

ВЛИЯНИЕ РЕАМБЕРИНА НА ЭФФЕКТ ФОТОТЕРАПИИ ПРИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. П. Власов, Т. И. Григорьева, И. В. Потянова, С. Г. Анаскин,
О. А. Хаирова, Н. Г. Кульченко¹

Комбинированное применение фототерапии и антигипоксанта реамберина при эндогенной интоксикации способствует быстрому (через сутки) восстановлению функционального состояния легких, предупреждает развитие респираторного дистресс-синдрома. Высокая эффективность комбинированной терапии определяется ее мембраностабилизирующей активностью, что обусловлено способностью корригировать липидный метаболизм в ткани легких.

Ключевые слова: реамберин, фототерапия, легкие, эндогенная интоксикация, липиды

ВВЕДЕНИЕ

Синдром эндогенной интоксикации является универсальным звеном патогенеза и главным фактором, определяющим тяжесть течения различных заболеваний [1]. Данный синдром представляет сложный полиэтиологический многофазный патологический процесс, представления о механизмах развития которого, сложившиеся к настоящему времени, базируются на признании ведущей роли мембранодеструктивных процессов на молекулярном уровне [2]. Острый панкреатит относится к числу наиболее частых хирургических заболеваний, сопровождающихся развитием тяжелой эндогенной интоксикации. При остром панкреатите легкие выступают первой и главной “мишенью” большинства известных факторов тканевого повреждения [6], что в последующем приводит к развитию респираторного дистресс-синдрома (синдром острого поражения легких) [3, 5, 7]. С целью предупреждения и коррекции острого поражения легких при эндотоксикозе используют различные лечебные агенты, в том числе обладающие способностью устранять нарушения в липидном компоненте биомембран [4]. В доступной литературе отсутствуют сведения об эффективности квантовой и антигипоксантной терапии этого грозного осложнения. Патофизиологическому обоснованию такого рода терапии респираторного дистресс-синдрома посвящена настоящая работа.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены экспериментальные исследования на 42 взрослых беспородных половозрелых собаках обоего пола. Острый панкреатит моделировали по способу В. М. Буянова и соавт. [7]. В контрольные сроки (1, 3, 5-е сутки) осуществляли забор

крови, биопсию ткани легкого. В послеоперационном периоде проводили инфузионную терапию (внутривенное введение 5 % раствора глюкозы и 0,89 % раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы тела животного). В опытных группах животным в комплексную терапию включали ультрафиолетовое облучение аутокрови (II группа), внутривенные инъекции 1,5 % раствора реамберина из расчета 10 мл/кг массы тела (III группа), сочетанное применение УФО аутокрови и внутривенных инъекций 1,5 % раствора реамберина из расчета 10 мл/кг массы тела (IV группа).

После санации брюшной полости животным II и IV групп выполняли первый сеанс ультрафиолетового облучения аутокрови в объеме 2 мл/кг с помощью аппарата МД-73М “Изольда”. Экспозиционная доза составляла 600 – 700 Дж/м², которая считается оптимальной [8].

В группах сравнения также производилась эксфузия крови, которую стабилизировали раствором глюцира и подвергали прохождению через капиллярную кювету аппарата. При этом ртутно-кварцевая лампа была отключена. Таким образом на аутокровь также воздействовали механический фактор и фиксирующее средство, что позволяло достаточно полно судить о влиянии на кровь и организм в целом ультрафиолетового облучения.

Уровень эндотоксемии оценивали по содержанию молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови. Для характеристики физико-химических свойств альбумина определяли эффективную (ЭКА) и общую (ОКА) концентрацию альбумина в сыворотке крови. Резерв связывания альбумина (РСА) определяли по формуле: $РСА = ЭКА/ОКА$. Индекс токсичности плазмы (ИТ) определяли по формуле: $ИТ = ОКА/ЭКА - 1$. Изучали активность процессов перекисного окисления липидов в тканевых структурах легких по содержанию диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Определяли активность фосфолипазы А₂ в ткани легких. Определяли состояние антиоксидантной сис-

¹ Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. А. П. Власов) ФГБОУ ВПО “Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева”, 430000, Саранск, ул. Большевикская, 68.

