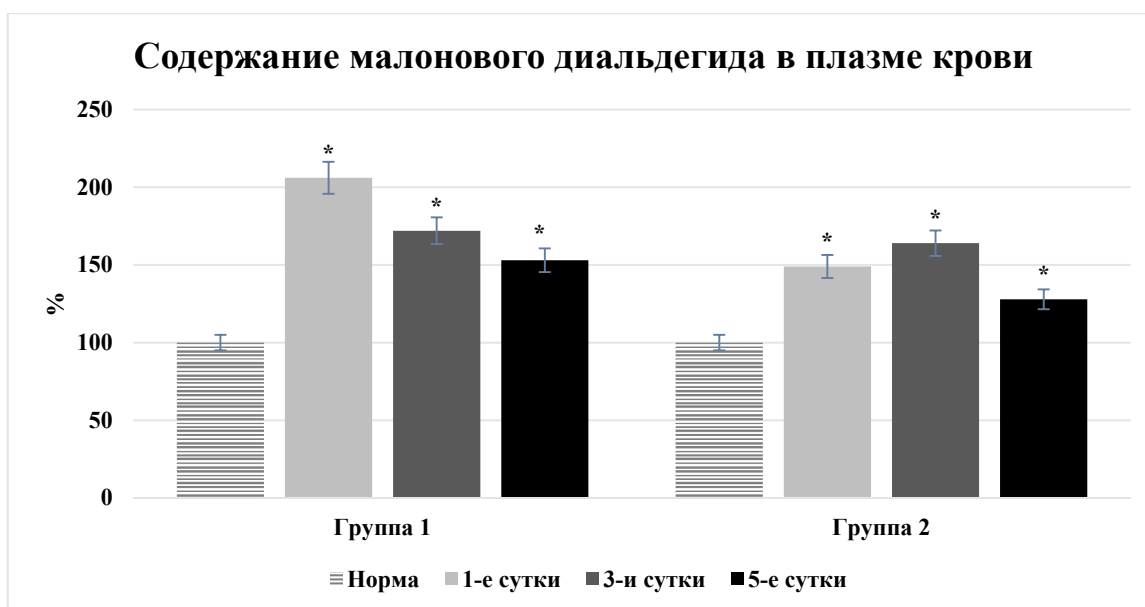


Рис. 2. Динамика содержания малонового диальдегида в плазме крови (* – достоверность изменения показателя относительно нормы)

При проведении корреляционного анализа установлено, что между содержанием в плазме крови токсических продуктов и интенсивностью липопероксидации, а также между первыми и активностью фосфолипазы А2 существует корреляционная зависимость: $r=0,834-0,923$ и $0,856-0,945$ ($p<0,05$) соответственно.

Интересен для науки выявленный факт сопряженности выраженности эндогенной интоксикации при изученных заболеваниях с перекисным окислением мембранных липидов и фосфолипазной активностью тканевых структур исследованных органов (печени, почек и кишечника).

Оказалось, что как при остром перитоните, так и при остром панкреатите в тканях органов возникают существенная интенсификация (на $17,4-47,1\%$ ($p<0,05$) в печени, на $12,2-39,8\%$ ($p<0,05$) в почках, на $14,7-44,2\%$ ($p<0,05$) в кишечнике) липопероксидации и активизация (на $22,3-78,2\%$ ($p<0,05$) в печени, на $15,5-59,7\%$ ($p<0,05$) в почках, на $19,0-82,9\%$ ($p<0,05$) в кишечнике) фосфолипаз.

Статистические расчеты показали, что между содержанием в плазме крови токсических продуктов и интенсивностью липопероксидации, а также между первыми и активностью фосфолипазы А2 в тканях исследованных органов также имеется корреляционная зависимость: $r=0,783-0,879$ и $0,805-0,917$ ($p<0,05$) соответственно.

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет сделать важный вывод, что в патогенезе увеличения уровня токсических продуктов в плазме крови при острой хирургической патологии (на примере острого перитонита и острого панкреатита) важнейшую роль играют катаболические процессы, вызванные

мембранодестабилизирующими явлениями, возникшими вследствие активизации перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипаз. Следует обратить внимание на факт существования такого рода закономерности вне зависимости от характера воспалительного процесса. Важнейшим прикладным аспектом полученных результатов видим в разработке нового подхода в коррекции эндогенной интоксикации при ургентной патологии живота. В основе его положен принцип управления патологическим процессом по количественным и качественным изменениям основных мембранообразующих липидов – патофизиологических явлений, итогом которых являются мембранодестабилизирующие и/или мембранодеструктивные проявления. Непосредственным объектом для влияния на этот компонент патогенеза эндотоксикоза являются оксидативный стресс и активизация фосфолипаз.

