

Влияние внутрипортальных инфузий мексидола на функциональное состояние печени и регионарное кровообращение при обтурационном холестазе

*Кафедра общей хирургии и анестезиологии им. проф. Н. И. Атясова
Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева
e-mail: belyaevan@mail.ru*

Реферат

В эксперименте на 40 собаках на модели механической желтухи установлено, что при этом нарушается функция печени, регионарная гемодинамика и активируются процессы перекисного окисления липидов. Ликвидация холестаза и последующие внутривенные и внутрипортальные вливания мексидола со скоростью 3–4 мл/мин приводят к коррекции изученных показателей, причем внутрипортальные инфузии обладают большей эффективностью.

Ключевые слова: обтурационный холестаз, мексидол, внутрипортальные инфузии, регионарная гемодинамика.

Belyaev S. A., Belyaev A. N., Kozlov S. A.

The effects of Mexidol intraportal infusions on the functional status of the liver and regional circulation in obstructive cholestasis

*Department of general surgery and anesthesiology, Mordovian Ogarev state university
e-mail: belyaevan@mail.ru*

Abstract

With the help of experiment on forty dogs on the model of obstructive jaundice it was established that liver function and regional circulatory dynamics are compromised and the process of lipid peroxidation is activated (because of the disease). Elimination of cholestasis and follow-up endovenous and intraportal infusions of Mexidol at a speed of 3–4 ml/min lead to the correction of studied parameters. Moreover, the intraportal infusions are more effective.

Keywords: obstructive cholestasis, Mexidol, intraportal infusions, regional circulatory dynamics.

Введение

Несмотря на значительный прогресс в хирургии желчевыводящих путей, остаются высокими показатели неудовлетворительных результатов лечения, особенно у пациентов с длительной обструкцией холедоха [1]. Наиболее опасным осложнением при механической желтухе является печеночная недостаточность, обусловленная гемодинамическими, реологическими и гемостазиологическими расстройствами [7]. В комплексном лечении механической желтухи ведущее место отводится декомпрессии желчевыводящих путей [8], однако в последующем у больных нередко возникает острая печеночная недостаточность, являющаяся основной причиной неблагоприятных исходов лечения [2, 5].

Повышение эффективности лечения больных с холестазом зависит от патогенетически обоснованной коррекции нарушений гомеостаза [9]. Применение лекарственных средств, направленных на восстановление регионарной гемодинамики, стабилизацию клеточных мембран и функции гепатоцитов, приводит к улучшению функциональной активности печени [4]. В связи с этим вызывает интерес антиоксидант мексидол, обладающий целым рядом лечебных свойств [6].

Повышение эффективности лечения холестаза после декомпрессии желчевыводящих протоков возможно с использованием внутрипортальной инфузионной терапии, что позволяет подводить лекарственные средства непосредственно к очагу поражения в большей концентрации [3]. Однако в литературе отсутствуют публикации, посвященные внутрипортальным инфузиям мексидола при механической желтухе

Цель исследования

Изучить влияние различных путей введения мексидола на функциональное состояние печени и регионарный кровоток при механической желтухе.

Материал и методы исследования

Для оценки эффективности регионарных инфузий мексидола при внепеченочном холестазе проведены эксперименты на 40 собаках массой от 8 до 36 кг под внутриплевральным тиопентал-натриевым наркозом (0,045 г/кг). В асептических условиях верхне-срединной лапаротомией осуществляли доступ к подпеченочному пространству.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под выделенный общий желчный проток подводили шелковую лигатуру, оба конца которой продевали через полихлорвиниловую трубку и затягивали на поперечно расположенной второй трубке. В результате общий желчный проток оказывался надежно сдавленным лигатурой. Конец трубки выводили в рану, которую послойно ушивали наглухо. На 3-и сутки эксперимента выполняли релапаротомию, в толще брыжейки тонкой кишки выделяли одну из ветвей брыжеечной вены, под которую подводили две лигатуры. Дистальную лигатуру перевязывали. В просвет вены вводили катетер, который продвигали до ворот печени.