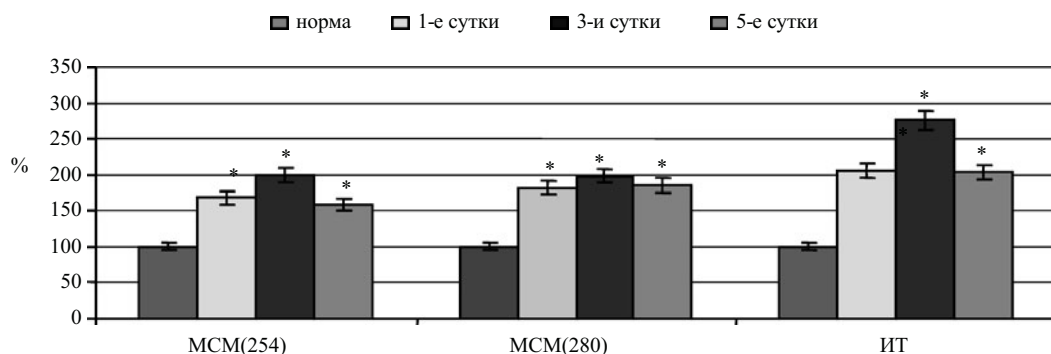


Рис. 1. Показатели эндогенной интоксикации плазмы крови при остром панкреатите на фоне инфузионной терапии (значения нормы приняты за 100 %; * — достоверность отличия от нормы при $p < 0,05$).

темы защиты по активности каталазы и супероксид-дисмутазы. Определяли качественный и количественный состав липидов тканевых структур легких. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови оценивали при помощи микроанализатора ЭЦ-60. В качестве маркеров гипоксии определяли содержание молочной и пировиноградной кислот в сыворотке крови.

Исследования проведены в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными (“Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных” (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г.), Федеральный закон “О защите животных от жестокого обращения” от 01.01.1997 г., приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267 “Об утверждении правил лабораторной практики”) и одобрены локальным этическим комитетом.

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционный анализ — критерия r .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что модель острого панкреатита адекватна для решения поставленных задач. Полученные в контрольной группе результаты подтверждают, что при развитии острого панкреатита появляются признаки выраженного эндотоксикоза (рис. 1).

Установлено, что при остром панкреатите развитие эндогенной интоксикации сопровождается ацидозом с метаболическим и дыхательным компонентами, что можно расценивать как один из косвенных факторов, подтверждающих развитие респираторного дистресс-синдрома. Пик данных изменений, зафиксированный на третьи сутки экспериментального исследования, был сопряжен с максимальной выраженностью эндотоксикоза и развитием гипоксии. Дефицит оснований превышал нормальный уровень на 44,7 – 93,5 % ($p < 0,05$), сумма буферных оснований снижалась относительно нормы на 22,3 % ($p < 0,05$) лишь на третьи сутки эксперимента, показатели истинного и стандартного бикарбоната уменьшались на 19,3 – 22,4 и 21,9 – 27,1 % ($p < 0,05$) соответственно. Водородный

показатель на протяжении всего экспериментального исследования оставался стабильным и не отличался от нормы. Парциальное давление углекислого газа было выше нормы на 20 – 33,7 % ($p < 0,05$), кислорода — ниже нормы на 13,1 – 19,9 % ($p < 0,05$). Сатурация венозной крови кислородом снижалась относительно нормы на 13,1 – 22,8 % ($p < 0,05$).

Выявлено, что при остром панкреатите отмечается существенное нарушение транскапиллярного обмена жидкости в легких в виде увеличения объема внесосудистой фракции преимущественно за счет увеличения интерстициального компонента. Так, объем внесосудистой жидкости относительно нормы значительно увеличивался и был выше ее на 36,4 – 73,4 % ($p < 0,05$). Показатели интерстициальной и внутриклеточной жидкости в динамике патологического процесса превосходили норму на 21,8 – 41,5 и 58,2 – 120,7 % ($p < 0,05$) соответственно.

Обнаружено, что в ткани легких при эндотоксикозе, развивающемся при остром панкреатите, наблюдаются выраженные нарушения липидного метаболизма (рис. 2).

При остром панкреатите в тканевых структурах легких отмечалась значительная интенсификация процессов перекисного окисления липидов и активизация фосфолипазы A_2 на 45,95 – 95,5 % ($p < 0,05$). В тканевых структурах легких снижался антиоксидантный потенциал.

