

ДИНАМИКА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО ПОТЕНЦИАЛА У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА ПРИ КОРРЕКЦИИ ЖЕЛЧЕОТТОКА

Гридасов И. М., Горошинская И. А., Ушакова Н. Д., Леонова А. В., Максимов А. Ю.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63), aad@aanet.ru

В статье изучена динамика показателей окислительного стресса и антиоксидантной защиты у больных механической желтухой опухолевого генеза при чрескожной чреспеченочной декомпрессии желчных путей, дополненной плазмаферезом. В работе были обследованы 85 больных раком головки поджелудочной железы и механической желтухой. Исходно у пациента была усилена окислительная модификация прооксидантных ферментов. Наличие окислительного стресса не сопровождалось адекватным усилением функции антиоксидантной системы. После декомпрессии желчных путей ввиду развития реперфузионного синдрома и массивного поступления токсических веществ в кровь происходила дальнейшая интенсификация процессов перекисного окисления липидов. Последующее проведение плазмафереза способствовало снижению проявлений окислительного стресса, повышению антиоксидантного потенциала. Экстракорпоральные методы лечения после разрешения обтурации желчных путей способствуют ликвидации последствий реперфузионного синдрома, ограничению окислительного стресса и раскрытию резервных потенциалов защиты организма.

Ключевые слова: механическая желтуха, рак поджелудочной железы, окислительный стресс, антиоксиданты.

DYNAMICS OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT POTENTIAL IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE TUMOUR GENESIS WHEN ADJUSTING THE OUTFLOW

Gridasov I. M., Goroshinskaja I. A., Ushakova N. D., Leonova A. V., Maksimov A. J.

Rostov Institute of cancer research, Rostov-on-Don, Russia (344037, Rostov-on-Don, 14 line, 63), aad@aanet.ru

The article studied the dynamics of indicators of oxidative stress and antioxidant defense in patients with obstructive jaundice by percutaneous transhepatic genesis of tumor decompression of the biliary tract, supplemented by plasmapheresis. In the surveyed 85 pancreas head cancer patients and obstructive jaundice. Initially, the patient was reinforced by the oxidative modification of prooxidant factors of enzymes. The presence of oxidative stress was not accompanied by an adequate increase of antioxidant system function. After decompression of the biliary tract in view of the development of reperfusion syndrome and a massive inflow of toxic substances in the blood was further intensification of processes of lipid peroxidation. The subsequent holding of plasmapheresis to reduce signs of oxidative stress, antioxidant potential. Extracorporeal therapies after resolution of the obstruction of bile ducts help to eliminate the consequences of reperfusion, oxidative stress and disclosure limitation standby capacities to protect the body.

Keywords: mechanical jaundice, cancer of the pancreas, oxidative stress, antioxidant.

В последнее десятилетие отмечается рост числа пациентов со злокачественными опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ). В России в 2010 году выявлено 15034 больных раком поджелудочной железы. С 2005 по 2010 г. отмечено увеличение абсолютного числа вновь выявленных больных как мужского (10,9 %), так и женского (15,4 %) пола. Доля рака поджелудочной железы в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями органов пищеварения в России составила 12,2 %, что соответствует четвертому ранговому месту после рака желудка, ободочной и прямой кишки [3]. Следует подчеркнуть, что у 75–95 % больных раком головки ПЖ течение заболевания сопровождается

развитием обструкции желчевыводящих путей и механической желтухой, что существенно утяжеляет общее состояние больного, удлинняет сроки предоперационной подготовки, ухудшает непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения [4,5].

Необходимо отметить, что у больных раком головки поджелудочной железы обструкция желчевыводящих путей развивается длительно, более 2 недель, что обуславливает нарушение гемодинамики с развитием ишемии ткани печени [1]. При декомпрессии желчных протоков усиливается оксигенация ткани печени, что способствует возникновению феномена «кислородного парадокса», когда поступление обычного количества кислорода к ишемизированным тканям, где прооксиданты преобладают над антиоксидантами, ведет к дополнительному образованию активных форм кислорода, дальнейшему повреждению липидного слоя клеточных мембран и изменению их физико-химических свойств с последующей активацией воспаления как на местном, так и системном уровнях [2]. В связи с этим разная тактика коррекции желчеоттока при механической желтухе может по-разному сказываться на динамике окислительного стресса у больных. Целью работы явилось изучить динамику показателей окислительного стресса и антиоксидантной защиты у больных механической желтухой опухолевого генеза при различной тактике коррекции желчеоттока.