Выполнено 5 серий экспериментов. Животным первых трех серий (по 8 собак в каждой) для обоснования оптимальных режимов внутрипортальных инфузий в воротную вену вводился изотонический раствор натрия хлорида (ФР) в объеме 10 мл/кг соответственно со скоростью 65–70 мл/мин; 30–35 мл/мин, 3–4 мл/мин. В 4-й и 5-й сериях после удаления лигатуры с холедоха на 3-и сутки внепеченочного холестаза проводилось внутривенное или внутрипортальное введение мексидола (6,5 мг/кг) в ФР (10 мл/кг).

Артериальное давление (АД) измеряли прямым методом манометром Людвиг в бедренной артерии, центральное венозное давление (ЦВД), периферическое венозное давление (ПВД), портальное давление (ПД) измеряли аппаратом Вальдмана. В сыворотке венозной крови определяли биохимические показатели, характеризующие функцию печени, и некоторые параметры перекисного окисления липидов (ПОЛ) общепринятыми методами.

Результаты исследования и их обсуждение

Введение ФР со скоростью 65–70 мл/мин соответствует перфузионному давлению в 160 мм вод. ст., со скоростью 30–35 мл/мин — 150 мм вод. ст., со скоростью 3–4 мл/мин — 40–60 каплям в мин, при этом исходное ПД составляло $135,0 \pm 2,08$ мм вод. ст.

Внутрипортальное введение ФР со скоростью 65–70 мл/мин сопровождалось увеличением активности аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АсАТ и АлАТ) на 58,6 и 180,3 % от исходной величины.

К концу первых суток АсАТ и АлАТ составляли 188,4 и 187,1 % от начального уровня (табл. 1).

Содержание общего билирубина после инфузии возрастало на 58 %, в основном за счет непрямой фракции, а через 24 часа его концентрация соответствовала 167,1 % от исходного уровня, при этом прямая фракция повышалась до 312,5 %. На этом фоне концентрация общего белка прогрессивно снижалась и к 24-му часу составляла 76 % от нормы. Исследования показали, что выраженность биохимических изменений при внутрипортальных инфузиях со скоростью 30–35 мл/мин и, особенно, 3–4 мл/мин была существенно меньше, чем при скорости 65–70 мл/мин.

Вызывают определенный интерес изменения регионарной гемодинамики при различных скоростях внутрипортальных инфузий ФР. Портальное давление после введения ФР со скоростью 65–70 мл/мин возрастало на 7 %, а к первым суткам после инфузии оно превышало исходную величину на 25 %. На этом фоне содержание жидкости на периферии ткани печени и в околоротной области увеличивалось соответственно на 5 и 9 %.

В несколько меньшей степени регионарный кровоток нарушался при скорости инфузии ФР 30–35 мл/мин: через 24 часа после вливания ПД было выше исходного на 22 %, а содержание жидкости на периферии и околоротной области печени превышало контрольное значение на 4 и 7 %.

Сразу после капельного (3–4 мл/мин) введения ФР в воротную вену печени уровень ПД снижался и составлял 89 % от исходной величины. В дальнейшем его значение незначительно возрастало и к первым суткам после инфузии достоверно отличалось от исходного показателя (табл. 2). При этом содержание жидкости на периферии органа и в околоротной зоне возросло всего на 2 и 3,4 %.

Обтурационный холестаз сопровождался значительными функциональными нарушениями печени. Уровень общего билирубина к 3-м суткам холестаза превышал норму почти в 39 раз, активность АсАТ и АлАТ возрастала в 10,9 и 23,3 раза от исходных значений, снижение коэффициента Де Ритиса на 53 % ($p < 0,001$) свидетельствовало о токсическом повреждении мембран гепатоцитов. Подтверждением синдрома цитолиза также являлось резкое повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) на 511 % и щелочной фосфатазы (ЩФ) на 386 % ($P < 0,001$). Обтурация холедоха, наряду

Динамика некоторых биохимических показателей при различной скорости внутрипортальных инфузий

