

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ОБТУРАЦИОННОМ ХОЛЕСТАЗЕ

Аннотация. В эксперименте на 40 наркотизированных (45 мг/кг) собаках моделировалась обтурационная желтуха путем наложения лигатуры на общий желчный проток. На высоте биохимических нарушений (третьи сутки) производилась декомпрессия желчного протока с последующим внутривенным и внутрипортальным введением мексидола (6,45 мг/кг) на физиологическом растворе 20 мл/кг. Результаты показали, что декомпрессия холедоха и внутривенные инфузии изотонического раствора хлорида натрия существенно не влияли на функциональную активность почек. Внутривенные и в большей степени внутрипортальные инфузии мексидола способствовали существенной нормализации функциональной активности печени и выделительной функции почек.

Ключевые слова: обтурационная желтуха, печень, почки, мексидол, внутрипортальные инфузии.

Abstract. In experiment on 40 anesthetized (45 mg/kg) dogs it was modelled obstructive jaundice imposing ligation of the common bile duct. At height of biochemical infringements (3 days) it was made decompression bile duct by the subsequent intravenous and intraportal infusions mexidol (6,45 mg/kg). Results have shown, that intravenous and to degree intraportal infusions mexidol promoted essential normalisation of functional activity of a liver and secretory function of kidneys.

Keywords: obstructive jaundice, liver, kidneys, mexidol, intraportal infusions.

Введение

Ведущим фактором поражения органов и систем при обтурационном холестазе считают токсическое действие компонентов застойной желчи [1]. Большое значение имеет способность желчных кислот разрушать липидные мембраны клеток и субклеточные структуры. В работах многих исследователей [2] показано, что развитие эндотоксемии при поражениях печени во многом обусловлено изменением соотношения продуктов перекисного окисления липидов и ферментов, вызывающих их дезактивацию. При этом перекисное окисление липидов (ПОЛ) является одним из запускающих патогенетических механизмов в развитии патологических изменений при обтурационном холестазе [3].

В связи с этим целесообразным является применение при обтурационном холестазе антиоксидантов, в частности мексидола, антиоксидантная активность которого изучена как в эксперименте [4], так и в клинике [5]. Повышение эффективности проводимой коррекции также связано с использованием внутрипортального пути введения выбранных лекарственных средств. Данный метод позволяет подвести препараты непосредственно к очагу повреждения в большей концентрации и тем самым значительно повысить эффективность проводимого лечения [6].

Несмотря на тесную взаимосвязь нарушений функциональной активности печени и почек при остром обтурационном холестазе, большинство работ

посвящено патогенезу острой печеночной недостаточности [7], что вполне объяснимо, поскольку источником заболевания является печень. Однако последующее развитие заболевания усугубляется присоединением почечной недостаточности [8], которая быстро приводит к декомпенсации организма. Именно предупреждение развития почечной, а в последующем и полиорганной недостаточности является одним из патогенетических направлений лечения острого обтурационного холестаза. В то же время патогенезу и лечению почечной недостаточности при остром обтурационном холестазе посвящено значительно меньше работ, что, естественно, отражается и на качестве лечебных мероприятий.

1. Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач выполнены эксперименты на 40 беспородных собаках под внутривенным тиопентал-натриевым наркозом (45 мг/кг). В условиях хронического эксперимента моделирование обтурационной желтухи и декомпрессию желчевыводящих путей дополняли проведением инфузионной терапии. В зависимости от характера проведенного лечения и состава инфузионных сред экспериментальные животные были распределены на пять серий.

В первой серии экспериментов ($n = 8$) проводили моделирование механической желтухи путем наложения лигатурной перетяжки на общий желчный проток; удаление лигатуры не проводилось.

Во второй серии ($n = 8$) на третьи сутки при развитии выраженных клинических и лабораторных признаков механической желтухи осуществляли декомпрессию желчевыводящих путей посредством удаления лигатурной перетяжки.

В третьей серии ($n = 8$) сразу после выполнения декомпрессии желчевыводящих путей внутривенно капельно вводили 0,9 % раствор натрия хлорида (физиологический раствор – ФР) в объеме 20 мл/кг.

