

# ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕМАКСОЛА В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

А. П. Власов, Э. И. Начкина, Т. И. Григорьева, Т. В. Тарасова, И. В. Потянова<sup>1</sup>

В хронических модельных опытах на собаках установлено, что развитие респираторного дистресс-синдрома при остром панкреатите сопряжено с нарушением метаболических процессов в легочной ткани вследствие активизации тканевой коагуляционно-литической системы и изменения липидного обмена. Показано, что ремаксол ограничивает прогрессирование воспалительного процесса в легких, корректирует нарушения липидного метаболизма и изменения в системе гемостаза легких при остром панкреатите.

**Ключевые слова:** панкреатит, ремаксол, гемостаз, липидный обмен, легкие

### ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит до настоящего времени остается актуальной медико-социальной проблемой. Критическое состояние пациентов с острым панкреатитом обусловлено развитием эндогенной интоксикации. Под действием токсинов происходит поражение всех органов и систем организма, в том числе легких с развитием респираторного дистресс-синдрома [1, 3]. Важным звеном патогенеза дыхательной недостаточности при остром панкреатите является нарушение липидного обмена в легочной ткани и выраженные сдвиги в коагуляционно-литической системе [2, 4, 5]. Для коррекции липидного метаболизма используют препараты, содержащие янтарную кислоту. Целью работы явилось исследование влияния нового инфузионного препарата ремаксола, обладающего антигипоксантами, антиоксидантными и энерготропными свойствами, обусловленными его активными компонентами (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин, натрий, калий, магния хлорид) на некоторые функционально-метаболические и коагуляционно-литические показатели тканевых структур легких при респираторном дистресс-синдроме в условиях эндогенной интоксикации панкреатического генеза.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены экспериментальные исследования на взрослых беспородных половозрелых собаках обоего пола массой 7,2 – 12,7 кг. Первая группа ( $n = 15$ ) — контрольная: животным моделировали острый отечный панкреатит по способу В. М. Буянова и соавт. (1989). Собакам 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-е, 3-и, 5-е сутки) животным осуществляли забор крови и бронхоальвеолярного смыва, биопсию ткани легких. В динамике заболевания исследовали функционально-метаболические параметры легких, определяли состав мембранных липидов, содержание маркеров эндотоксикоза, параметры коагуляционно-литической системы плазмы крови и тканевых структур легких. В послеоперационном периоде животным проводили инфузионную терапию (внутривенное введение 5 % раствора глюкозы и 0,89 % раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного). Вторая группа ( $n = 15$ ) — опытная: при развитии респираторного дистресс-синдрома исследовали влияние ремаксола (10 мл/кг) на указанные компоненты гомеостаза и ткань легких.

Проводили определение молекул средней массы (О. И. Пикуза, Л. З. Шакирова, 1994), общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА, ЭКА) (Ю. А. Грызунов, Г. Е. Добрецов, 1994); функционально-композиционного состояния сурфактанта легких (В. А. Березовский, 1983); исследование обмена жидкости в легких (Н. М. Кривицкий и др., 1989; Н. Е. Хорохордин и др., 1994); определение кислотно-основного состояния и газового состава крови; хроматографические методы анализа (тонкослойная хроматография); количественное определение липидов (В. А. Трофимов, 1999). Получение тканевого экстракта легкого производилось по методу В. П. Скипетрова, К. К. Николенко (1969, 1970). Для оценки состояния гемостаза применяли биохимические методики. Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании острого панкреатита у животных контрольной группы развивался выраженный синдром эндогенной интоксикации, прогрессирующий несмотря на применение инфузионной терапии, что проявлялось существенным повышением в плазме крови гидрофиль-

<sup>1</sup> Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. А. П. Власов) ГОУВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева», Саранск, 430005, ул. Большевикская, 68.

ных и гидрофобных токсических продуктов. Эффективная концентрация альбумина уменьшалась на 34,1 – 56,7 % ( $p < 0,05$ ), общая концентрация альбумина — на 7,7 – 12,1 % ( $p < 0,05$ ), резерв связывающей способности альбумина (РСА) — на 14,7 – 42,7 % ( $p < 0,05$ ). Содержание молекул средней массы ( $\lambda = 254$  и 280 нм) в плазме крови было повышено на 45,9 – 121,9 % ( $p < 0,05$ ). На этом фоне возрастал индекс токсичности плазмы, который был увеличен в 1,6 – 3,9 раз.

