

Глава 6

Мембранопротекторы в коррекции мембранодестабилизирующих явлений при эндотоксикозе

6.1. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Лечение эндотоксикоза до настоящего времени остается одной из сложнейших задач практической медицины. В последние годы с целью уменьшения выраженности ЭИ при перитоните применяются различные методы детоксикационной терапии: (АУФОК, озонотерапия, гипербарическая оксигенация, плазмоферез, аэроионотерапия, фотогемотерапия и др.) (Сафаров Р.М., 1997; Карандашов В.И., Петухов Е.Б., 1997; Ермолов А.С. и др., 1998; Родионов С.В., 2000; Халид А., 2001; Власов А.П. и др., 2004). Несмотря на многочисленные попытки предотвратить или уменьшить проявления полиорганной недостаточности, результаты лечения остаются неутешительными, а смертность среди больных с выраженным эндотоксикозом до настоящего времени очень высока (Ерьюхин И.А. и др., 2001; Повзун С.А., 2009).

Учитывая, что развитие полиорганной недостаточности при острой хирургической патологии коррелирует с интенсивностью процессов ПОЛ (Манжос А.Н., 1992; Савельев В.С. и др., 2000; Власов А.П. и др., 2004; Ferris C.D., Snyder S.N., 1992; Yoshikawa T. et al., 1994), ее коррекция может реализоваться через управление этими процессами.

Из большого арсенала лекарственных средств, обладающих возможностью устранять нарушения в липидном компоненте биомембран, особого внимания заслуживают те, что обладают антиоксидантными, мембраностабилизирующими и антигипоксантами свойствами (Гацура В.В., Смирнов Л.Д., 1992; Збровская И.А., Банникова М.В., 1995; Варданян А.С., Микаелян Э.М., 1999).

К антиоксидантам относятся вещества, способные подавлять образование свободных радикалов в живых организмах и контролировать процессы ПОЛ (Зенков Н.К. и др., 1996; Чудаков С.Ю., 2000; Симонян А.В., 2008; Falkay G. et al., 1977; Gutteridge J.M.C., Halliwell B.N., 2000). Группа препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом, довольно обширна и включает в себя самые разнообразные по химическому составу соединения (Власов А.П. и др., 2004; Тарасова Т.В., 2004; Burton G.W. et al., 1994). Их можно подразделить на структурные и истинные антиоксиданты. Структурные антиоксиданты затрудняют доступ компонентов окислительной реакции друг к другу, что подавляет активность окислительной реакции. Такими антиоксидантами являются холестерол, α -токоферол, металлы с переменной валентностью (Fe, Cu). Истинные антиоксиданты вступают в реакции с активными формами кислорода, при этом образуются продукты с меньшей реакционной способностью (Бурлакова Е.Б. и др., 1992; Зиганшина Л.Е., Зиганшин А.У., 1996; Konukoglu D. et al., 1999; Guerra E.J., 2001).

По классификации, предложенной Поваровой О.В. и соавт. (2003), антиоксиданты подразделяются на следующие группы:

- 1) антирадикальные препараты: фенольные соединения природного и синтетического происхождения (токоферолы, убихинон и др.); алифатические и ароматические серосодержащие соединения; 1,4-дигидропиридины и их производные; органические кислоты (аскорбиновая, лимонная и др.);
- 2) ингибиторы систем образования активных форм кислорода (аллопуринол, ингибиторы трипсина);
- 3) антиоксидантные ферменты и «тушители» активных форм кислорода (СОД, каталаза и др.);

- 4) ингибиторы фосфолипаз (хлорпромазин, местные анестетики, антагонисты кальция);
- 5) блокаторы циклооксигеназного и липооксидазного путей метаболизма арахидоновой кислоты [индометацин, ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]) и др.];
- 6) хелаторы и восстановители металлов переменной валентности (тиолы, десфериоксамин[®] и др.);
- 7) стабилизаторы мембран (стероиды, токоферолы и др.).