Во второй экспериментальной группе нами применено ультрафиолетовое облучение аутокрови. Полученные результаты показывают некоторую эффективность УФО в предупреждении прогрессирования расстройств липидного метаболизма в легочной ткани, вызывающих развитие мембранодеструктивных процессов с формированием в дальнейшем морфофункциональных нарушений тканевых структур легкого. На фоне применения УФО крови при лечении острого панкреатита отмечается незначительная стабилизация показателей их липидного состава. Кроме того, при использовании данного способа терапии лишь на конечном этапе исследования в плазме крови наблюда-

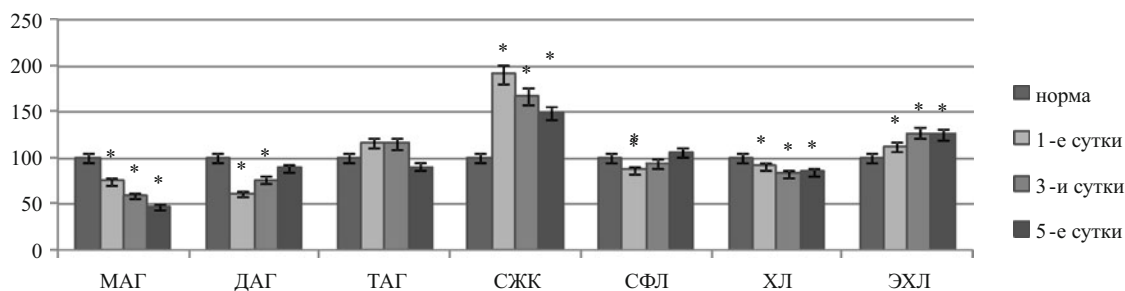


Рис. 2. Содержание некоторых липидов в тканях легких при остром панкреатите на фоне инфузионной терапии (* — достоверность изменений относительно нормы при $p < 0,05$).

лось снижение выраженности эндогенной интоксикации. Кислотно-основное равновесие и газовый состав крови подвергались незначительным положительным изменениям, причем данная схема терапии начинала оказывать достоверное действие только с 3 – 5-х суток от начала лечения.

В третьей экспериментальной группе при остром панкреатите на фоне применения реамберина, по сравнению с данными контрольной группы, в плазме крови выявлено снижение выраженности эндогенной интоксикации: индекс токсичности плазмы был ниже контрольных цифр на пятые сутки терапии на 20,9 % ($p < 0,05$).

На фоне применения реамберина уровень молочной кислоты в плазме крови был ниже контроля на 12,67 – 26,83 % ($p < 0,05$), пировиноградной кислоты — на 18,89 – 35,09 % ($p < 0,05$).

При данной схеме терапии наблюдалась стабилизация газового и кислотно-основного состава крови. Сатурация артериальной и венозной крови кислородом увеличивалась на 13,7 – 14,6 и 12,5 – 15,9 % ($p < 0,05$) соответственно. Вязкость крови относительно контроля снижалась. Дефицит оснований был ниже контрольных данных на 14,6 – 31,1 % ($p < 0,05$). Относительно контроля повышалась сумма буферных оснований, показатели истинного и стандартного бикарбоната.

Выявлен существенный положительный эффект препарата по отношению к процессам липопереокисления в тканях легких. При применении реамберина уровень молекулярных продуктов ПОЛ в тканевых структурах легких существенно снижался (рис. 3).

При применении реамберина фосфолипазная активность в легочной ткани снижалась на 16,05 – 47,75 % ($p < 0,05$).

Применение реамберина в терапии острого панкреатита оказывало значительное положительное влияние на липидный спектр тканевых структур легких, причем уже с первых суток лечения выявлен существенный эффект.

В четвертой экспериментальной группе животных оценивали эффективность комбинации УФО крови и антигипоксанта реамберина в коррекции респираторного дистресс-синдрома. При остром панкреатите на фоне сочетанного применения указанных лечебных

агентов уже с первых суток выявлено существенное снижение выраженности эндогенной интоксикации (рис. 4).

Эксперименты показали, что при комбинированном применении фототерапии и антигипоксанта реамберина в лечении острого панкреатита отмечено существенное снижение в плазме крови лактата и пирувата уже через сутки.