При эндотоксикозе панкреатического генеза существенно изменялось кислотно-основное равновесие и газовый состав крови. Пик данных нарушений был сопряжен с максимальной выраженностью эндотоксикоза и воспалительных явлений в поджелудочной железе и был зафиксирован на трети суток эксперимента. Наблюдалось нарастание дефицита оснований, снижение суммы буферных оснований, показателей истинного и стандартного бикарбоната, водородного показателя. Возрастало парциальное давление углекислого газа и снижалось парциальное давление кислорода в артериальной и венозной крови с увеличением артериовенозной разницы. Таким образом, при эндотоксикозе панкреатического генеза вектор патологических изменений параметров гомеостаза указывает на развитие ацидоза смешанного генеза с метаболическим и дыхательным компонентами, что, безусловно, выступает как косвенный фактор подтверждения развития респираторного дистресс-синдрома при остром панкреатите.

Оценка функционально-композиционного состояния сурфактанта легких при эндотоксикозе панкреатического генеза показала значительные его патологические изменения. Так, поверхностная активность поверхностного слоя бронхоальвеолярного смыва (БАЛ) при отрыве пластины в статическом режиме при минимальном и максимальном сжатии ( $СПН_{\min}$  и  $СПН_{\max}$ ) возрастали, превышая нормальные показатели на 13,5 и 11,1 – 19,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Поверхностная активность БАЛ при минимальном и максимальном сжатии при динамическом режиме исследования ( $ДПН_{\min}$  и  $ДПН_{\max}$ )

увеличивались относительно исходного состояния на 33 – 77,7 и 13,3 – 18,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Следует отметить, что достоверный рост исследуемых показателей является признаком снижения поверхностной активности бронхоальвеолярного смыва.

Установлено, что при эндотоксикозе отмечается существенное нарушение транскапиллярного обмена жидкости в легких в виде увеличения объема внесосудистой жидкости преимущественно за счет повышения его интестинциального компонента.

Интенсификация мембранодеструктивных процессов при панкреатите носит системный характер, сопровождаясь существенным изменением качественного и количественного состава липидов в тканях. Поэтому нами проанализированы особенности модификации липидного обмена в тканях легких при экспериментальном панкреатите. Показано, что в тканях легких отмечаются значительные модификации липидного состава в виде увеличения содержания эфиров холестерина (ЭХ), свободных жирных кислот (СЖК), лизоформ фосфолипидов (ЛФЛ), фосфатидилинозитола (ФИ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), снижения уровня суммарных фосфолипидов (СФЛ), моноацилглицеролов (МАГ), диацилглицеролов (ДАГ), фосфатидилхолина (ФХ). Максимальной выраженности изменения большинства исследуемых показателей регистрировались на 3-и сутки заболевания.

Модификация липидного состава в организме сопровождается нарушениями со стороны системы гемостаза со сдвигом в сторону активации системы свертывания крови и угнетения фибринолитической активности.

Под влиянием экстракта тканевых структур легких время рекальцификации плазмы укорачивалось на 35,5 – 53 % ( $p < 0,05$ ), каолиновое время — на 26,3 – 46,8 % ( $p < 0,05$ ), протромбиновое время — на 29,1 – 40,6 % ( $p < 0,05$ ), тромбиновое время — на 25,9 – 48,7 % ( $p < 0,05$ ). Регистрировалось понижение эуглобулинового фибринолиза на 53,7 – 92,8 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Показатели газового состава плазмы крови при эндотоксикозе на фоне применения ремаксолола ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Норма	Этапы наблюдения (от момента моделирования), сутки		
			1-е	3-и	5-е
Парциальное давление $CO_2$ , кПа	I	5,94 ± 0,25	7,13 ± 0,37*	7,94 ± 0,38*	7,34 ± 0,35*
	II		6,95 ± 0,34*	<b>6,83 ± 0,37*</b>	<b>6,22 ± 0,35</b>
Парциальное давление $O_2$ в артериальной крови, кПа	I	11,85 ± 0,51	10,35 ± 0,48*	8,94 ± 0,41*	9,66 ± 0,45*
	II		10,69 ± 0,53	<b>10,24 ± 0,46*</b>	<b>11,37 ± 0,52</b>
Парциальное давление $O_2$ в венозной крови, кПа	I	7,65 ± 0,31	6,32 ± 0,29*	6,13 ± 0,27*	6,65 ± 0,32*
	II		<b>7,21 ± 0,25</b>	<b>7,33 ± 0,35</b>	7,48 ± 0,29
$SaO_2$ , %	I	96,15 ± 3,54	85,34 ± 3,29*	80,67 ± 3,72*	82,78 ± 3,56*
	II		89,54 ± 4,12	<b>91,69 ± 3,62</b>	<b>94,84 ± 4,08</b>
$SvO_2$ , %	I	85,97 ± 3,21	74,68 ± 2,96*	66,34 ± 2,85*	69,53 ± 3,17*
	II		76,54 ± 3,23*	<b>74,65 ± 2,74*</b>	<b>80,62 ± 3,58</b>
Вязкость, усл. ед.	I	3,72 ± 0,13	4,75 ± 0,21*	5,58 ± 0,26*	5,17 ± 0,24*
	II		<b>4,02 ± 0,19</b>	<b>4,86 ± 0,23*</b>	<b>4,32 ± 0,25*</b>