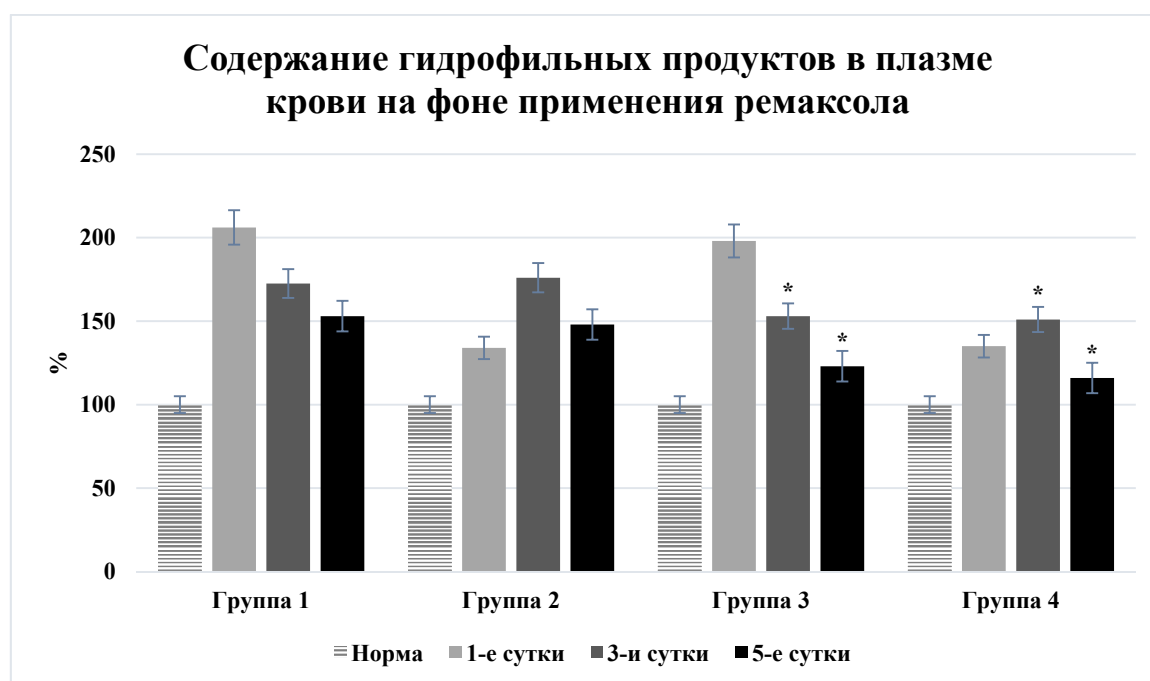


Рис. 3. Динамика содержания молекул средней массы в плазме крови на фоне применения ремаксолола (* – достоверность изменения показателя относительно группы сравнения без применения ремаксолола)

Указанное явилось научной базой для апробации в качестве инструмента воздействия на указанные триггерные механизмы препаратов, обладающих способностью их корректировать. С этой целью нами апробирован ремаксол, который обладает антигипоксантной, антиоксидантной и гепатопротекторной активностью.

Оказалось, что включение в терапию ремаксолола приводило к заметному уменьшению выраженности эндогенной интоксикации как при остром перитоните, так и при остром панкреатите. Уровень токсических продуктов в плазме крови снижался уже после первого

приема, а через трое суток эффект был отчетливым: достоверное снижение гидрофобных (на 12,4–24,2%) и гидрофильных (на 17,7–31,6%) токсических продуктов (рис. 3).

Уменьшение выраженности эндогенной интоксикации на фоне использования препарата сопровождалось уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипаз.

Позитивное действие препарата на указанные процессы зарегистрировано также уже после первого его введения, а достоверный эффект – через трое суток, когда уровень молекулярных продуктов ПОЛ в плазме крови снижался при остром перитоните на 17,9–28,5% ($p < 0,05$), при остром панкреатите – на 19,3–26,9% ($p < 0,05$) (рис. 4), а активность фосфолипазы А2 – на 14,1–26,3% ($p < 0,05$) и 37,4–48,1% ($p < 0,05$) соответственно.