При использовании комбинированной терапии быстро восстанавливался и газовый состав крови. Так, парциальное давление углекислого газа было ниже контрольных данных на 14,2 – 18,5 % ($p < 0,05$), парциальное давление кислорода в артериальной и венозной крови повышалось на 20,3 – 21,6 и 14,7 – 23,3 % ($p < 0,05$) соответственно.

На фоне комбинированного применения фототерапии и антигипоксанта реамберина отмечалось улучшение транскапиллярного обмена жидкости в легких в виде снижения объема внесосудистой жидкости. Положительный эффект лечебных агентов начал проявляться с первых суток их применения.

Комбинированное применение фототерапии и реамберина приводило к быстрому восстановлению липидного обмена в легочной ткани. Так, содержание свободных жирных кислот было ниже данных контрольной группы на 29,25 – 30,75 % ($p < 0,05$), лизофосфолипидов — на 35,22 – 39,18 % ($p < 0,05$), фосфатидилэтаноламина — на 17,69 – 23,48 % ($p < 0,05$), эфиров холестерина — на 25,12 – 27,65 % ($p < 0,05$), фосфатидилинозитола — на 19,84 – 20,13 % ($p < 0,05$), а концентрация диацилглицеролов возрастала на 27,78 – 49,49 % ($p < 0,05$), фосфатидилхолина — на 43,4 – 53,88 % ($p < 0,05$), моноацилглицеролов — на 18,91 – 35,51 % ($p < 0,05$), холестерина — на 20,59 – 29,65 % ($p < 0,05$), фосфатидилсерина — на 16,42 – 58,12 % ($p < 0,05$).

На фоне эндогенной интоксикации и гипоксии при остром панкреатите развивается респираторный дистресс-синдром, сопровождающийся нарушением функционального и метаболического состояния тканей легких. Применение инфузионной терапии не позволяет предотвратить в полном объеме данные изменения. Эффект ультрафиолетового облучения аутокрови в коррекции острого повреждения легких при эндоген-

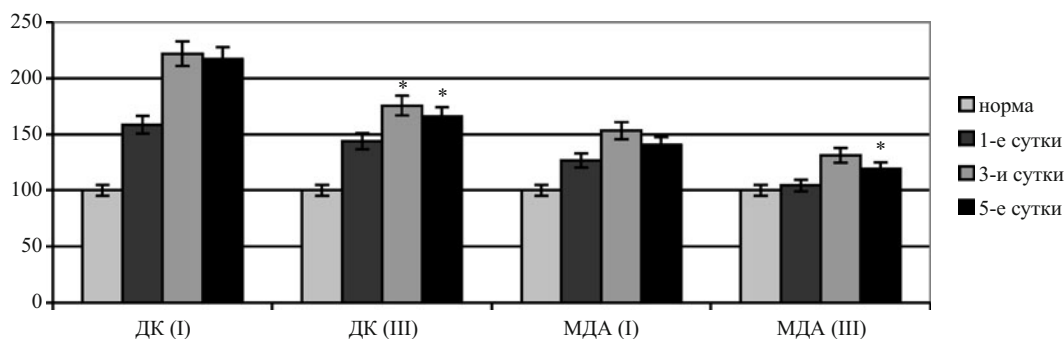


Рис. 3. Показатели перекисного окисления липидов ткани легких на фоне применения реамберина при остром панкреатите (I – данные контрольной группы; III – данные опытной группы; * – изменения показателей, достоверные по отношению к контрольному уровню при $p < 0,05$).

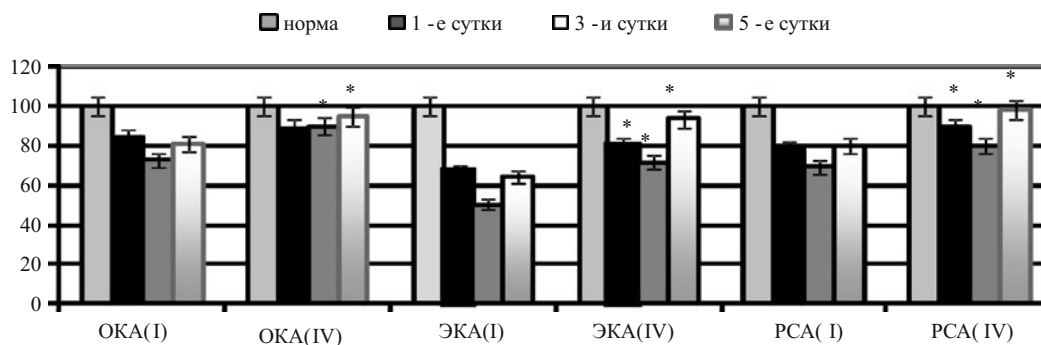


Рис. 4. Показатели эндогенной интоксикации при остром панкреатите на фоне комбинированного применения фотогемотерапии и антигипоксанта реамберина (I – контрольная группа; IV – опытная группа; значения нормы приняты за 100%; * – достоверность отличия от данных контрольной группы при $p < 0,05$).

