

УДК 616.351-006.6-089:615.373

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ПРООКСИДАНТЫ – АНТИОКСИДАНТЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТАМЕРИТА

¹Моргоев А.Э., ²Павлюченко И.И., ³Павленко С.Г., ²Шевчук В.Ю.

¹Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ,

²кафедра фундаментальной и клинической биологической химии;

³кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии

Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар,

e-mail: dr.a.morgoev@mail.ru

В работе приведены результаты изучения показателей системы прооксиданты – антиоксиданты у больных с колоректальным раком (КРР) на фоне лечения препаратом «Тамерит». Показана положительная динамика функционирования ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы при введении в схему лечения антиоксидантного и иммуномодулирующего препарата. Предложенная схема лечения достаточно эффективно снижает выраженность дисбаланса системы прооксидан – ты–антиоксиданты, что позволило уменьшить частоту осложнений в периоперационном периоде у больных с КРР.

Ключевые слова: антиоксидантная система, иммунная система, сорбционная способность эритроцитов

Введение. Повышение эффективности лечения больных раком органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе и колоректальным раком (КРР), относится к актуальным и сложным проблемам клинической онкологии. Из всего арсенала применяемых методов лечения КРР в настоящее время основным остается хирургический [Воробьев Г.И. и соавт., 2007; Васильев С.В. и соавт., 2008; Raquette IM et al, 2010]. Совершенствование хирургической техники при данной патологии приближается к пределу своих возможностей, а отдаленные результаты лечения, тем не менее, остаются неудовлетворительными [Хубезов Д.А., Огорельцев А.Ю., 2007; Han JG et al, 2010], особенно в группе геронтологических больных. Изменения в иммунной системе онкологических больных чрезвычайно сложны и характеризуются дисбалансом различных ее звеньев [Кампова-Полевая Е.Б., 1989]. При хирургическом вмешательстве разнообразные стресс-агенты, метаболиты и анестетики вызывают снижение количества

циркулирующих активных лимфоцитов, а также их гипофункцию. При таком состоянии массивной лимфопении развивается вторичный иммунодефицит, относящийся по механизмам взаимодействия к гуморальному вторичному иммунодефициту [Гришина Т.И. 2000]. Тип вторичного иммунодефицита, возникающий также при проведении оперативного агрессивного химиотерапевтического противоопухолевого лечения, относится к комбинированному [Ярилин А.А., 1999].

Оперативные вмешательства у больных КРР связаны со значительной травматизацией тканей, что является причиной усиленного образования активных форм кислорода (АФК), нарастания явлений окислительного стресса (ОС) и усугубления дисфункции иммунной системы. Учитывая это, данной категории больных рекомендуется применять в периоперационном периоде медикаментозные средства, обладающие свойствами неспецифической защиты организма на основании их иммуномодулирующих, анти-

оксидантных и антигипоксантных свойств. К данной группе препаратов относят «Галавит» и «Тамерит», которые представляют комбинацию синтетических производных фталгидазида.

В настоящее время «Тамерит» находит все более широкое применение в практической медицине, в том числе и хирургической практике, для лечения и профилактики тяжелых осложнений после хирургических вмешательств [Мустафаев Маг. Ш., Тхазаплижева Л.В., 2003; Абидов М.Т. и др., 2004]. При этом можно отметить его нормализующий эффект воздействия на дисбаланс в системе про-/антиоксиданты при его использовании в периоперационном периоде у хирургических больных. При гиперактивации ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ), что имеет место на ранних стадиях воспалительного процесса и во время хирургических манипуляций, он способен оказывать ингибирующий эффект, при угнетении активности ферментов данной системы способен оказывать стимулирующий эффект, по-видимому, за счет своих антигипоксантных свойств.

Цель исследования

Изучить влияние препарата «Тамерит» на показатели системы АОЗ крови и уровень токсичности биологических сред при включении его в схемы комплексного лечения хирургических больных с КРР.

Материалы и методы

Тщательному анализу подверглись показатели крови 26 оперированных больных, получающих «Тамерит» в периоперационном периоде (основная группа №1) и 20 больных, получающих традиционную базисную терапию (группа сравнения №2), у которых изучались показатели системы АОЗ до операции, в 1-е, 3-и и 12-е послеоперационные сутки. Контролем служили показатели крови 25 условно здоровых доноров, без диагностированного опухолевого процесса и выраженной соматической

патологии, сравнимых по возрасту с исследуемыми группами.