Антиоксиданты давно применяются в медицинской практике при различных патологических состояниях в организме. Воздействуя на основные звенья процессов липопереокисления, они оказывают антиангинальные, антикоагулянтные, мембраностабилизирующие, антигистаминные, антисеротониновые, противовоспалительные и иммуностимулирующие эффекты (Бобырева Е.А., 1998; Смирнов А.В. и др., 1999; Беляков Н.А., Семеско С.Г., 2005; Власов А.П. и др., 2008; Лещанкина Н.Ю., 2010).

Наиболее широко известным и применяемым в клинике антиоксидантом служит α -токоферол (Сайжили Е.И. и др., 2003; Петросян Э.А. и др., 2005; McCay P.B., 1985; Maguire J.J. et al., 1989). Действуя в липофильной среде, он предохраняет мембранные липиды от действия свободных радикалов и предупреждает их окислительные превращения (Коновалова Г.Г. и др., 2003; Kopukoglu D. et al., 1999). Выявлено мембраностабилизирующее и мембранопротективное действие соединения, что обусловлено непосредственным взаимодействием с фосфолипидами цитоплазматических мембран клеток (Кузьменко И.В., Лаптев Б.И., 1999; Власов А.П. и др., 2004; Urano S. et al., 1992). Витамин Е регулирует активность фосфолипазы A_2 , протеинкиназы С, содержание цитохрома P450 и некоторых других веществ, влияющих на липидный обмен (Пальмина Н.П. и др., 1994; Сидорова Ю.А. и др., 2003).

Убихинон (коэнзим Q_{10}) в митохондриях, кроме специфической окислительно-восстановительной функции, выполняет роль антиоксиданта. При его введении наблюдается снижение содержания липоперекисей в митохондриях, улучшение энергетического обмена и снижение интенсивности ПОЛ, он предохраняет

мембранные липиды митохондрий от действия фосфолипазы A_2 (Деримедведь Л.В., 1998).

Аплегин[®] (карнитина хлорид) восполняет запасы эндогенного карнитина в клеточных структурах, что позволяет частично удовлетворить энергетические потребности тканей в условиях гипоксии и ишемии, оказывает нормализующее влияние на процессы окисления жирных кислот, активный ионный транспорт, обмен белков и липидов (Сабирова Р.А. и др., 2000). Аплегин подавляет анаэробный гликолиз и выраженность лактатацидоза, тормозит ПОЛ, ингибирует цикл арахидоновой кислоты с уменьшением синтеза проагрегантных простагландинов, нормализует микроциркуляцию (Рябков М.Г., 2002; Фатеева Н.В., 2002).

Диметилкобобутилфосфонилдиметилат (Димефосфон[®]) связывает ионы кальция непосредственно в клетке, проявляя мембранопротективное действие, способствует иммунокоррекции и стабилизирует расстройства в системах свертывания крови и фибринолиза (Маленкова Т.С., 1995; Студенцова И.А., Абузаров И.Г., 1995).

В настоящее время активно разрабатывается возможность применения синтетических антиоксидантов. Примером могут служить широко известные препараты Проксипин[®], метилэтилпиридинол (Эмоксипин[®]), этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол[®]), этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол[®]), являющиеся производными 3-оксипиридина, которые способны элиминировать ионы двухвалентного железа, тем самым исключая их из пероксидации, связывать некоторые супероксид-анионы (Клебанов Г.И. и др., 2001; Струнина Ю.З., 2006; Лукьянова Л.Д., 2009; Левченкова О.С., 2011; Чукаев С.А., 2014).

Антиоксидантные свойства Проксипина[®] обусловлены двумя его основными способностями: а) взаимодействием с ионами двухвалентного железа, направленным на уменьшение эффективной концентрации катализатора свободнорадикальных реакций за счет окисления ионов железа Fe^{2+} в Fe^{3+} либо за счет хелатирования ионов Fe^{2+} ; б) способностью к взаимодействию с водорастворимыми свободными радикалами.

Благодаря ряду положительных эффектов, широкому коридору терапевтического действия и низкой токсичности получил боль-

шое распространение препарат Эмоксипин[®] (Волчегорский И.А., Местер Н.В., 2007). Препарат по химическому строению представляет собой 3-окси-6-метил-2-этилпиридина (или 6-метил-2-этилпиридин-3-ола) гидрохлорид. Эмоксипин[®] оказывает антиоксидантное, мембранопротекторное, липидрегулирующее, антиагрегантное, фибринолитическое, гемопоэтическое, ангиопротекторное, противоишемическое, нейропротекторное действие.