В четвертой серии животных ($n = 8$) после декомпрессии проводили внутривенную капельную инфузию мексидола (6,45 мг/кг), разведенного на ФР (20 мл/кг).

В пятой серии ($n = 8$) после удаления лигатуры с холедоха осуществляли внутривенное введение мексидола (6,45 мг/кг), разведенного на ФР (10 мл/кг) и внутривенную инфузию ФР (10 мл/кг).

Функциональные и биохимические методы исследования. Определение активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), содержание общего билирубина плазмы крови проводили стандартными унифицированными методами (Меньшиков В. В., 1987; Карпищенко А. И., 1999). Активность каталазы плазмы определяли по М. А. Королук (1988). Определение уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме крови осуществляли по С. Г. Конюховой (1989).

Концентрацию креатинина плазмы определяли по цветной реакции Яффе (метод Поппера) (Колб В. Г., Камышников В. С., 1982). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Шварца (Schwartz, 1976): $СКФ (мл/мин) = 4,3 \times \text{Рост (м)} / \text{креатинин сыворотки крови (ммоль/л)}$. Суточный диурез определялся количеством мочи, эвакуированной из мочевого пузыря через уретральный катетер.

Полученные при исследовании данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Фишера – Стьюдента. Достоверность различий определяли в каждой серии по отношению к исходным данным (p). При этом различия средних величин признавались статистически достоверными при уровне значимости 95 % ($p < 0,05$).

2. Результаты исследования и их обсуждение

Сдавление общего желчного протока приводило к развитию и прогрессированию обтурационной желтухи, при которой существенные нарушения показателей холестаза и цитолиза наблюдались уже к третьим суткам.

Содержание общего билирубина на третьи сутки возрастало до $288,33 \pm 6,99$ мкмоль/л. Доля прямой фракции билирубина составляла 66,5 %. На 10-е сутки обтурационного холестаза концентрация общего билирубина увеличивалась до $330,12 \pm 9,45$ мкмоль/л.

Концентрация АсАТ на третьи сутки была выше исходной в 10,9 раза, на 10-е – в 12,3 раза ($p < 0,001$). Изменения активности АлАТ носили более выраженный характер. Так, концентрация АлАТ на третьи сутки повышалась в 23,3 раза, на 10-е – в 24,3 раза ($p < 0,001$).

Динамика содержания мочевины характеризовалась прогрессирующим ее увеличением со вторых суток эксперимента. На третьи, седьмые и 10-е сутки холестаза уровень мочевины составлял 143,3; 134,8 и 140,7 %. Количество креатинина также увеличивалось, составляя соответственно 195,9; 159,5 и 236,5 % относительно исходных данных ($p < 0,001$).

Важная роль в развитии острой печеночно-почечной недостаточности принадлежит процессам липопероксидации. Концентрация МДА плазмы крови резко повышалась с первых суток развивающегося холестаза, что свидетельствовало об интенсификации процессов ПОЛ в организме сразу после лигирования холедоха. Содержание МДА на третьи, седьмые и 10-е сутки эксперимента увеличивалось соответственно в 4,2; 7,4 и 9,1 раза. Исследование уровня антиоксидантного фермента – каталазы – выявило прогрессивное снижение его активности на протяжении всего эксперимента (на третьи, седьмые и 10-е сутки до 60,6; 55,03 и 47,2 %).

Одним из показателей эндотоксикоза и детоксикационной способности почек при внепеченочном холестазе является уровень молекул средней массы (МСМ). В исходном состоянии у животных величина МСМ соответствовала $21,05 \pm 0,29$ ЕД. На третьи сутки холестаза она возросла более чем в 2 раза (до $50,11 \pm 1,73$ ЕД).