**Примечание:** Здесь и в табл. 2 и 3: I — контрольная группа; II — опытная группа. \* — достоверность отличия по отношению к исходному состоянию при  $p < 0,05$ , полужирный шрифт — достоверность отличия по отношению к контролю при  $p < 0,05$ .

Таким образом, при остром панкреатите отмечается формирование респираторного дистресс-синдрома, одним из важнейших патогенетических механизмов которого является нарушение липидного метаболизма, тесно сопряженное с расстройствами гемостаза. Данный факт определяет значимость своевременной векторной патогенетической терапии, направленной на коррекцию дислипидных явлений и коагуляционно-литической системы в легких, как основы предупреждения развития респираторного дистресс-синдрома, а также с целью снижения выраженности интоксикационного синдрома.

В серии опытов с использованием ремаксола установлено, что снижение уровня эндогенной интоксикации по сравнению с контролем наблюдалось уже с первых суток терапии, но более значимо проявлялось к третьим суткам лечения в виде повышения уровня ОКА, ЭКА, РСА и снижения индекса токсичности плазмы.

При оценке кислотно-основного состояния крови выявлено, что дефицит оснований был ниже контрольных данных на 14,6 – 31,1 % ( $p < 0,05$ ). Относительно контроля повышалась сумма буферных оснований на 12,8 – 14,6 % ( $p < 0,05$ ), показатели истинного и стандартного бикарбоната — на 14,6 – 22,7 и 17,4 – 20,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При введении ремаксола стабилизировался газовый состав крови. На этапах динамического наблюдения парциальное давление углекислого газа было ниже контрольных данных на 14 – 15,3 % ( $p < 0,05$ ), парциальное давление кислорода в артериальной и венозной крови повышалось на 14,5 – 17,7 и 14,1 – 19,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, сатурация артериальной и венозной крови кислородом увеличивалась на 13,7 – 14,6 и 12,5 – 15,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Препарат начинал оказывать достоверное действие уже с первых суток от начала лечения, многие показатели газового состава крови приближались к исходным к окончанию эксперимента (табл. 1).

Исследование функционально-композиционного состояния сурфактанта легких при введении ремаксола показало существенные положительные сдвиги, свидетельствующие о нормализации функционирования клеток

альвеол. Так,  $СПН_{\min}$  и  $СПН_{\max}$  снижались относительно контрольных показателей на 10,1 – 11,2 и 10,6 – 11,8 % ( $p < 0,05$ ) с третьих суток лечения.  $ДПН_{\min}$  и  $ДПН_{\max}$  снижались на 19,1 – 26,9 и 11,1 – 12,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Следует отметить, что достоверное снижение исследуемых показателей является признаком увеличения поверхностной активности бронхоальвеолярного смыва.

Установлено, что при введении ремаксола отмечается существенное улучшение транскапиллярного обмена жидкости в легких в виде снижения объема внесосудистой жидкости. Так, объем внесосудистой жидкости был ниже контроля на 25,9 – 28,7 % ( $p < 0,05$ ). Показатели интерстициальной и внутриклеточной жидкости легких во второй группе были ниже контрольных данных на 13 – 21,7 и 32,5 – 35,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом большинство показателей приближалось к исходным значениям, и фармакологический эффект препарата начинал проявляться с 1-х суток терапии.