Но, несмотря на активное исследование препарата, патофизиологические механизмы реализации положительных эффектов Эмоксипина[®] изучены недостаточно полно. Имеются данные, что в основе антиоксидантного действия Эмоксипина[®] лежит его способность выступать перехватчиком водорастворимых радикалов, в том числе супероксид-аниона, тем самым ингибируя процесс ПОЛ на ранней стадии, а также снижать концентрацию ионов Fe^{2+} путем их окисления или хелатирования. Препарат способен регулировать синтез простагландинов и нейромедиаторов, стабилизировать фосфолипидный и белковый состав биомембран, увеличивать содержание циклических аденозин- и гуанозинмонофосфатов в клетке, тормозить процессы свертывания крови, что сопровождается снижением проницаемости сосудов, улучшением микроциркуляции, мембрано- и ангиопротекторным действием (Оковитый С.В., 2003).

Отмечено положительное действие Эмоксипина[®] при лечении пареза кишечника у больных с ЭИ на фоне острой абдоминальной хирургической патологии, в частности при остром перитоните и остром панкреатите, выражающееся в стабилизации ряда ферментов энергетического и пластического обмена клеток ткани тонкой кишки — сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, улучшении морфофункционального состояния эпителия ворсинок и крипт, эндотелия капилляров слизистой оболочки кишки, активации местного иммунитета, а также моторной функции кишечника и восстановления перистальтики.

Механизм действия Мексидола[®] (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат) (соль эмоксипина и янтарной кислоты) определяется прежде всего его антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами. Мексидол[®] эффективно подавляет свободнорадикальные реакции липидов биомембран, активно реагирует

с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов и повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности СОД. Он также ингибирует свободнорадикальные реакции синтеза простагландинов, катализируемые циклооксигеназой и липооксигеназой, повышает соотношение простагландин / тромбоксан A_2 и тормозит образование лейкотриенов (Молодавкин Г.М. и др., 2007). Благодаря своему механизму действия Мексидол[®] обладает широким спектром фармакологических эффектов и оказывает влияние на ключевые базисные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с процессами свободно-радикального окисления липидов СРОЛ (Верещагина В.С., 2002; Краснецков А.Г. и др., 2004; Жидкова С.В. и др., 2005; Машковский М.Д., 2007). Препарат оказывает также выраженное антистрессорное, транквилизирующее действие, устраняет эмоциональную напряженность. Клинические исследования показали высокий терапевтический эффект Мексидола[®] при лечении различных неврологических, психических и сердечно-сосудистых заболеваний. При этом Мексидол[®] не оказывает выраженных побочных эффектов. Его специфическое действие не сопровождается миорелаксантным, седативным, стимулирующим и амнезирующим действием.

Этоксидол[®] (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридинийгидроксипутан-диоат) обладает широким спектром фармакологической активности и антиоксидантными свойствами, а также возможным нейропротекторным эффектом (Меркушкина И.В., 2009; Лещанкина Н.Ю., 2010). Экспериментально установлено, что Этоксидол[®] обладает антирадикальными и антиоксидантными свойствами, выраженными в способности взаимодействовать с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов. Торможение процессов ПОЛ приводит к замедлению скорости обновления состава липидов, увеличению текучести липидов мембран и изменению активности мембранных белков — рецепторов и ферментов (Власова Т.И., 2015). Для препарата показана способность связываться с биологическими мембранами, вызывая их структурную перестройку, и затруднять доступ активных форм кислорода к остаткам жирных кислот. Изучение синапсомембранных мембран, плазматиче-

ских мембран гепатоцитов, эритроцитарной и фоторецепторных мембран показало, что после введения Этоксидола^а наблюдается снижение концентрации продуктов окисления, изменение состава липидов, увеличение текучести липидов мембран и, как следствие этих модификаций, изменение активности мембранных белков. Указанные структурно-функциональные модификации биомембран при воздействии препарата могут привести к изменению синаптической передачи, пластичности центральной нервной системы, интегративной деятельности мозга. Одним из ведущих механизмов биологического действия Этоксидола^а является ингибирование свободнорадикальных стадий синтеза простагландинов и лейкотриенов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой (Фатеева Е.И., 2008).