Материалы и методы исследования

В работе были обследованы 85 больных раком головки поджелудочной железы и механической желтухой. Критериями включения больных в исследование были: больные раком головки поджелудочной железы; механическая желтуха с повышением билирубина крови более 50 мкмоль/л; проведение чрескожной декомпрессии желчных протоков (ЧДЖП) до панкреатодуоденальной резекции (ПДР). Критериями исключения больных явились: метастатическое опухолевое поражение печени более 70 % объема органа, сопровождающееся разобщением внутripеченочных сегментарных протоков; нарушения свертывающей системы крови; тромбоз или сдавление опухолью ствола воротной вены; наличие асцита; отдаленных метастазов.

Всем пациентам до выполнения ПДР выполняли ЧДЖП с целью купирования желтухи, снижения выраженности интоксикации, повышения функциональной активности печени, нормализации гомеостатических параметров организма, снижения операционного риска и улучшения результатов последующего хирургического лечения.

Больные в зависимости от тактики ведения после дренирования желчных протоков были разделены на две группы. В 1 группе (n=20) предоперационная подготовка включала проведение ЧДЖП с последующей стандартной дезинтоксикационной инфузионной терапией. У больных 2 группы (n=65) в первые дни после дренирования желчных протоков с целью детоксикации проводили плазмаферез с помощью плазмосепаратора крови MCS 3+ «Не-

monetics» (США) в режиме протокола PPP (получение плазмы, обедненной лейкоцитами). В постаферезном периоде проводили детоксикационную, инфузионную терапию с включением антиоксидантов и гепатопротекторов.

У пациентов двух групп на начальном этапе мониторинга при поступлении больного в стационар изучали тяжесть печеночной недостаточности, параметры окислительного стресса. Интенсивность ПОЛ определяли по накоплению продукта перекисного окисления – малонового диальдегида (МДА). Уровень МДА в мембране эритроцитов и плазме крови измеряли по методу И. Д. Стальной и Т. Д. Горишвили (1977). Для оценки антиоксидантной системы (АОС) исследовали активность каталазы (КА) плазмы и эритроцитов. При определении активности каталазы в плазме крови использовали метод М. А. Королук и соавт. (1988). Активность КА в гемолизате эритроцитов определяли по методу Н. Luck (1963). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу Сирота Т. В. (1999) при ингибировании восстановления нитросинеготеразолия (НТС) супероксидом, генерируемым при аутоокислении адреналина. Суммарную пероксидазную активность (СПА) в плазме крови определяли по А. И. Лукаш и соавт. (1996). В основе метода лежит реакция окисления бензидина перекисью водорода с образованием интенсивно окрашенных продуктов, обладающих пероксидазной активностью.

На первые и 14 сутки от начала детоксикационных мероприятий после декомпрессии желчных путей повторяли исследование параметров состояния организма больного.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoftInc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты и их обсуждение

Методика чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств значительно расширяет возможности комплексного лечения больных с механической желтухой. Дренирование желчных путей способствует ликвидации желтухи, интоксикации, явлений печеночно-почечной недостаточности, улучшению функций печени, создает благоприятные условия для проведения радикальных и паллиативных оперативных вмешательств. Высокий дебит желчи и ограничение гипербилирубинемии являются объективным критерием восстановления физиологических функций печени, условием для снижения риска развития острой печеночной недостаточности в послеоперационном периоде.

Параметры оттока желчи по дренажам у больных раком БПДЗ после дренирования желчных путей отражены в таблице 1.