Выявлена способность ремаксола корректировать липидный метаболизм тканевых структур легких. По сравнению с контролем отмечалось снижение уровня СЖК, ЭХС, ЛФЛ, ФЭА и ФИ на фоне повышения удельного содержания СФЛ, ДАГ, МАГ, ФС, СФМ и ФХ (табл. 2).

На фоне ремаксола прослеживалась выраженная положительная динамика изучаемых показателей гемостазиограммы плазмы крови, хотя основная их часть не достигала нормы даже к 5-м суткам лечения (табл. 3).

Для подтверждения изложенных положений изучен характер корреляционной связи между изменениями липидного состава тканевых структур легких и показателями гемостаза в плазме крови при введении ремаксола. Выявлена сильная разнонаправленная корреляционная зависимость состояния липидного обмена в клетках легких и системы гемостаза ( $r = 0,67 - 0,98$ ).

Таким образом, включение ремаксола в терапию острого панкреатита способствовало ограничению выраженности респираторного дистресс-синдрома, что проявилось улучшением функционально-метаболического со-

Таблица 2. Состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в тканях легких при эндотоксикозе на фоне применения ремаксола ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Норма	Этапы наблюдения (от момента моделирования), сутки		
			1-е	3-и	5-е
Лизофосфолипиды	I	0,72 ± 0,05	1,46 ± 0,13*	3,24 ± 0,21*	2,82 ± 0,19*
	II		<b>1,13 ± 0,09*</b>	<b>1,26 ± 0,08*</b>	<b>1,2 ± 0,09*</b>
Сфингомиелин	I	15,12 ± 0,84	17,63 ± 0,85*	11,57 ± 0,84*	12,24 ± 0,86*
	II		17,81 ± 0,88*	<b>16,77 ± 1,13</b>	<b>15,65 ± 0,99</b>
Фосфатидилхолин	I	28,63 ± 1,47	22,13 ± 0,93*	19,32 ± 0,98*	21,08 ± 1,22*
	II		<b>25,34 ± 1,24</b>	<b>24,37 ± 1,56*</b>	<b>27,76 ± 1,43</b>
Фосфатидилсерин	I	14,88 ± 0,74	15,34 ± 0,82	13,27 ± 0,66	12,79 ± 0,85
	II		14,36 ± 0,75	<b>15,62 ± 0,78</b>	14,73 ± 0,84
Фосфатидилинозитол	I	9,12 ± 0,49	8,64 ± 0,47	11,23 ± 0,55*	12,42 ± 0,62*
	II		9,21 ± 0,53	<b>9,71 ± 0,48</b>	<b>9,54 ± 0,69</b>
Фосфатидилэтаноламин	I	31,78 ± 1,44	38,47 ± 1,64*	42,13 ± 2,25*	40,37 ± 2,06*
	II		<b>32,25 ± 1,54</b>	<b>33,48 ± 1,69</b>	<b>31,84 ± 1,56</b>