Функциональную активность почек определяли по суточному диурезу, оценке их фильтрационной способности. В исходном состоянии количество выделенной мочи было равно $743,75 \pm 80,46$ мл. Клубочковая фильтрация составляла $29,93 \pm 4,83$ мл/мин. К третьим суткам холестаза наблюдалось резкое снижение суточного диуреза – до $107,5 \pm 11,74$ мл, фильтрация мочи уменьшилась до $15,27 \pm 0,7$ мл/мин. К 10-м суткам наблюдения отмечалось дальнейшее прогрессивное снижение исследуемых показателей: суточного количества мочи – до $67,50 \pm 3,91$ мл, клубочковой фильтрации – до $12,28 \pm 0,18$ мл/мин.

Нарушение фильтрационной и выделительной способности почек обуславливало повышение содержания калия в плазме. В процессе развития механической желтухи на третьи сутки эксперимента этот показатель повышался с $3,46 \pm 0,09$ до $5,19 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,001$). К седьмым суткам содержание

калия возрастало до $5,39 \pm 0,09$ ммоль/л, а к 10-м – до $5,50 \pm 0,09$ ммоль/л, составляя 159 % от исходных величин (рис. 1).

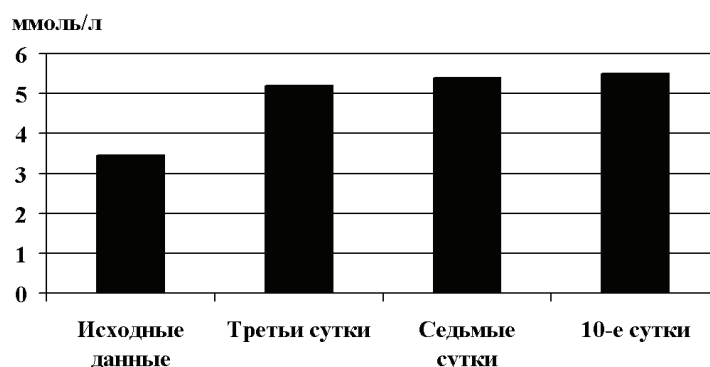


Рис. 1. Содержание калия в плазме при прогрессировании внепеченочного холестаза

Эти данные свидетельствуют о резком нарушении выделительной функции почек уже к третьим суткам механической желтухи. Без лечения наблюдалось углубление этих нарушений.

Морфологические изменения в почках, индуцированные острым холестазом, характеризовались полнокровием в клубочках, гидропической дистрофией и некрозом эпителия извитых канальцев.

Основным этапом в лечении обтурационной желтухи является хирургическая декомпрессия с целью устранения желчной гипертензии.

В эксперименте удаление лигатурной перетяжки сопровождалось умеренным снижением уровня билирубина на седьмые и 10-е сутки до $110,83 \pm 23,41$ и $85,5 \pm 15,41$ мкмоль/л ($p < 0,001$) соответственно. Декомпрессия холедоха способствовала предупреждению дальнейшего цитолиза гепатоцитов, что подтверждалось снижением на седьмые сутки активности АлАТ с $4,16 \pm 0,18$ до $3,45 \pm 0,21$ мкмоль/мл·ч ($p < 0,001$).

Декомпрессия холедоха в большей степени способствовала нормализации функциональной активности печени и значительно в меньшей степени – функциональной активности почек. Показатели клубочковой фильтрации, суточного количества мочи практически не отличались от таковых в первой серии (без декомпрессии) (рис. 2).

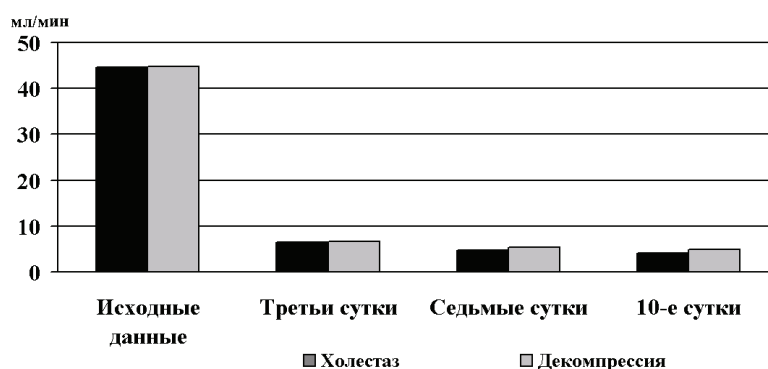


Рис. 2. Клубочковая фильтрация мочи при остром внепеченочном холестазе и после декомпрессии желчных протоков

Гистологически в почках сохранялись явления гидропической дистрофии, полнокровие стромы, некробиоз в канальцах.

