

**М.И. Быков**

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НА МЕСТНОМ УРОВНЕ ПРИ ОБСТРУКЦИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА

*Кубанский государственный медицинский университет,**Кафедра хирургии №1 ФПК и ППС.**Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: bikov_mi@mail.ru*

Цель: оценка состояния системы антирадикальной защиты на местном уровне при обструкции желчевыводящих протоков.

Материалы и методы: были изучены показатели желчи у пациентов с холедохолитиазом.

Результаты: наблюдалось снижение потенциала антиоксидантной системы на местном уровне (в желчи) на 78,3% при холестазе и развитии холангита. Активность каталазы в желчи повышалась при холедохолитиазе в сравнении с контрольными значениями в 1,7 раза (в отсутствии гнойно-воспалительных осложнений) и в 5,1 раза при развитии холангита. Активность супероксиддисмутазы возрастал в 9,1 раза выше контрольных значений при отсутствии гнойно-воспалительных осложнений и в 14,5 раза выше контрольных значений при развитии холангита, что указывает на адаптационные изменения, а также формирующийся дисбаланс в работе ферментов антиоксидантной системы (преимущественно за счет дисмутазной активности), который может сопровождаться снижением локальной неспецифической резистентности, особенно при воспалительных осложнениях у пациентов с холедохолитиазом.

Закключение: результаты исследования указывают на развитие декомпенсации в работе антирадикальной защиты при холедохолитиазе и его осложнениях, данные показатели целесообразно определять в качестве дополнительных показателей при оценки эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: холедохолитиаз, холангит, антиоксидантная защита, каталаза, желчь.

M.I. Bykov

ANTIRADICAL PROTECTION SYSTEM CONDITION ON LOCAL LEVEL IN PATIENTS WITH BILE-EXCRETING DUCTS OBSTRUCTION benign GENESIS

*Kuban State Medical University,**Department of Surgery №1.**4 Sedin St., Krasnodar, Russia, 350063. E-mail: bikov_mi@mail.ru*

Purpose: antiradical protection system assessment on local level among the patients with bile-excreting ducts obstruction.

Materials and methods: the bile indices in patients with choledocholithiasis have been studied.

Results: antioxidant system potential reducing observed on local level (in bile) has made up 78,3 % in patients with cholestasis and progressive cholangitis. The catalase activity in the bile increased in patients with choledocholithiasis as compared to control values by 1,7 (in the absence of pyoinflammatory complications) and by 5,1 in patients with progressive cholangitis. Superoxide dismutase activity increased by 9,1 as compared to control values in the absence of pyoinflammatory complications and by 14,5 under progressive cholangitis, that proved adaptive changes as well as emerging imbalance in the enzymes activity in antioxidant system (mostly at the expense of dismutase activity) that could be followed by the decrease of the local non-specific resistance, especially in patients with choledocholithiasis followed by inflammatory complications.

Summary: the experiments have demonstrated progressive decompensation of the antiradical protective activity in patients with choledocholithiasis and complicated choledocholithiasis. These indices are considered rational as supplementary indicators for the therapy efficacy estimation.

Keywords: choledocholithiasis, cholangitis, antioxidant protection, catalase, bile.



Несмотря на определенные достижения в диагностике и лечении больных с обструкцией желчевыводящих путей, что в первую очередь, связано с внедрением в клиническую практику лечебных учреждений современных малоинвазивных технологий, многие вопросы современной диагностики и рациональной лечебной тактики у этой категории пациентов остаются не решенными [1,2]. Поздняя диагностика и неверный алгоритм лечебных действий может приводить к тому, что хирургическое лечение данной категории пациентов становится непростой задачей из-за значительного роста послеоперационных осложнений и летальности, особенно у больных пожилого и старческого возраста. Анализ литературных данных свидетельствуют о неуклонном росте числа пациентов с осложненной желчнокаменной болезнью (ЖКБ), что сразу отражается увеличением частоты встречаемости холедохолитиаза, постхолестецистэктомического синдрома, острого билиарного панкреатита, папиллостенозов, стриктур желчевыводящих протоков [3]. Проблема восстановления адекватного пассажа желчи при осложнениях ЖКБ остается достаточно актуальной в практике общехирургического стационара и по настоящее время [4]. Доказано, что наиболее распространенной причиной обструкции желчевыводящих путей является холедохолитиаз. Возникающая гипертензия в желчных протоках, отсутствие желчи в кишечнике приводят к развитию воспалительных изменений билиарного тракта, а поступление элементов желчи в кровь вызывает интоксикацию и развитие тяжелых морфофункциональных нарушений паренхимы печени, почек и других органов и систем. Острый холангит является одним из наиболее тяжелых осложнений заболеваний желчных путей. В основе возникновения воспалительных реакций в желчевыводящих протоках, как правило, лежат два predisposing анатомо-физиологических условия: стаз желчи и возможность развития локального инфицирования [5]. Особую роль в реализации защиты организма при воспалительных процессах играет ферментное звено антиоксидантной системы, что связано с нейтрализацией свободных радикалов и реактивных молекул, образование которых значительно возрастает в условиях окислительного стресса. Неадекватное функционирование ферментов антирадикальной защиты может приводить к прогрессированию патологического процесса и увеличению частоты неблагоприятных исходов в послеоперационном периоде.