Таблица 1

Показатель	Исходное состояние (n=24)	Постинфузионный период (24 часа)		
		65–70 мл/мин (n=8)	30–35 мл/мин (n=8)	3–4 мл/мин (n=8)
АсАТ, ммоль•ч/л	$0,29 \pm 0,03$	$0,54 \pm 0,05$, $p < 0,01$	$0,35 \pm 0,01$, $p < 0,05$	$0,31 \pm 0,05$, $p > 0,05$
АлАТ, ммоль•ч/л	$0,24 \pm 0,04$	$0,47 \pm 0,06$, $p < 0,05$	$0,39 \pm 0,02$, $p < 0,01$	$0,25 \pm 0,01$, $p > 0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л	$18,70 \pm 1,32$	$31,25 \pm 1,28$, $p < 0,001$	$23,75 \pm 0,29$, $p < 0,05$	$17,50 \pm 0,75$, $p > 0,05$
Общий белок, г/л	$60,20 \pm 3,17$	$48,25 \pm 3,18$, $p < 0,001$	$51,00 \pm 1,56$, $p < 0,05$	$57,25 \pm 1,36$, $p > 0,05$

Примечание: здесь и далее p — достоверность относительно исходных данных.

Динамика некоторых гемодинамических показателей при различной скорости внутривенных инфузий

Таблица 2

Показатель	Исходное состояние (n=24)	Постинфузионный период (24 часа)		
		65–70 мл/мин (n=8)	30–35 мл/мин (n=8)	3–4 мл/мин (n=8)
АД, мм рт. ст.	109,50±1,83	90,00±4,71, p<0,01	86,25±2,76, p<0,001	91,25±2,76, p<0,001
ЦВД, мм вод. ст.	39,00±1,72	23,75±2,76, p<0,001	38,75±3,63, p>0,05	33,75±2,76, p>0,05
ПВД, мм вод. ст.	79,00±2,46	100,00±4,71, p<0,01	88,75±3,63, p>0,05	90,00±4,08, p>0,05
Рпорт., мм вод. ст.	135,00±2,08	168,75±3,63, p<0,001	165,00±7,07, p<0,001	136,25±2,70, p>0,05

с выраженными функциональными нарушениями печени, приводила к значительным расстройствам регионарной гемодинамики, которые проявлялись повышением ПД на 3-й, 7-е и 15-е сутки механической желтухи на 54,9; 76,1 и 114,1 % от исходных величин ($P<0,001$). Высокое ПД способствовало сдавливанию синусоидов расширенными желчными капиллярами и деформации печеночных долек. Такие изменения приводили к ухудшению кровоснабжения и питания печеночных клеток, усугубляя патологический процесс.

Обтурация холедоха уже с первых суток холестаза сопровождалась активацией процессов ПОЛ. Содержание вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) — на 3-й, 7-е и 10-е сутки холестаза возрастало в 4,2; 7,4 и 9,1 раза при одновременном снижении активности каталазы на 61; 55 и 47 % от исходных значений. На выраженную активацию свободнорадикального окисления также указывал показатель максимальной интенсивности индуцированной биохимилуминисценции ($I_{\max}$), который на 3-й сутки холестаза превышал исходную величину в 3 раза ($P<0,001$). Реакцией на усиление процессов ПОЛ являлось повышение общей антиоксидантной активности (S) плазмы до 112,66 %, которое сменялось снижением на 7-е и 10-е сутки обтурации холедоха до 73,42 и 62,03 % от нормы ($P<0,001$).

Таким образом, острый обтурационный холестаз сопровождался значительными нарушениями функционального состояния печени, активизацией процессов ПОЛ, изменениями системной и регионарной гемодинамики.

Внутривенное введение мексидола приводило к улучшению функционального состояния печени, что проявлялось значительным восстановлением детоксикационной, белоксинтезирующей функции гепатоцитов и снижением процессов цитолиза. На 7-е сутки эксперимента активность ЩФ, АсАТ и АлАТ снижалась на 77; 86,6 и 88,8 %, составляя 117,5; 130 и 237 % от исходных значений. Инфузии мексидола способствовали нормализации пигментного обмена — уровень общего билирубина уменьшался практически до исходных значений, хотя концентрация его прямой фракции оставалась повышенной на 119,6 % ($P<0,001$) (табл. 3).

Введение препарата приводило к значительному снижению интенсивности свободнорадикальных процессов. К 4-м суткам от начала лечения значение

$I_{\max}$ и концентрация МДА относительно данных на высоте желтухи уменьшались в два раза, составляя 149,6 и 183,5 % относительно исходных значений. Одновременно с этим происходила активация АОС организма: показатель S уменьшался в 1,8 раза, составляя 164 % от исходных величин, а отношение $I_{\max}/S$ на 7-е сутки было на 8,5 % ниже нормы.