С целью коррекции гиповолемических расстройств нами использовался 0,9 % раствор хлорида натрия в объеме 20 мл/кг. Ответом на проведение инфузии ФР после выполнения декомпрессии холедоха явилось снижение концентраций основных показателей холестаза и цитолиза гепатоцитов. Величины АсАТ и АлАТ с начала лечения снижались в 3,1 и 3 раза, оставаясь на достаточно высоком уровне (308,33 и 710,52 %) относительно исходных данных. Инфузионная терапия также не обеспечивала полного восстановления уровня общего билирубина, несмотря на значительное и достоверное его снижение с $292,50 \pm 24,74$ до $81,25 \pm 29,65$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

К седьмым суткам эксперимента (четвертые сутки инфузионной терапии) уровень мочевины плазмы снижался с $6,46 \pm 0,21$ до $5,77 \pm 0,47$ ммоль/л, уровень креатинина – с $0,149 \pm 0,009$ до $0,092 \pm 0,005$ ммоль/л ($p < 0,01$). Эти показатели существенно отличались от исходных величин, что позволяет утверждать о сохранении эндогенной интоксикации на фоне нарушения функциональной активности почек.

Несмотря на проводимую инфузионную терапию, адекватного восстановления функции почек не наблюдалось. Клубочковая фильтрация повышалась на четвертые сутки до $16,16 \pm 1,18$ мл/мин, а к седьмым суткам – до $18,15 \pm 1,2$ мл/мин (рис. 3).

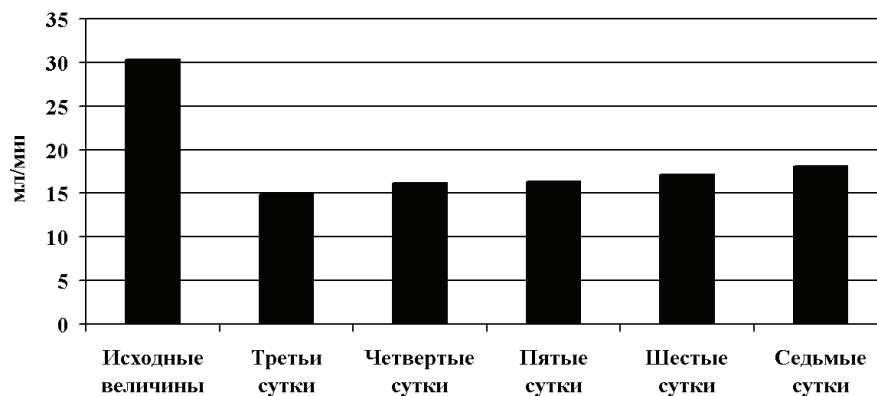


Рис. 3. Динамика клубочковой фильтрации мочи при внутривенном пути введения 0,9 % раствора хлорида натрия в лечении обтурационного холестаза

Суточный диурез составлял на четвертые сутки $127,38 \pm 19,7$ мл, на седьмые – $305,63 \pm 19,99$ мл, что существенно ниже исходных величин ($725 \pm 72,84$ мл).

На фоне нарушенной выделительной функции почек резко возрастал уровень калия в плазме, составляя на четвертые сутки $5,33 \pm 0,07$ ммоль/л и оставаясь практически на таком же уровне к седьмым суткам ($5,27 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,001$).

После декомпрессии холедоха и на седьмые сутки внутривенных инфузий мексидола происходило существенное уменьшение уровня маркеров холестаза и цитолиза гепатоцитов. Концентрация билирубина снижалась с $301,42 \pm 3,88$ до $10,01 \pm 0,33$ мкмоль/л, АсАТ – с $2,39 \pm 0,21$ до $0,30 \pm 0,05$ мкмоль/мл·ч ($p > 0,05$), АлАТ – с $4,57 \pm 0,43$ до $0,45 \pm 0,16$ мкмоль/мл·ч ($p > 0,05$).