После дренирования желчных путей объем выделяемой желчи в первые сутки в двух группах больных составил 400–450 мл. Затем, несмотря на отток желчи по дренажам у 14 (70 %) больных 1 группы в первые 3–7 сутки динамика таких биохимических показателей, как

Таблица 1

Дебит и цвет желчи у больных раком БПДЗ после декомпрессии желчных путей

Показатели	Группа	После ЧПДЖП	Через 1 сут после детоксикации	Через 2 нед. после детоксикации
Дебит желчи, мл в сутки	1	410,3±23,2	386,3±20,3	415,8±22,7
	2	421,4±19,8	554,8±25,4	490,5±20,5
Цвет желчи	1	Коричнево-зеленая	Светло желтая	Светло желтая
	2	Коричнево-зеленая	Желто-зеленая	Желто-коричневая

билирубин крови, АЛТ, АСТ, ЩФ либо отсутствовала, либо носила отрицательный характер, что свидетельствовало о нарастании печеночной недостаточности. У больных 2 группы проведение плазмафереза на 1–3 сутки после декомпрессии желчных путей после утяжеления состояния пациентов позволило благоприятно изменить клиническую ситуацию. Через 1 сутки после плазмафереза во 2 группе дебит желчи составил 554,8±25,4 мл и достоверно превышал аналогичный показатель в 1 группе – 386,3±20,3 мл. Далее через 2 недели после начала детоксикации у больных 2 группы количество желчи, оттекающей по дренажам, было по-прежнему выше по сравнению с 1 группой (490,5±20,5 мл против 415,8±22,7 мл). Кроме того, если у больных 2 группы цвет желчи был темным, насыщенным – коричневым, желто-зеленым, что свидетельствовало об ограничении холемии, то у пациентов 1 группы цвет желчи был светлых оттенков.

Прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности после дренирования желчных путей можно объяснить реперфузионным синдромом. Реперфузионный синдром представляет собой сложный комплекс нарушений, возникающих в результате восстановления кровотока в ранее ишемизированной ткани. Расстройства, вызванные ишемией и последующей реперфузией тканей, обуславливают массивное поступление в кровоток накопленных продуктов клеточной деструкции, медиаторов воспаления и продуктов аномального обмена веществ, что ведет к развитию полиорганной недостаточности.

Итак, механическая желтуха и всасывание продуктов пигментного обмена, продукты цитолиза клеток поджелудочной железы и печени являлись причинами накопления эндогенных токсических субстанций в организме. Накоплению эндогенных токсических веществ может способствовать окислительный стресс. Кроме того, активизация свободно-радикального окисления веществ в организме может быть вызвана эндогенными ток-

сическими субстанциями. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение защитной функции антиоксидантной системы (АОС) организма имеют патогенетическое значения для развития органной недостаточности при онкологических заболеваниях. Продукты ПОЛ влияют на биологическую активность клеток, регулируют проницаемость мембран, определяют их ригидность, стимулируют фагоцитоз при антигенном раздражении. По интенсивности ПОЛ можно судить о степени метаболических изменений в органах, развивающихся по мере увеличения продолжительности заболевания.

Исходные показатели прооксидантных и антиоксидантных компонентов в плазме крови и в эритроцитах представлены в таблице 2. У больных раком БПДЗ при механической желтухе была усилена окислительная модификация прооксидантных ферментов.

Таблица 2

Показатели прооксидантных и антиоксидантных компонентов в плазме крови и в эритроцитах у больных клинических групп

Показатели	Группа	Исх.	После ЧПДЖП	Через 1 сут после детоксикации	Через 2 нед. после детоксикации
МДА плазмы, нмоль/мл	1	1637,3±294,01	1752,5±56,9	1834,3±101,7	1642,9±104,2
	2	1592,5±106,9	1688,8±98,1	1532,2±137,3°	1362,7±91,9*°
	Здоровые	625±55,0			
МДА эр., нмоль/мл 1% гемолизата	1	562,8±49,17	724,4±53,7*	831,7±92,6*	635,8±73,1
	2	658,0±62,2	643,3±63,98	523,19±78,14°	426,7±101,3*°
	Здоровые	689,2±68,4			
Каталаза плазмы, мкмоль Н ₂ O ₂ /мин	1	35,2±3,07	29,37±3,4	27,5±4,2	25,2±5,3*
	2	51,4±2,85°	39,5±2,8*°	45,1±5,1°	57,55±6,1°
	Здоровые	34,4±2,8			
Каталаза эр., мкмоль Н ₂ O ₂ /мин/ 1 мг Hb	1	135,9±8,4	116,9±6,2	113,2±5,9*	109,3±5,3*
	2	137,3±4,4	150,6±7,4*°	141,2±8,1°	132,8±6,0°
	Здоровые	128,22±3,8			
СПА, ед/мл	1	8,31±0,26	10,4±0,4*	11,3±0,2*	9,3±0,4*
	2	9,89±0,4	11,3±0,5*	8,5±0,4*°	7,5±0,6*°
	Здоровые	2,3±0,2			
СОД эр., ед. акт./мг Hb	1	0,98±0,05	1,17±0,04*	1,09±0,03	0,99±0,02
	2	1,13±0,02	1,34±0,06*°	1,95±0,05*°	1,82±0,04*°
	Здоровые	3,5±0,3			