В работе исследовались показатели активности ферментов АОЗ супероксиддисмутаза (СОД) и каталазы (КАТ), а также уровень сульфгидрильных групп как ключевого показателя неферментного звена системы АОЗ. Была определена общая антиоксидантная активность (АОА) плазмы крови амперометрическим способом (Яуза-ААА-01). Уровень генерации продуктов свободно-радикального окисления (СРО) и, как следствие ОС, контролировался с использованием биофизического хемиллюминесцентного метода регистрации быстрой вспышки хемиллюминесценции (БВХЛ) и площади ее затухания (люминол- H_2O_2 -зависимая хемиллюминесценция, люминотестер LT-01) и биохимического метода определения количества ТБК-активных веществ крови, рассчитываемых в виде тиобарбитурового числа (ТБЧ). Проанализированы различия у больных с КРР в возрасте старше 60 лет, получающих «Тамерит» в периоперационном периоде и не получающих его. Также исследовались показатели токсичности биологических сред организма больных по сорбционной способности эритроцитов (ССЭ).

Результаты и обсуждение

При исследовании ССЭ как одного из показателей, отражающих уровень эндогенной интоксикации, у больных 1-й группы получены результаты, свидетельствующие о положительном влиянии «Тамерита» на метаболические процессы в организме больных, связанные с купированием эндотоксикоза и позитивной коррекцией ОС. Больные КРР при поступлении в клинику имели повышенные показатели ССЭ (в среднем на 57,0% выше контроля). В 1-е сутки после операции показатель ССЭ у всех больных возрастал еще более значительно, превышая показатель контроля на 79,5%. В основной группе оперированных больных, получающих дополнительно к проводимому традиционному лечению иммуномодуля-

тор «Тамерит», к 3-м суткам показатель ССЭ несколько снижался, превышая показатели нормы на 50,3%, а к 10–12 суткам этот показатель практически приближался к контролю. Во 2-й наблюдаемой группе показатель ССЭ оставался высоким на всем протяжении наблюдения, превышая показатель контрольной группы в среднем на 52,0%.

Проведенными исследованиями также было установлено, что показатели активности ферментов системы АОЗ эритроцитов были в основном снижены у всех обследованных онкологических больных. Так, активность КАТ до операции у больных КРР была снижена с 22,4 до 32,3%, относительно показателей контрольной группы. В 1-е послеоперационные сутки проводимой интенсивной терапии отмечено дальнейшее падение активности КАТ, при этом более выраженное снижение выявлено у больных группы 2, у которых этот показатель был ниже показателей контрольной группы на 41,7%, в то время как у больных основной группы на 36%. На 3-и сутки отмечено повышение активности КАТ. К 12-м суткам на фоне применения «Тамерита» ее активность не только возвращалась к показателям контрольной группы, но даже превосходила ее на 33%, что свидетельствует как о нормализации ферментного звена системы АОЗ эритроцитов и организма в целом, так и о возможной индукции синтеза фермента КАТ при участии тамерита. У больных группы 2 активность КАТ практически не изменялась в ходе лечения, и к 12-м суткам ее активность оставалась сниженной на 24,2%.

Активность СОД у наблюдаемых больных в дооперационный период практически не отличалась от показателей контроля. В 1-е послеоперационные сутки отмечено угнетение активности СОД у больных обеих групп, причем более выражено у больных группы сравнения, у которых активность СОД оказалась ниже на 25,9%. В дальнейшем на 3-и сутки активность СОД имела тенденцию к повышению. В последующем, к 12-м суткам у больных группы 2 показатель активности СОД возвращался к пока-

зателям дооперационного периода, а у больных группы 1 в этот период ее активность оставалась выше показателей контрольных значений в среднем на 12,5%, что косвенно свидетельствует о возможной заместительной дисмутазной активности «Тамерита».

Учитывая полученные данные, имеющие разнонаправленный характер изменений, был изучен показатель неферментного звена системы АОЗ – уровень SH-групп эритроцитов. Данный показатель был значительно снижен в дооперационном периоде у всех наблюдаемых больных с КРР по отношению к контролю и это снижение колебалось от 35 до 39%. У больных группы 1 показатель SH-групп эритроцитов несколько повысился к 12-м суткам, но был все-таки снижен на 25,4%, а у больных группы сравнения, которым проводилась только традиционная терапия, этот показатель был снижен еще более – на 37,1%.

Показатель АОА плазмы до операции у обследуемых больных был выше показателей контрольной группы на 25,5–27,1%, что может быть связано с продуктами катаболизма, обладающими, в том числе, и антиоксидантными свойствами. В 1-е сутки после операции установлено резкое снижение АОА плазмы. Этот показатель был ниже контрольных значений на 50,5–52,3%. На 3-и сутки в группе 1 отмечалось постепенное повышение этого показателя и АОА плазмы была ниже контроля только на 20,5%, а к моменту выписки уже превышала показатели контроля на 17,2%. На 3-и сутки у больных группы 2 АОА плазмы была ниже контроля на 59%. К 12-м суткам у больных этой группы показатель АОА хоть и повышался, но не возвращался к нормальным значениям и оставался ниже показателей контроля на 24,5% и ниже показателя основной группы на 35,5%.