Для повышения эффективности корригирующих мероприятий требуется изучение состояния системы неспецифической защиты на местном уровне, прежде всего показателей локальной антиоксидантной защиты. Известно о многоуровневой организации антиоксидантной системы и сложной регуляции процессов перекисидации в организме, поэтому для объективной оценки ее состояния при холедохолитиазе требуется разработка алгоритма лабораторной диагностики, который позволит также вести динамическое наблюдение за эффективностью проводимых корригирующих мероприятий. Одной из современных проблем лабораторной диагностики осложненной желчнокаменной болезни остается поиск биологического материала, позволяющего осуществлять не только диагностику нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса на местном уровне, но и проводить систематический мониторинг состояния антиоксидантной системы и уровня свободнорадикального окисления

в желчевыводящих путях. В настоящее время в научной литературе еще не имеется достаточно сведений о возможности применения желчи для оценки уровня нарушений антирадикальной защиты в организме и прогнозирования развития неблагоприятных исходов, что требует разработки новых алгоритмов лабораторной диагностики.

Цель исследования - изучение функционирования системы антирадикальной защиты на местном уровне (в желчи) при желчнокаменной болезни и ее воспалительных осложнениях.

Материалы и методы

Обследование пациентов и забор материала проводили в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» (г. Краснодар). Материалом для исследования была желчь больных с холедохолитиазом, забор которой осуществляли при выполнении рентген-эндоскопических вмешательств с использованием эндоскопических стерильных катетеров. Критериями исключения из исследования являлись крайне тяжелое общее состояние пациента, которое не позволяло проводить эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта без угрозы угнетения витальных функций, а также заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненные непроходимостью, обуславливающие невозможность проведения эндоскопического вмешательства.

Группу 1 (n=42) составили больные с холедохолитиазом без клинических и лабораторных проявлений холангита; группу 2 (n=37) составили больные с холедохолитиазом, осложненным острым холангитом. Контрольную группу 3 составили 38 пациентов, без данных за ЖКБ, соизмеримых по полу и возрасту с другими обследованными группами.

Среди показателей ферментного звена антирадикальной защиты изучали активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ). Активность СОД в желчи определяли по методу [6], который основан на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления кверцетина за счет дисмутации супероксидного анион-радикала, образующегося при окислении кверцетина в присутствии N,N,N1,N1-тетраметилэтилендиамина в аэробных условиях. и выражали в условных единицах активности на миллилитр желчи (усл. ед.). Определение активности КАТ в желчи проводили колориметрическим методом [7], который основан на способности пероксида водорода давать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс; об активности каталазы судили по количеству перекиси водорода, оставшейся в реакционной системе после проведенной реакции катализа, и выражали в милликаталах на литр желчи (мкат /л).

Определение антиокислительной активности желчи проводили амперометрическим методом на анализаторе антиоксидантной активности «Яуза-01-ААА» способом [8], согласно которому сначала при определенном потенциале (1,3 В) измеряли электрический ток, возникающий при окислении на поверхности рабочего электрода стандарта (аскорбиновой кислоты в концентрации от 0,1 до 8,0 мг/л), на основании полученных данных выполняли построение калибровочного графика.



Полученные цифровые данные подвергли статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Вычисляли средние значения полученных выборок (M), стандартные ошибки среднего арифметического (m), достоверность различий между средними значениями в группах с использованием свободного программного обеспечения – системы статистического анализа R (R Development Core Team, 2008, достоверным считали различие при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При выполнении исследования установлено, что активность каталазы в группе 1 была в 1,7 раза выше контрольных значений, тогда как в группе 2 ее активность возрастала в 5,1 раза (рис. 1), что указывает на значительное увеличение потребности в нейтрализации перекисных соединений на фоне воспалительного процесса.