Анализ литературных данных показывает, что большое значение в патогенезе хирургического эндотоксикоза имеет развитие мембранодеструктивных явлений, которые, в свою очередь, отражают тяжесть ЭИ. Так как в развитии мембранодеструктивных явлений ведущую роль играют нарушения липидного метаболизма, то перспективным направлением фармакокоррекции указанных процессов представляется применение мембранопротекторов, в частности антиоксидантов, прежде всего производных 3-оксипиридина, так как позволяет устранять нарушения в липидном компоненте биомембран.

Итак, до настоящего времени остается неизученным вопрос, на каком этапе патологического процесса и какие патофизиологические механизмы лежат в основе срыва функциональной способности органов системы естественной детоксикации. Данные последних лет неопровержимо доказывают значимость системного липидного дистресс-синдрома в патогенезе ургентной патологии (Власов А.П. и др., 2012). Но его роль в расстройстве функционального состояния органов детоксикации и прогрессировании эндотоксикоза, как указано выше, изучена недостаточно (Логинова О.В., 2011). Между тем эти данные могут лежать в основе разработки принципиально нового направления патогенетической терапии по предупреждению необратимых поражений органов естественной детоксикации, в том числе с использованием мембранопротекторов.

6.2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ИНОЗИНОМ + МЕГЛЮМИНОМ + МЕТИОНИНОМ + НИКОТИНАМИДОМ + ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ (РЕМАКСОЛОМ^а) ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖИВОТА, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО АСЕПТИЧЕСКИМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРОЦЕССОМ (НА ПРИМЕРЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА)

6.2.1. Проявления эндогенной интоксикации при остром панкреатите на фоне Ремаксола^а

Как было сказано в предыдущих главах, при изученных ургентных заболеваниях брюшной полости с различным характером воспалительного процесса развитие и прогрессирование ЭИ сопряжено не только с самим заболеванием, но и с быстрым нарушением детоксикационной способности органов детоксикационной системы. Доказано, что основой угнетения функционального статуса исследованных органов становятся мембранодестабилизирующие явления. Показано, что такого рода изменения возникают уже в самые ранние сроки патологии и сопряжены с активностью перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипаз. Полученные фактические данные имеют для хирургии важное не только академическое, но и прикладное значение.

Одной из возможных областей их приложения является «управление» интоксикационным процессом на самых ранних стадиях патологии путем влияния на процессы, являющиеся триггерными для угнетения функционального состояния клеток органов детоксикационной системы, в частности перекисное окисление мембранных липидов.

С этой целью нами использован отечественный препарат Ремаксол^а, который обладает антиоксидантной и антигипоксикантной активностью. Отметим, что эффективность терапии с Ремаксолом^а нами изучена при ургентных заболеваниях живота, сопровождающихся преимущественно асептическим воспалением (на примере острого панкреатита на ранних стадиях) и гнойным воспалением (на примере острого перитонита).

С 1-х суток лечения пациентов с острым тяжелым панкреатитом содержание МСМ ($\lambda=254$ нм) во II группе (на фоне комплексной терапии с включением Ремаксол^а) было на высоком уровне, но затем их уровень начал снижаться и к 5-м суткам превышал норму на 34% ($p < 0,05$).

По сравнению с результатами контрольной группы, которая использовала традиционную терапию острого тяжелого панкреатита (I группы) нами зафиксировано следующее: через сутки достоверных изменений между группами не было выявлено, но затем уровни МСМ достоверно понижались на фоне применения Ремаксол^а (рис. 6.1).