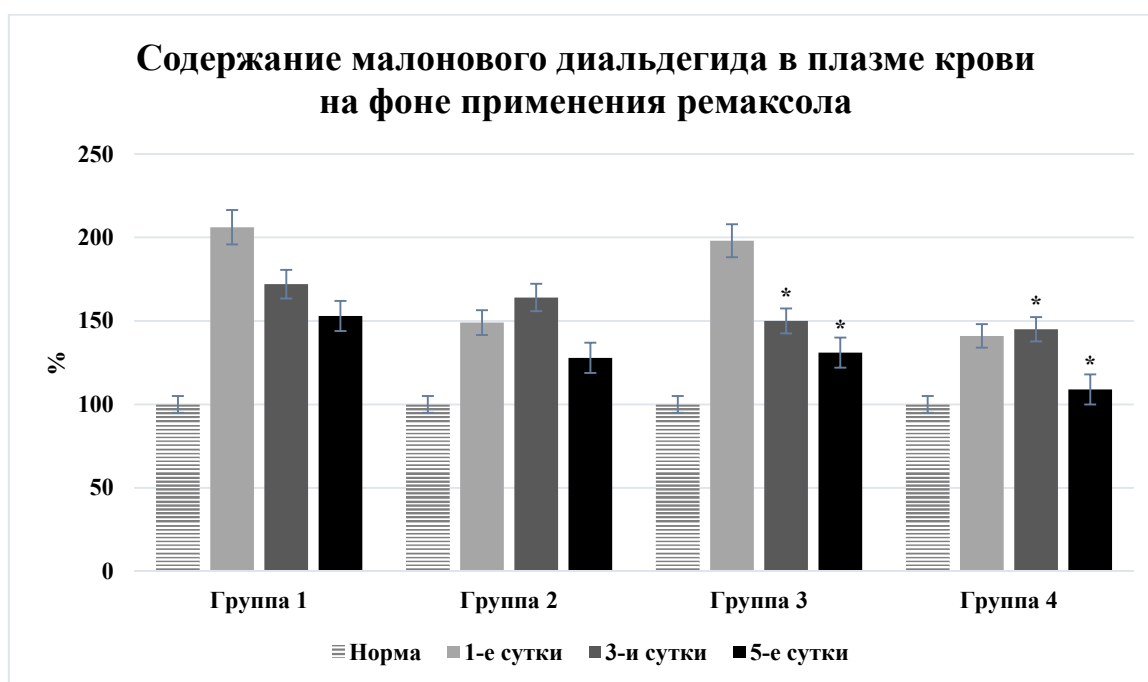


Рис. 4. Динамика содержания малонового диальдегида в плазме крови на фоне применения ремаксола (* – достоверность изменения показателя относительно группы сравнения без применения ремаксола)

Подчеркнем, что во многом аналогичный эффект влияния препарата определялся на органном уровне. Оказалось, что как при остром перитоните, так и при остром панкреатите в тканях органов происходило снижение интенсивности ПОЛ и активности фосфолипаз: в печени – на 11,2–29,1% и 8,1–17,3% ($p < 0,05$) соответственно; в почках – на 9,0–18,4% и 7,4–16,6% ($p < 0,05$) соответственно; в кишечнике – на 12,3–24,8% и 8,9–20,4% ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, полученные экспериментальные данные по апробации ремаксола подтверждают важность мембранодестабилизирующих явлений в патогенезе эндогенной

интоксикации. Способность препарата снижать активность одних из триггерных механизмов мембранодеструктивных явлений неминуемо реализовывалась в уменьшении выраженности эндотоксикоза. Акцентируем внимание и на том, что указанный эффект определялся вне зависимости от характера воспалительного процесса брюшной полости, что также вносит определенный вклад в доказательную базу разработанной концепции.

Выводы. В патогенезе эндогенной интоксикации при острой хирургической патологии живота вне зависимости от характера воспалительного процесса важную роль играют катаболические процессы, обусловленные мембранодестабилизирующими явлениями вследствие избыточной активности липопероксидации и фосфолипаз.

С детоксикационной целью патогенетически обосновано применение терапии, направленной на уменьшение активности триггерных механизмов поражения биомембран клеток – основы катаболических процессов.

Список литературы

1. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии // Биорадикалы и антиоксиданты. 2015. № 2(2). С. 5-18.
2. Strobel O., Werner J., Büchler M.W. Surgical therapy of peritonitis. Chirurg. 2011. № 82 (3). P. 242-248.
3. Ермолов А.С., Воленко А.В., Горский В.А. Радикальное устранение источника перитонита – кардинальная проблема хирургического лечения перитонита // Анналы хирургии. 2016. Т. 21, № 3. С. 211-214.
4. Сажин В.П., Карсанов А.М., Маскин С.С. Что такое сепсис: 25-летний опыт развития концепции // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 1. С. 82-87.
5. Ачкасов Е.Е., Есипов А.В., Пекшев А.В. Использование аппарата генерации экзогенного монооксида азота в лечении перитонитов // Медицинская техника. 2018. № 1 (307). С. 47-50.
6. Григорьева Т.И. Роль липидмодифицирующегося компонента биомембран в противополопанкреатическом эффекте препаратов метаболического типа действия // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2008. № 3. С. 52-56.
7. Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. М.: Наука, 2009. С. 65-73.
8. Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Леднева А.В. Применение и эффективность «Спленипада» и «Ронколейкина» в лечении гнойно-воспалительных и иммунодефицитных

заболеваний // Пермский медицинский журнал. 2016. № 1. Том 33. С. 66-70.