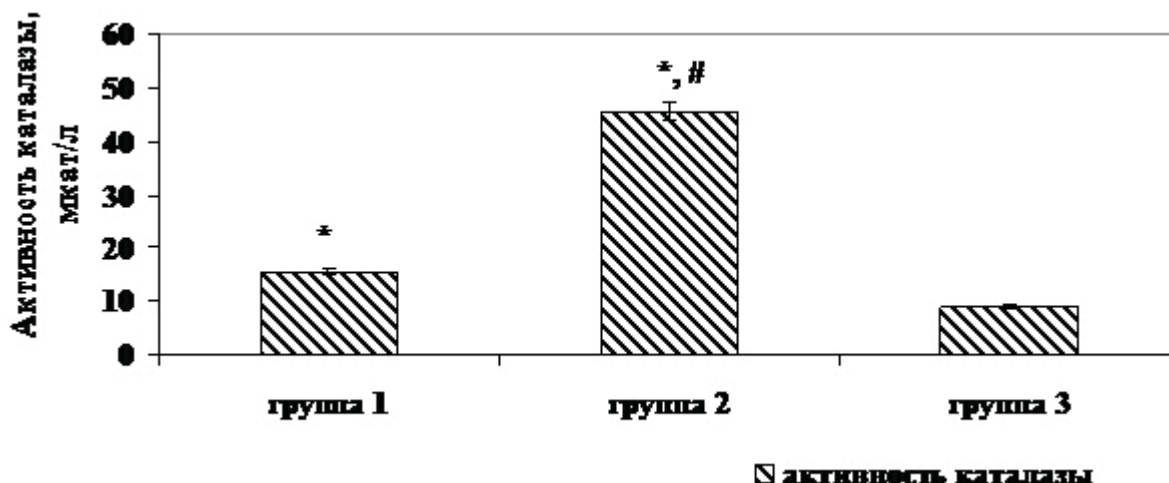


Рис. 1. Изменение активности каталазы в желчи у пациентов с холедохолитиазом при развитии холангита.

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы 3; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 1.

Активность супероксиддисмутазы изменялась еще более существенно: в группе 1 она была в 9,1 раза выше контрольных значений, а в группе 2 ее активность возрастала 14,5 раз в сравнении с контролем и была на 59,3% выше, чем в 1 группе (рис. 2), что указывает на выраженное образование супероксидного анион-радикала при обструкции

желчных путей, а также дисбаланс в работе ферментов 1 и 2 линии антиоксидантной системы (преимущественно за счет дисмутазной активности), который может сопровождаться снижением локальной неспецифической резистентности, особенно при воспалительных осложнениях у пациентов с холедохолитиазом.

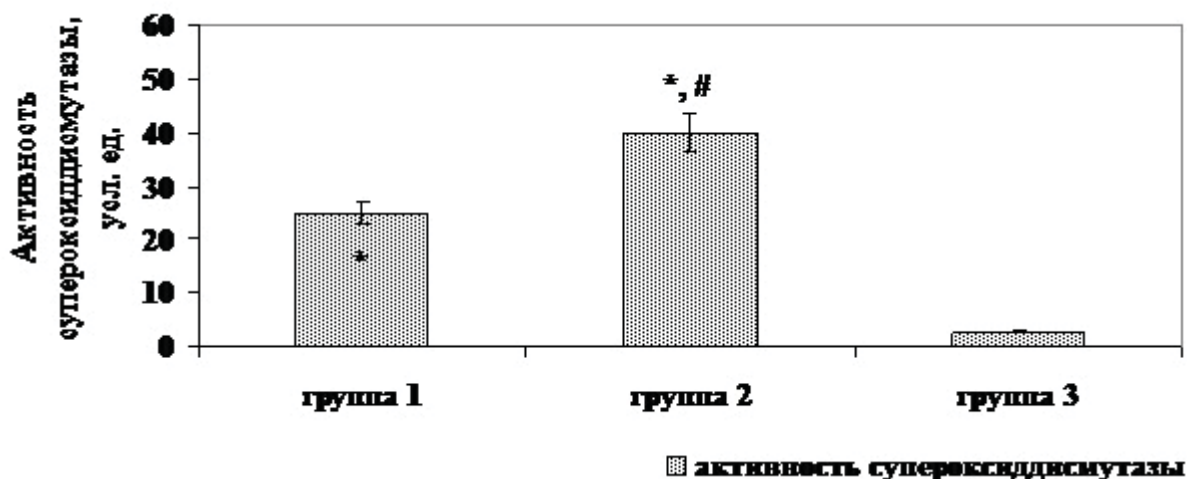


Рис. 2. Изменение активности супероксиддисмутазы в желчи у пациентов с холедохолитиазом при развитии холангита.