Интенсивность окислительных реакций в регионарном кровотоке оставалась повышенной в 1,3–2 раза, несмотря на вливания антиоксиданта. Однако в гомогенате печени происходило уменьшение интенсивности реакций ПОЛ: величина $I_{\max}$ снижалась в 1,7 раза, содержание МДА — на 40 % при одновременном росте активности каталазы и величины S до 90,8 % и 207,8 % относительно исходного уровня.

Исследование биохимических параметров после внутривенного введения мексидола подтвердило значительное улучшение функции гепатоцитов. Уровень общего билирубина к 7-м суткам снижался в 38 раз относительно 3-х суток холестаза, в процессе лечения конъюгационная способность гепатоцитов полностью восстанавливалась. Уменьшение активности АсАТ и АлАТ в 9 и 15 раз указывало на снижение процессов цитолиза, однако проницаемость мембран гепатоцитов к 4-м суткам оставалась незначительно повышенной (активность АсАТ, АлАТ, ЩФ и ГГТП превышала исходные показатели на 7; 57; 10,4 и 23,4 %) и была ниже, чем после внутривенных инфузий мексидола.

Активность процессов пероксидации на фоне внутривенных инфузий мексидола значительно снижалась. Величина $I_{\max}$ после 1-х суток лечения уменьшалась в 1,6 раза и к 7-м суткам составила 115,7 % от исходных данных. Содержание МДА в системном кровотоке снижалось в 2,9 раза и к 7-м суткам превышало исходные значения на 22 %. Активация АОС проявлялась снижением показателя S в 2 раза, ростом активности каталазы, которая к 7-м суткам становилась выше исходных значений на 22,6 %. Отчетливое снижение отношения $I_{\max}/S$ подтверждало восстановление баланса в окислительном статусе организма с умеренным преобладанием АОС.

При сравнительной оценке прооксидантного статуса в регионарном и системном кровотоке определялась их значимая разница с преобладанием окислительных реакций в портальной вене. К концу эксперимента $\Delta I_{\max}$ оставалась высокой (26 %), значение ΔS на фоне лечения уменьшалось с 3 до 1 %. Содержание МДА в портальной вене, повышенное

Динамика биохимических показателей и портального давления при механической желтухе на фоне введения мексидола ($M \pm m$)

Таблица 3

Показатель	Исходное состояние (n=16)	Холестаз (3-и сутки) (n=16)	Внутривенное введение мексидола (n=8)		Внутрипортальное введение мексидола (n=8)	
			5-е сутки	7-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
АсАТ, ммоль•ч/л	0,23±0,02	2,39±0,21*	0,95±0,26*#	0,30±0,05#	0,81±0,15*#	0,25±0,04*#
АлАТ, ммоль•ч/л	0,19±0,02	4,57±0,43*	1,58±0,34*#	0,45±0,16#	1,23±0,020#	0,28±0,04#
Общий билирубин, мкмоль/л	8,78±0,43	301,42±3,88*	96,2±15,5*#	10,01±0,3*#	28,75±8,56*#	7,75±0,75*#
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,09±0,07	251,2±8,41*	31,37±3,15*#	8,57±0,08*#	25,63±8,35#	6,6±0,52#
Щелочная фосфатаза, нмоль/с•л	341,1±19,8	1621,7±76,8*	885,0±85,1*#	403,2±90,6#	812,5±55,1*#	331,3±9,8*#
МДА, мкмоль/л	4,35±0,48	16,81±0,87*	9,89±0,63*#	7,98±0,59*#	9,05±0,72*#	5,75±0,65*#
Каталаза, мккат/л	3,57±0,56	2,38±0,37	3,68±0,64	3,81±0,67#	3,72±0,64	4,63±0,61#
Портальное давление, мм вод. ст.	131,63±3,53	203,35±4,4*	182,3±2,72*#	165,13±2,3*#	172,3±5,27*#	166,48±5,8*#

Примечание: * — достоверность отличий относительно исходных данных; # — достоверность отличий относительно 3-го дня холестаза.