Содержание МДА прогрессивно уменьшалось на протяжении всего лечения с $16,81 \pm 0,87$ до $7,98 \pm 0,52$ мкмоль/л ($p < 0,001$), составляя к концу эксперимента 183,4 % от исходных величин. Активность каталазы, уменьшающаяся на третьи сутки до уровня 66,8 %, на фоне проводимого лечения увеличивалась к седьмым суткам до 106,9 % ($p > 0,05$).

Уровень мочевины понижался к седьмым суткам с $7,28 \pm 0,55$ до $5,05 \pm 0,45$ ммоль/л (на 15,8 % выше исходных данных, $p > 0,05$), уровень креатинина уменьшался с $0,172 \pm 0,024$ до $0,089 \pm 0,01$ ммоль/л (на 61,8 % выше исходной величины, $p < 0,01$).

После внутривенных инфузий мексидола наблюдалась заметная нормализация выделительной функции почек. Значительно возрастала клубочковая фильтрация мочи, которая к седьмым суткам увеличивалась с $6,71 \pm 0,24$ (третьи сутки холестаза) до $24,04 \pm 0,36$ мл/мин ($p < 0,001$). Суточное количество мочи, сниженное к третьим суткам с $741,25 \pm 57,02$ до $111,88 \pm 4,03$ мл, в процессе инфузионной терапии увеличивалось и достигало к седьмым суткам $400,63 \pm 5,93$ мл. На фоне повышения суточного диуреза возрастала элиминация почками калия, уровень которого в плазме снижался к седьмым суткам с $5,36 \pm 0,07$ (третьи сутки холестаза) до $4,17 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$).

После декомпрессии желчевыводящих путей и внутрипортального введения мексидола происходило выраженное снижение уровня маркеров холестаза. К седьмым суткам содержание прямой фракции билирубина уменьшилось с $257,50 \pm 0,78$ до $8,01 \pm 0,66$ мкмоль/л (что сопоставимо с исходными значениями, $p > 0,05$). Активность АсАТ снизилась с $2,29 \pm 0,19$ до $0,23 \pm 0,15$ мкмоль/мл·ч ($p > 0,05$); АлАТ – с $4,34 \pm 0,32$ до $0,27 \pm 0,11$ мкмоль/мл·ч ($p > 0,05$).

Концентрация МДА в венозной крови прогрессивно снижалась на протяжении всего лечения с $16,55 \pm 0,95$ до $5,75 \pm 0,65$ мкмоль/л ($p < 0,05$), составляя к концу эксперимента 121,6 % относительно исхода. Активность каталазы возрастала с 57,9 до 122,1 % ($p > 0,05$).

На седьмые сутки (четвертые сутки лечения) уровень мочевины понижался с $7,35 \pm 0,58$ до $4,65 \pm 0,39$ ммоль/л (на 2,7 % ниже исходного уровня, $p > 0,05$), содержание креатинина – с $0,153 \pm 0,021$ до $0,052 \pm 0,009$ ммоль/л (на 10,6 % выше исходных данных, $p > 0,05$) (рис. 4).

Внутрипортальное введение мексидола в большей степени, чем внутривенное, улучшало функциональное состояние почек. Это проявлялось в существенном повышении клубочковой фильтрации, которая возрастала с $14,47 \pm 0,49$ (третьи сутки холестаза) до $30,33 \pm 0,97$ мл/мин на седьмые сутки эксперимента (рис. 5). Нормализация выделительной функции почек, по-видимому, связана с повышением функциональной активности гепатоцитов и предупреждением их цитолиза вследствие ингибирования мембранодестабилизирующих процессов, индуцируемых перекисным окислением липидов. Исходя из тесной функциональной зависимости печени и почек, можно утверждать, что улучшение функции почек было следствием именно повышенной концентрации мексидола в печени при его внутрипортальном введении.