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы 3; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 1.



Описанные патологические биохимические нарушения приводили к снижению антиокислительной активности желчи на 78,3% в группе 2, тогда как в группе 1, благодаря адаптивным изменениям активности ферментов антирадикальной защиты, не было выявлено достоверных нарушений суммарной антиокислительной активности желчи (рис. 3), что указывает на более глубокий дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы, усугубляющего состояние пациентов при развитии острого холангита. При этом на фоне падения антиоксидантной емкости желчи возрастает интенсивность перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов, как показателей выраженности воспалительного процесса в желчных путях, что ведет к увеличению риска возникновения гнойно-септических и рубцовых осложнений.

В условиях снижения активности низкомолекулярного звена антиоксидантной системы наиболее уяз-

вимыми для воздействия активных форм кислорода являются как свободные серосодержащие аминокислоты, так и пептидно-белковые SH-группы, окисление которых требует на 1-2 порядка более низких концентраций оксиданта, что отражается на функциональной активности белков, активные центры которых часто содержат тиолсодержащие аминокислоты. Следствием такой модификации аминокислот в белках является нарушение не только первичной, но вторичной и третичной структуры, что приводит к агрегации или фрагментации белковой молекулы в зависимости от аминокислотного состава. Поэтому увеличение активности каталазы и супероксиддисмутазы, наблюдающееся в желчи у обследованных групп пациентов указывает на компенсаторно-приспособительные реакции системы неспецифической защиты, сопровождающиеся нарушением адаптации при развитии воспалительных осложнений (холангите).

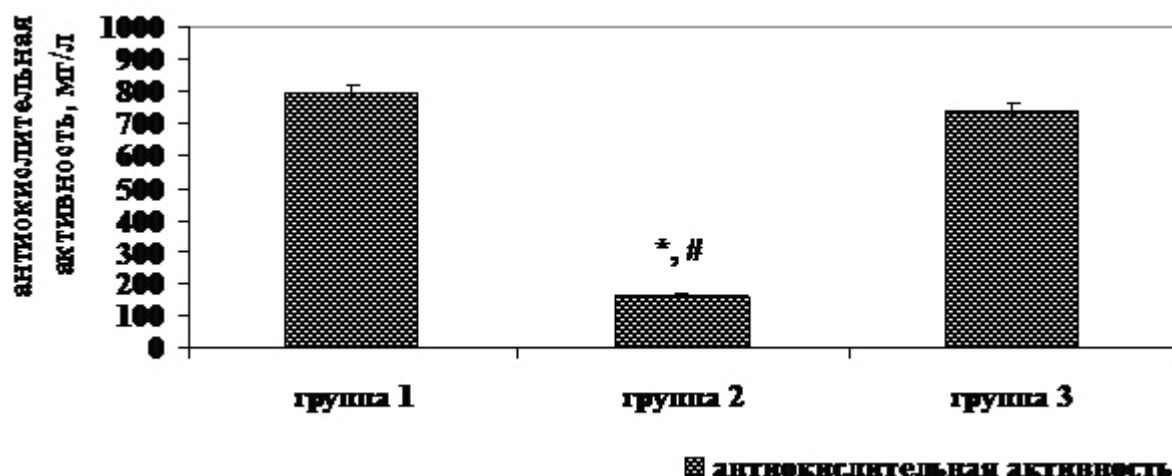


Рис. 3. Изменение антиокислительной активности желчи у пациентов с холедохолитиазом при развитии холангита.

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы 3; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы 1.

Лечение острого холангита у больных механической желтухой путем системного введения антибактериальных препаратов малоэффективно. Все это обусловлено тем, что при холангите наблюдаются выраженные нарушения в работе системы неспецифической защиты на местном уровне, что требует применения корригирующих мероприятий с антибактериальным, противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, способных усиливать микрогемодинамику, содействуя коррекции нарушений перекисного окисления биомолекул и повышению активности системы антиоксидантной защиты, дезинтоксикации, поддержанию энергетического гомеостаза желчевыводящих путей. Поэтому местное воздействие по данным научной литературы способствует сокращению продолжительности течения воспалительного процесса благодаря усилению тканевого дыхания, увеличению интенсивности обменных процессов, нормализации проницаемости сосудисто-тканевых барьеров, стимуляции фагоцитоза, повышению защитно-приспособительных реакций организма. В этих условиях наиболее эффективным и безопасным вариантом помо-

щи больным механической желтухой является малоинвазивная декомпрессия желчных путей [9, 10], которая значительно снижает интоксикацию, предотвращая риск развития гнойно-септических осложнений и уменьшая вероятность формирования полиорганной недостаточности.