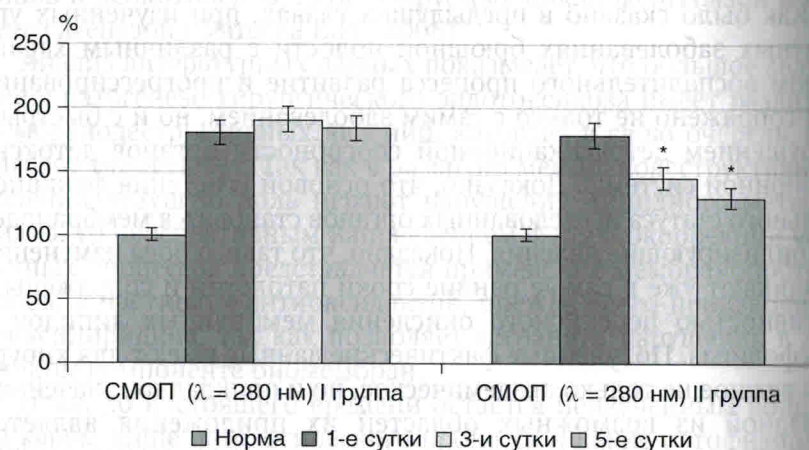


Рис. 6.1. Динамика содержания среднемолекулярных пептидов в крови при остром панкреатите на фоне комплексной терапии

На фоне применения Ремаксол^а нами зарегистрировано снижение уровня токсических продуктов гидрофобной природы. Снижение ОКА во II группе на фоне комплексной терапии было незначительным, однако через 5 сут по сравнению с контролем она увеличилась на 17,3% ($p < 0,05$).

ЭКА во II группе на фоне комплексной терапии при остром панкреатите сохранялась ниже нормальных значений в течение всего периода динамических наблюдений, но по сравнению

с результатами контрольной группы отмечен рост ЭКА, который к концу 5-х суток был выше контрольных цифр на 34,9% ($p < 0,05$) (рис. 6.2).

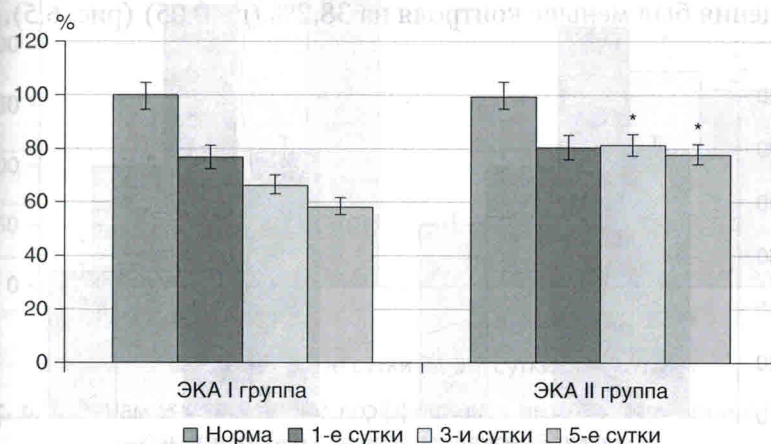


Рис. 6.2. Изменения уровня эффективной концентрации альбумина в крови при остром панкреатите на фоне комплексной терапии

РСА у больных II группы на фоне комплексной терапии (с включением Ремаксол^а) на всех контрольных этапах наблюдения также был ниже нормы, но значительно выше, чем у пациентов I группы. Отметим, что по сравнению с контрольной группой на 3-и сутки отмечена тенденция к росту этого показателя, которая усилилась к окончанию периода динамического наблюдения за больными (больше контроля на 16,4%, $p < 0,05$) (рис. 6.3).

Нами установлено, что индекс токсичности во II группе на фоне комплексной терапии остался на достаточно высоком уровне, превышая к 5-м суткам наблюдения нормальные значения на 170,0% ($p < 0,05$). По сравнению же с результатами контрольной группы через 3 сут отмечено заметное снижение ИТ крови (на 42,2%, $p < 0,05$). Эта тенденция укрепилась к окончанию динамического наблюдения за больными (рис. 6.4).

Коэффициент интоксикации у больных острым панкреатитом II группы на фоне комплексного лечения на всех этапах исследования оставался на повышенном уровне и даже через 5 сут пре-