Повышение клубочковой фильтрации влекло за собой возрастание и суточного выделения мочи. Так, уже в первые сутки инфузионной терапии суточный диурез повышался с 14,0 до 39,8 %, а к седьмым суткам – до 93 % от исходных величин.

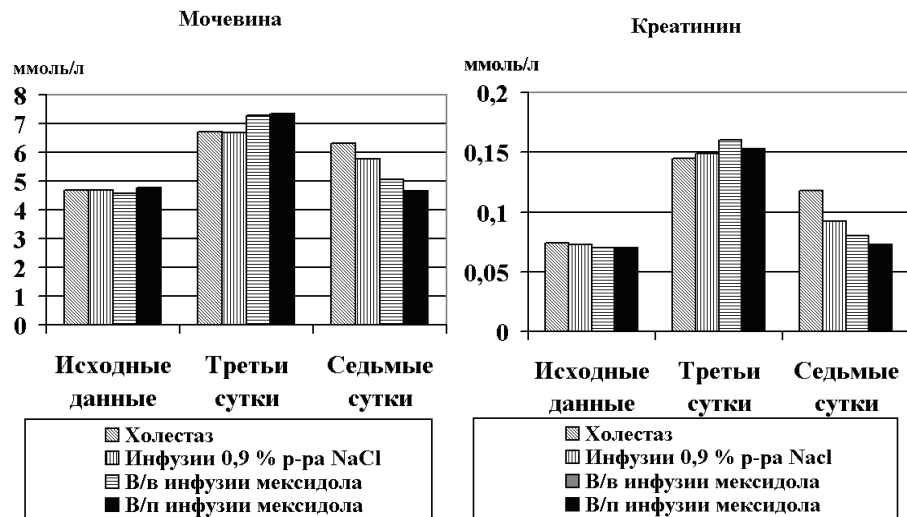


Рис. 4. Динамика показателей мочевины и креатинина при инфузионной терапии внепеченочного холестаза 0,9 % раствором NaCl и мексидолом

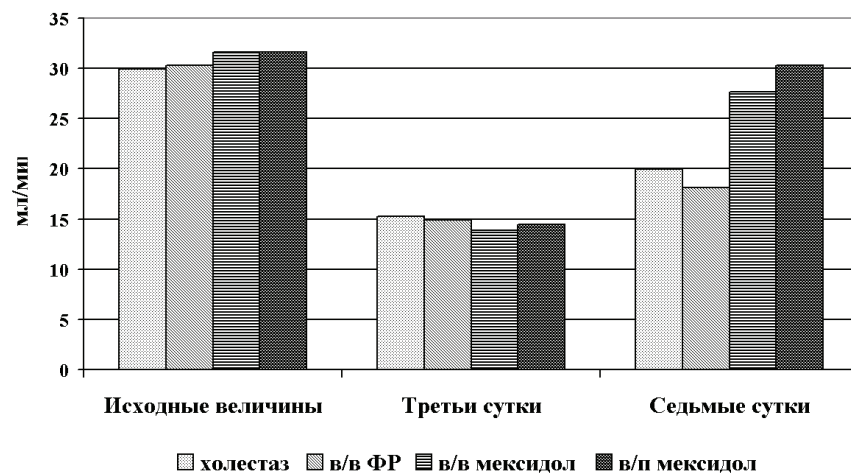


Рис. 5. Сравнительная динамика клубочковой фильтрации мочи при различных программах инфузионной терапии внепеченочного холестаза

Содержание калия в плазме с первых суток инфузионной терапии мексидолом прогрессивно снижалось и к седьмым суткам соответствовало исходным данным.

Морфологические изменения в ткани почек на фоне введения мексидола были менее выраженными. Величина сосудистых клубочков оставалась относительно равномерной. Просвет большинства капсул Шумлянського и извитых канальцев был свободен, величина и форма последних обычна.

Заключение

Нарушения функционального состояния почек при механической желтухе характеризуются значительным снижением клубочковой фильтрации мочи, суточного диуреза и ростом в 1,5 раза содержания калия в плазме.