На основании проведенных исследований необходимо отметить, что большое диагностическое значение для оценки уровня дисбаланса антиоксидантной системы имеет определение в желчи низкомолекулярных и ферментных компонентов антирадикальной защиты, в наибольшей степени отражающих тяжесть местных нарушений у пациентов с холедохолитиазом при холестазах и развитии холангита.

Заключение

У больных с холедохолитиазом при холестазах и развитии холангита имеется выраженная разобщенность функционирования ферментов антирадикальной защиты, приводящая в свою очередь к снижению антиоксидантного



потенциала низкомолекулярного звена антирадикальной защиты в желчи при развитии воспалительных осложнений. Изучение показателей ферментного и неферментного звеньев антирадикальной защиты в желчи позволяет достаточно точно оценивать потенциал неспецифической защиты организма, что может быть использовано в диагностическом алгоритме для малоинвазивной диагностики окислительного стресса и антиоксидантной дисфункции при холедохолитиазе. Следует отметить несколько большие резервы антиоксидантной защиты у обследованных пациентов с повышением у них активности супероксиддисмутазы, что позволяет на определенном этапе нивелировать повреждающее воздействие супероксидного анион-радикала на слизистую желчевыводящих путей. Эффективным и безопасным вариантом помощи больным с механической желтухой в остром периоде является декомпрессия желчных путей. Абсолютно не уступающая в эффективности традиционным способам желчной

декомпрессии, малоинвазивные эндоскопические методы имеют целый ряд преимуществ, таких как малотравматичность, относительная безопасность, низкое число осложнений и летальности. Дальнейшее совершенствование техники выполнения эндоскопических чреспапиллярных вмешательств, появление новых инструментов и методик, позволит сократить до минимума инвазивность вмешательства и повысить результативность эндоскопических операций в технически и тактически сложных случаях. Одновременное использование подхода с определением биохимических показателей на местном уровне (в желчи), в том числе активности каталазы и супероксиддисмутазы, позволит более эффективно проводить оценку состояния пациентов с механическими нарушениями оттока желчи и своевременно проводить коррекцию нарушений в работе локальной системы неспецифической защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ringold, D. A. Complications of therapeutic endoscopy: a review of the incidence, risk factors, prevention, and endoscopic management / D. A. Ringold, S. Jonnalagadda // *Tech. Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 90-103.
2. Пауткин, Ю.Ф. Механическая непроходимость желчных путей (механическая желтуха) / Ю. Ф. Пауткин, А. Е. Климов. – М.: Профиль. 2 С., 2010. – 224 с.
3. Cotton, P. B. Income and Outcome Metrics Needed for Objective Evaluation / P. B. Cotton // *Endoscopic and Related Abstracts of the NIH State-of-the-Science Conference on Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) for Diagnosis and Therapy*. Bethesda, Maryland. – William H. Natcher Conference Center National Institutes of Health, 2002. – P. 81-90.
4. Агаев, Б. А. Методика дренирования желчных протоков у больных с билиодигестивными анастомозами при механической желтухе и остром холангите / Б. А. Агаев, Р. М. Агаев, Р. Ш. Гасымов // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2011. – № 1. – С. 18-22.
5. Ахаладзе, Г. Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения / Г.Г. Ахаладзе // *Consilium medicum*. – 2003. – № 1. Прил. – С. 3-8.
6. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. И. Ковалева // *Вопросы медицинской химии*. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
7. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванов, И. Г. Майорова, В. П. Токарев // *Лабораторное дело*. – 1988. – №1. – С. 16-19.
8. Yashin, A. Y. A flow-injection system with amperometric detection for selective determination of antioxidants in foodstuffs and drinks / A. Y. Yashin // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2008. – Vol. 78, Issue 12. – P. 2566-2571.
9. Гусев, А. В. Дренирование и эндопротезирование желчных протоков при механической желтухе / А. В. Гусев, Б. А. Балагуров, И. Н. Боровков, О. И. Коньков, Ч. Т. Мартинш, Е. Ж. Покровский, А. В. Раскин, А. М. Станкевич // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2008. – Т. 15, № 4. – С. 97-98.
10. Завражнов, А.А. Значение малоинвазивных методов декомпрессии желчных протоков в лечении больных с механической желтухой / А. А. Завражнов, А. Ю. Попов, А. Н. Петровский, А. Н. Лищенко, М. И. Быков, П. В. Попов, В. Я. Лищишин // *Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. – 2012. – № 2. – С. 54-58.

ПОСТУПИЛА 8.04.2014