ной интоксикации панкреатогенного происхождения проявляется только через трое-пятеро суток. Замедленный эффект УФО-терапии обусловлен сохранением высокой интенсивности процессов перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2 в тканевых структурах легких. Реамберин оказывает быстрое и значительное влияние на нормализацию функционального состояния ткани легких, процесс липоперекисления и липидный обмен. При комбинированном применении фотогемотерапии и антигипоксанта реамберина отмечается быстрое (через сутки) восстановление функционального состояния легких. Высокая эффективность комбинированной терапии определяется быстрой мембраностабилизирующей активностью, что обусловлено способностью своевременно корректировать липидный метаболизм в тканевых структурах легких.

ВЫВОДЫ

1. Применение фотогемотерапии в начальные сроки эндогенной интоксикации панкреатогенного происхождения не препятствует развитию острого повреждения легких. Положительный эффект УФО-терапии определяется только через 3 суток.

2. Антигипоксанта реамберин оказывает быстрое благоприятное действие на развитие острого токсиче-

ского повреждения легких. На фоне его использования происходит снижение общей гипоксии, в тканевых структурах легких уменьшается интенсивность процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран, ингибируется чрезмерная активность фосфолипазных систем.

3. Эффективность комбинированной терапии определяется ее высокой мембраностабилизирующей активностью. Происходит быстрое восстановление липидного метаболизма в тканевых структурах легких, стабилизация в них транскапиллярного обмена. Одним из значимых механизмов мембранопротекторного действия комбинации исследованных лечебных агентов является ее способность уменьшать в тканевых структурах легких свободнорадикальное окисление липидов и фосфолипазную активность, а на организменном уровне – явления гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. П. Власов, В. А. Трофимов, В. Г. Крылов, *Системный липидный дистресс-синдром в хирургии*, Наука, Москва (2009).
2. А. П. Власов, Т. В. Тарасова, В. А. Трофимов и др., *Мембранодестабилизирующие явления при токсическом повреждении легких и сердца и их коррекция*, Наука, Москва (2010).
3. С. Н. Авдеев, *Острый респираторный дистресс-синдром*, Consilium Medicum, 7(4), 2005.
4. Ю. А. Владимиров, *Биохимия*, 69, Вып. 1, 103 – 113 (2004).

5. И. В. Саушев, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Саранск (2007).
6. В. Л. Кассиль, Е. С. Золотокрылина, *Острый респираторный дистресс-синдром*, Медицина, Москва (2003), с. 223.
7. В. М. Буянов, И. В. Ступин, В. Н. Егиев и др., *Клин. хирургия*, № 11, 24 – 26 (1989).
8. И. Н. Пиксин, *Аутогемотрансфузии крови при хирургических вмешательствах*, Мордов. ун-т, Саранск (1991).
9. P. R. Rocco, C. Dos Santos, P. Pelosi, *Minerva Anesthesiol.*, **12**(75), 730 – 40 (2009).

Поступила 13.01.12

INFLUENCE OF REAMBERIN ON THE PHOTOHEMOTHERAPY OF ENDOGENOUS INTOXICATION CAUSED BY ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS

A. P. Vlasov, T. I. Grigorieva, I. V. Potjanova, S. G. Anaskin, O. A. Hairova, and N. G. Kulchenko

Mordvinian State University, ul. Bolshevistskaya 68, Saransk, Mordvinia, 430000, Russia

Combined application of photohemotherapy and antihypoxant reamberin for the treatment of endogenous intoxication favors fast (within one day) restoration of the functional condition of lungs and prevents the development of respiratory distress syndrome. High efficiency of the combined therapy is related to a fast stabilization of membranes, which is determined by the ability to correct lipid metabolism in lung tissues.

Key words: Reamberin, photohemotherapy, endogenous intoxication, lipids