Таблица 3. Влияние ремаксола на систему гемостаза в плазме крови при остром панкреатите ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Норма	Этапы наблюдения (от момента моделирования), сутки		
			1-е	3-и	5-е
Время свертывания, с	I	293,24 ± 14,22	218,63 ± 10,67*	198,27 ± 10,24*	246,78 ± 12,38*
	II		<b>252,36 ± 12,13*</b>	<b>237,53 ± 12,72*</b>	<b>289,21 ± 14,37</b>
Время рекальцификации, с	I	127,44 ± 6,39	94,68 ± 4,93*	79,57 ± 5,24*	86,66 ± 5,98*
	II		103,76 ± 6,82*	<b>96,27 ± 6,22*</b>	<b>116,98 ± 8,84</b>
Протромбиновое время, с	I	31,26 ± 1,55	19,28 ± 0,92*	15,03 ± 0,84*	18,86 ± 1,05*
	II		20,15 ± 1,23*	<b>19,87 ± 1,19*</b>	<b>23,99 ± 1,34*</b>
Тромбиновое время, с	I	17,33 ± 0,81	13,64 ± 0,67*	9,12 ± 0,48*	13,43 ± 0,88*
	II		14,05 ± 0,76*	<b>11,74 ± 0,79*</b>	14,79 ± 0,86*
Антитромбин III, %	I	76,27 ± 3,54	52,76 ± 2,89*	41,31 ± 2,52*	49,97 ± 2,94*
	II		58,45 ± 3,47*	<b>56,34 ± 3,94*</b>	<b>62,71 ± 3,87*</b>
Эуглоб. фибринолиз, мин	I	171,34 ± 8,03	227,63 ± 11,41*	272,14 ± 15,63*	244,89 ± 12,77*
	II		<b>195,36 ± 9,62</b>	<b>223,74 ± 11,68*</b>	<b>199,18 ± 10,27*</b>
Спонтанный фибринолиз, %	I	21,46 ± 1,12	11,94 ± 0,56*	10,23 ± 0,57*	15,89 ± 0,73*
	II		<b>13,84 ± 0,66*</b>	<b>14,45 ± 0,87*</b>	<b>19,08 ± 0,99</b>
ПДФ, г/л	I	7,24 ± 0,39	14,67 ± 0,77*	17,07 ± 0,89*	13,21 ± 0,74*
	II		<b>12,62 ± 0,61*</b>	<b>13,87 ± 0,76*</b>	<b>9,53 ± 0,57*</b>

стояния легочной ткани, а клинически — в улучшении показателей газового состава крови животных.

## ВЫВОДЫ

1. Развитие респираторного дистресс-синдрома при остром панкреатите сопряжено с нарушением метаболических процессов в легочной ткани вследствие активизации тканевой коагуляционно-литической системы и нарушения липидного обмена (изменение уровня основных мембранообразующих липидов клеточных структур). При выбранной модели панкреатита пик отклонений функционально-биохимических показателей легких возникает через 3-е суток.

2. Ремаксол способствует предупреждению прогрессирования воспалительных явлений легких, корригирует нарушения липидного метаболизма и изменения в системе гемостаза тканевых структур легких при остром панкреатите.

3. В динамике выявлены корреляционные связи между влиянием препарата на состояние липидного обмена и системы гемостаза. Своевременность коррекции липид-

ного метаболизма и нарушений коагуляционно-литической системы ремаксомом — основа его большей лечебной эффективности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. Ф. Багненко, Н. В. Рухляда, А. Д. Толстой и др., *Лечение острого панкреатита на ранней стадии заболевания*, СПб. (2002).
2. А. П. Власов, А. А. Усанова, Т. И. Григорьева и др., *Токсическое повреждение легких при эндотоксикозе и его коррекция* *Анналы хирургической гепатологии*, **13**(3), 218 – 219 (2008).
3. В. Л. Кассиль, Е. С. Золотокрылина, *Острый респираторный дистресс синдром в свете современных представлений (часть 1)*, *Вестник интенсивной терапии*, № 4, 3 – 11 (2000).
4. E. M. Bulger, R. V. Maier, *Lipid mediators in the pathophysiology of critical illness*. *Crit. Care Med.*, 2000, Apr., Vol. 28 (4 Suppl), pp. 27 – 36.
5. D. A. Partrick, E. E. Moore, C. C. Silliman, et al., *Secretory phospholipase A2 activity correlates with postinjury multiple organ failure*. *Crit. Care Med.*, 2001, Vol. 29(5), P. 989 – 993.

Поступила 09.02.10

## STUDYING EFFICACY OF REMAXOL IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME UNDER ENDOTOXICOSIS CONDITIONS

A. P. Vlasov, E. I. Nachkina, T. I. Grigor'eva, T. V. Tarasova, and I. V. Potyanova

Mordvinian State University, ul. Bol'shevistskaya 68, Saransk, Mordvinia, 430000, Russia

Chronic model experiments on dogs showed that the development of respiratory distress syndrome under acute pancreatitis conditions is correlated with violation of metabolic processes in the lung tissue, which is caused by activation of the coagulation/lysis system and changes in the lipid metabolism. It is established that remaxol limits the development of inflammatory processes in lungs, produces correction of the lipid metabolism, and introduces positive changes in the coagulation system lung tissues under acute pancreatitis conditions.

**Key words:** Pancreatitis, remaxol, hemostasis, coagulation system, lipid metabolism, lungs