В основе функциональных почечных нарушений лежат морфологические изменения в виде полнокровия в клубочках, гидropической дистрофии и некробиоза эпителия извитых почечных канальцев.

Лечебный эффект мексидола при внепеченочном холестаза проявляется существенным снижением процессов липопероксидации и повышением активности антиоксидантных ферментов, что оказывает нормализующее влияние на выделительную функцию почек, способствуя росту клубочковой фильтрации, суточного диуреза до 93 % от исходных величин. Детоксикационный эффект препарата проявляется уменьшением уровней мочевины, креатинина, молекул средней массы и сопровождается улучшением морфологической структуры почек.

Внутрипортальные инфузии мексидола по сравнению с внутривенными его инфузиями при внепеченочном холестаза сопровождаются более значительным снижением показателей эндогенной интоксикации и повышением выделительной функции почек и являются предпочтительными в коррекции морфофункциональных нарушений печени и почек.

Список литературы

1. Wells, C. L. Inhibitory effect of bile on bacterial invasion of enterocytes: possible mechanism for increased translocation associated with obstructive jaundice / C. L. Wells, R. P. Jechorek, S. L. Erlandsen // Crit Care Med. – 1995. – P. 341–349.
2. Юльметов, Н. Ш. Состояние перекисного окисления липидов у больных механической желтухой до и после декомпрессии желчных путей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Юльметов Н. Ш. – Оренбург, 1995. – 23 с.
3. Янин, Е. Л. Клинико-патологическое обоснование внутрисосудистого облучения крови в комплексе лечения больных желчнокаменной болезнью, осложненной механической желтухой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Янин Е. Л. – Тюмень, 1995. – 16 с.
4. Машков, Ю. И. Изучение нефропротекторных свойств мексидола, димефосфона и альфа-токоферола при острой интоксикации четыреххлористым углеродом, гентамицином и аллоксановом диабете : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Машков Ю. И. – Саранск, 2001. – 22 с.
5. Келейников, С. Б. Исследование ангиопротекторной активности мексидола при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27, 14.00.25 / Келейников Сергей Борисович. – Саранск, 2000. – 20 с.
6. Лапшин А. Е. Коррекция морфофункциональных нарушений печени при внепеченочном холестаза озонированным физиологическим раствором : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27; 14.00.15 / Лапшин Александр Евгеньевич. – Саранск, 2004. – 16 с.
7. Effects of S-adenosyl-L-methionine on hepatic and renal oxidative stress in an experimental model of acute biliary obstruction in rats / J. A. Gonzalez-Correa [et al.] // Hepatology. – 1997. – V. 26. – P. 121–127.
8. Role of oxygen free radical scavengers in acute renal failure complicating obstructive jaundice [Электронный ресурс] / С. Kucuk [et al.] // Eur Surg. Res., 2003. – May–Jun. – № 35 (3). – P. 143–147. – Режим доступа: <http://www.pubmed.com>

Юдин Алексей Александрович

врач-уролог, Мордовская
Республиканская клиническая больница;
аспирант, кафедра общей хирургии
и анестезиологии им. Н. И. Атясова,
Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева

E-mail: belyaevan@mail.ru

Yudin Aleksey Alexandrovich

Urologist, Mordovia Republican
Clinical Hospital; postgraduate student,
sub-department of general surgery
and anesthesiology named after
N. I. Atyasov, Mordovia State
University named after N. P. Ogarev

Беляев Александр Назарович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей хирургии
и анестезиологии им. Н. И. Атясова,
Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева

E-mail: belyaevan@mail.ru

Belyaev Alexander Nazarovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of general surgery
and anesthesiology named after
N. I. Atyasov, Mordovia State
University named after N. P. Ogarev

УДК 616.005.1-10

Юдин, А. А.

**Патогенетическая коррекция почечной недостаточности при ост-
ром обтурационном холестазе / А. А. Юдин, А. Н. Беляев // Известия выс-
ших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. –
№ 2 (14). – С. 22–30.**