в начале эксперимента (ΔСМДА составляло 13 %), снижалось до 99,2 % от исходного. Исследование свободнорадикальной активности гомогената печени подтверждало выявленные закономерности. После внутрипортального введения мексидола активность каталазы печени возрастала с 57 до 123 % от исходного показателя, величина I_{пах} снижалась в 3,6 раза, составляя на 7-е сутки 97 % от исходной, содержание МДА в печени уменьшалось в 2,2 раза до 105 % от начального значения.

Инфузии мексидола корригировали и ПД. Если к 5-м суткам постинфузионного периода после внутривенной терапии оно превышало исходную величину на 38,93 %, то после внутрипортальных вливаний оно было больше на 31,30 %, хотя к 7-м суткам эта разница нивелировалась и ПД составляло 125,95 и 126,72 % от начальных значений соответственно. Таким образом, ликвидация холестаза и последующие инфузии мексидола приводили к восстановлению регионарной гемодинамики, причем его введение в печеночный кровоток уже на ранних сроках сопровождалось коррекцией портального давления. На фоне

лечения происходила нормализация пигментного обмена, восстанавливался антиоксидантный статус организма и уменьшались процессы свободнорадикального окисления, как в системном кровотоке, так и в ткани печени. Причем при регионарной терапии нормализация изученных показателей происходила быстрее, чем при системном введении мексидола.

Выводы

1. Обтурационный холестаз сопровождается значительными нарушениями функции печени, регионарной гемодинамики и активацией свободнорадикального окисления.

2. Оптимальной скоростью внутрипортальных инфузий является 3–4 мл/мин.

3. Ликвидация холестаза и последующие инфузии мексидола приводят к восстановлению регионарной гемодинамики, антиоксидантного статуса организма, улучшению функционального состояния печени. При регионарной (внутрипортальной) терапии нормализация изученных показателей происходит быстрее, чем при внутривенном введении мексидола.

Литература

1. Журавлев, В. А. Хирургическая тактика при очаговых заболеваниях печени, осложненных механической желтухой / В. А. Журавлев, В. М. Русинов // Неотложная и специализированная хирургическая помощь: Тезисы докладов I конгресса моск. хирургов. — М., 2005. — С. 295–296.
2. Морфологическая характеристика ткани печени до и после хирургической коррекции механической желтухи опухолевого генеза / Б.Б. Баймаханов [и др.] // *Анналы хирург. гепатол.* — 2008. — Т. 13. — № 3. — С. 209.
3. Оценка эффективности внутрипортальных инфузий озонированного физиологического раствора при комбинированной (ожог и кровопотеря) травме / А. Н. Беляев [и др.] // *Актуальные проблемы комбустиол., реаниматол. и экстремальной медицины: Материалы Всеросс. симп. с международ. участием, посвящ. памяти проф. Н. И. Атясова.* — Саранск: Крас. Окт., 2001. — С. 182–183.
4. Предоперационное дренирование в лечении больных с опухолевой обтурацией желчных путей / В.И. Малярчук [и др.] // *Анналы хирург. гепатол.* — 2003. — Т. 8. — № 2. — С. 170.
5. Применение гепамерца для лечения печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени / М.Ф. Заривчацкий [и др.] // *Анналы хирург. гепатол.* — 2008. — Т. 13. — № 3. — С. 52–53.
6. Смирнов, Л. Д. Фармакологическая коррекция антиоксидантами показателей углеводного и липидного обменов при экспериментальном сахарном диабете на фоне гиперхолестеринемии / Л. Д. Смирнов, В. И. Инчина, Н. А. Волкова // *Сб. тезисов 2-го съезда Росс. науч. об-ва фармакол.* — М., 2003. — С. 172.
7. Хирургическое лечение больных с механической желтухой / Н. И. Батвинков [и др.] // *Хирургия.* — 1993. — № 1. — С. 17–21.
8. Changes in growth factor and cytokine expression in biliary obstructed rat liver and their relationship with delayed liver regeneration after partial hepatectomy / H. Makino [et al] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12 (13). — P. 2053–2059.
9. Sapegin, I. D. An oxygen pressure in hepatic tissue of experimental animals in modelling of obstructive jaundice and its treatment / I. D. Sapegin, S. S. Khil'ko, I. I. Fomochkin // *Klin Khir.* — 2006. — Vol. 3. — P. 55–57.