Примечание: * – достоверные отличия показателей по сравнению с исходным уровнем при $p < 0,05$; достоверные отличия показателей между 1 и 2 группами при $p < 0,05$.

В плазме крови уровень МДА плазмы увеличился в 1 группе до 1637,3±294,0 нмоль/мл в 2,6 раза ($p < 0,001$), во 2 группе – до 1592,5±106,9 нмоль/мл в 2,5 раза ($p < 0,001$). В

контрольной группе МДА плазмы составил $625 \pm 55,0$ нмоль/мл. Уровень СПА в 1 группе был повышен до $8,3 \pm 0,3$ ед/мл в 3,6 раз, во 2 группе – до $9,9 \pm 0,4$ ед/мл в 4,3 раза по отношению к величине СПА в контрольной группе, равной $2,3 \pm 0,2$ ед/мл. При этом содержание МДА в эритроцитах не отличалось от величин в контрольной группе, что можно объяснить повышением мембранной проницаемости и основным накоплением МДА в плазме крови, а не в эритроцитах. Наличие окислительного стресса не сопровождалось адекватным усилением функции антиоксидантной системы. Каталаза плазмы была повышена только во 2 группе до $51,4 \pm 2,9$ мкмоль H_2O_2 /мин на 49,4 % ($p < 0,05$). Каталаза плазмы у больных в 1 группе, каталаза эритроцитов у пациентов в 1 и 2 группах не отличалась от аналогичных показателей в контрольной группе здоровых людей. СОД эритроцитов была снижена в 1 и 2 группах, соответственно, на 72 % и 67,7 % относительно контрольной величины. Снижение только СОД эритроцитов у больных раком БПДЗ в двух группах объясняется тем, что этот фермент в первую очередь защищает ткани от свободного радикального окисления, а уже потом включается в процесс каталаза и другие ферментные и неферментные системы АОЗ.

Таким образом, у больных раком БПДЗ механическая желтуха способствовала активации окислительного стресса, ПОЛ, что сопровождалось повышением содержания вторичных продуктов ПОЛ на фоне недостаточной выраженности активности ферментов антиоксидантной защиты.

У больных 1 группы после декомпрессии желчных путей ввиду развития реперфузионного синдрома и массивного поступления токсических веществ в кровь происходила дальнейшая интенсификация процессов ПОЛ. Так, уровни МДА плазмы и МДА эритроцитов, СПА в первые сутки после декомпрессии желчных путей повышались. Через 2 недели наблюдения к исходному уровню возвращалась лишь концентрация МДА плазмы. МДА эритроцитов и СПА оставались, по-прежнему, на повышенных уровнях относительно исходных значений, несколько снижаясь после начала фармакологических детоксикационных мероприятий. У больных 2 группы в первые сутки после декомпрессии желчных путей происходила интенсификация окислительного стресса с повышением содержания МДА в плазме крови, МДА в эритроцитах, СПА. После плазмафереза концентрация МДА плазмы и эритроцитов, СПА снижались, достигая статистически значимого снижения уровней через 2 нед. после процедуры.

В первые сутки после декомпрессии желчных путей и начала детоксикации активность каталазы плазмы крови снижалась в двух группах. При этом в 1 группе через 2 нед. наблюдения плазменная активность каталазы последовательно снижалась и достигла $25,2 \pm 5,3$ мкмоль H_2O_2 /мин против $35,2 \pm 3,07$ мкмоль H_2O_2 /мин в исходном состоянии. У па-

циентов 2 группы через 2 нед. после плазмафереза плазменная активность каталазы возрас- тала до $57,55 \pm 6,1$ мкмоль H_2O_2 /мин против $51,4 \pm 2,85$ мкмоль H_2O_2 /мин в исходе.

У больных 1 группы в течение всего периода наблюдения снижалась активность не только каталазы плазмы, но и эритроцитов. Так, если исходно в 1 группе активность катала- зы эритроцитов составила $135,9 \pm 8,4$ мкмоль H_2O_2 /мин/1 мг Нв, то после декомпрессии желч- ных путей значение снизилось до $116,9 \pm 6,2$ мкмоль H_2O_2 /мин/1 мг Нв, через сутки и 2 нед. от начала стандартных детоксикационных мероприятий – до $113,2 \pm 5,9$ мкмоль H_2O_2 /мин/1 мг Нв и $109,3 \pm 5,3$ мкмоль H_2O_2 /мин/1 мг Нв, соответственно. У больных 2 группы изменение каталазы плазмы и эритроцитов было разнонаправленным: каталаза плазмы в первые сутки после декомпрессии желчных путей и плазмафереза снижалась за счет повышения активнос- ти каталазы внутри эритроцитов при одновременном снижении мембранной проницаемо- сти. Через 2 нед. после плазмафереза каталаза плазмы повышалась, а эритроцитов – снижа- лась. Выраженное повышение активности СОД эритроцитов после декомпрессионных и де- токсикационных мероприятий наблюдалось только во 2 группе через сутки и 2 нед. после плазмафереза. У больных 1 группы повышение активности СОД эритроцитов наблюдалось только в первые сутки после декомпрессии желчных путей.

Таким образом, у больных 1 группы после разрешения хронической обтурации желч- ных путей происходила интенсификация процессов пероксидации липидов в условиях исто- щения механизмов антиоксидантной защиты организма. У больных 2 группы проведение плазмафереза способствовало снижению проявлений окислительного стресса, повышению антиоксидантного потенциала, что развивалось только через 2 нед. после плазмафереза.

Выводы

1. У больных с механической желтухой опухолевого генеза в первые сутки после деком- прессии токсичные метаболиты в большом объеме попадают в кровоток, способствуя гради- ентному нарастанию критической массы эндотоксинов, интенсификации процессов ПОЛ и снижению детоксикационного и антиоксидантного потенциалов.
2. Экстракорпоральные методы лечения после разрешения обтурации желчных путей спо- собствуют ликвидации последствий реперфузионного синдрома, ограничению окислитель- ного стресса и раскрытию резервных потенциалов защиты организма.

Список литературы

1. Бекбауов С. А., Глебов К. Г., Котовский А. Е. Роль назобилиарного дренирования и транспапиллярных вмешательств в лечении неоперабельных больных механической желту- хой злокачественного генеза // Эндоскопическая хирургия. – 2012. – N 3. – С. 29-33.

2. Беляев С. А., Беляев А. Н., Козлов С. А. Внутриворотальные инфузии озонированного физиологического раствора в коррекции окислительного стресса при механической желтухе // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 2. – С.74-81.
3. Кабанов М. Ю., Соловьев И. А., Семенцов К. В., Амбарцумян С. В., Яковлева Д. М. Рак поджелудочной железы – современные взгляды на проблему // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – N 4. – С.106-110.
4. Караханова Г. В., Тетерин Ю. С., Гасанов А. М., Галайко С. В., Пинчук Т. П. Место транспиллярных эндоскопических вмешательств в лечении механической желтухи некалькулезного генеза // Эндоскопическая хирургия. – 2012. – N 5. – С.46-50.
5. Кошель А. П., Клоков С. С., Миронова Е. Б. Диагностика и лечение рака поджелудочной железы // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2012. – N 4. – С.60-65.

Рецензенты:

Касаткин В. Ф., д-р мед. наук, профессор, заведующий торакоабдоминальным отделением – ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Снежко А. В., д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Сведения об авторах

Гридасов Иван Михайлович, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, аспирант, Ростов-на-Дону, aad@aanet.ru, 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Фурмановская, 100, 89081764900, (863)2206301

Горошинская Ирина Александровна, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, руководитель биохимической лаборатории.

Ушакова Наталья Дмитриевна, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, руководитель группы гемодиализа и экстракорпоральных методов лечения.

Леонова Анна Владимировна, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, кандидат биологических наук, врач-лаборант биохимической лаборатории.

Максимов Алексей Юрьевич, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по перспективным научным разработкам.