Перед операцией у всех наблюдаемых больных КРР показатели БВХЛ были снижены на 18,8–23,3% относительно показателей контроля. Такое состояние может быть объяснено повышением антиоксидантной активности крови за счет эндоген-

ных токсических субстанций, присутствующих в крови в больших концентрациях при опухолевой интоксикации, что было подтверждено высокими значениями эндотоксикоза и АОА крови.

После проведения операции уже в 1-е сутки показатели БВХЛ у больных группы 2 превышали контрольные значения на 18,8%, а к 12-м суткам превышение было практически двукратным, что говорит об интенсификации реакций СРО. У больных КРР 1-й группы в 1-е послеоперационные сутки также имела место индукция реакций СРО и, как следствие, подъем показателя амплитуды БВХЛ, но на фоне применения «Тамерита» этот подъем был менее выражен, а к 3-м послеоперационным суткам показатель БВХЛ даже снижался, приближаясь к дооперационному уровню. На 12-е сутки у больных основной группы также отмечен рост показателя БВХЛ, который превышал показатель контроля на 17,1%, что может быть связано с отменой «Тамерита», но уровень анализируемого показателя тем не менее был гораздо ниже аналогичных значений больных группы 2. При исследовании уровня СРО и степени истощенности буферной емкости системы АОЗ больных КРР в периоперационном периоде по показателю площади затухания индуцированной БВХЛ получены данные по динамике и направленности изменений, соответствующие амплитуде БВХЛ. Снижение показателя площади БВХЛ составляло 32,2–39,3%, что свидетельствует о значительном дисбалансе в системе про-/антиоксиданты больных опухоленосителей и, как следствие, об истощении емкости системы АОЗ организма у данной категории больных. ТБЧ эритроцитов у больных КРР обеих наблюдаемых групп, отражающее уровень перекисидации клеточного звена, было повышено до операции на 90,3–98,4% по сравнению с показателями контроля. Показатели ТБЧ плазмы, отражающие образование и накопление продуктов окислительной модификации биомолекул во внеклеточной среде организма, были также высокими. Перед операцией уровень ТБЧ

плазмы был выше показателя контроля на 94,1–111,9%. К 12-м суткам при благоприятном течении периода реконвалесценции происходило снижение показателя ТБЧ эритроцитов, но к показателям контроля он не возвращался, превышая его на 77,1% в группе 1 и на 167,8% в группе 2. Также оставались высокими показатели ТБЧ плазмы у обеих групп больных, но все же в основной группе этот показатель был ниже. Такие показатели ТБЧ активных продуктов свидетельствуют о значительной интенсификации реакций СРО и ПОЛ у онкологических больных на всех этапах течения опухолевого процесса и в отдаленные периоды после оперативных вмешательств, что требует применения дополнительных мер по коррекции системы про-/антиоксиданты.

Выводы

Характерная позитивная динамика развития послеоперационного периода у гериатрических больных с КРР на фоне дополнительного включения в традиционные схемы лечения «Тамеритом», описанная выше, свидетельствует о целесообразности и необходимости коррекции систем иммунной и антиоксидантной защиты у больных с выраженным ОС и эндогенной интоксикацией. Необходимо также отметить факт снижения послеоперационных осложнений, в том числе и летальных исходов у больных, получающих в периоперационном периоде тамерит, что объясняется его иммуномодулирующими, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами.

Список литературы

1. Абидов М.Т., Мустафаев М.Ш., Тхазалиева Л.В. Влияние «Тамерита» на секрецию ИЛ-1 β у больных одонтогенными флегмонами // Сборник научных трудов, посвященных 75-летию основания каф. ЧЛХ и стом. ВМА им. С.М. Кирова. – СПб., 2004. – С. 11.
2. Комбинированные радикальные и циторедуктивные операции в лечении распространенного рака прямой кишки / С.В. Васильев, Н.Н. Симонов, В.В. Олейник, В.В. Григорян, С.С. Ельцин, С.В. Горчаков, Д.Е. Попов, А.С. Васильев // Колопроктология. – 2007. – №4(22). – С. 32–37.

3. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Лихтер М.С., Еропкин П.В., Горинев А.В., Марков В.Б. Хирургическое лечение местнораспространенного колоректального рака с вовлечением мочевого пузыря // Колопроктология. – 2007. – №3(21). – С. 16–22.
4. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушений иммунитета при хирургических вмешательствах (обзор литературы) // Андрология и генитальная хирургия. – 2000. – №2. – С. 14.
5. Кампова-Полевая Е.Б. Современные возможности иммуномониторинга и иммунокоррекции в процессе лечения рака молочной железы: дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 1989. – 400 с.
6. Мустафаев Маг.Ш, Тхазаплизева Л.В. Тимерит и его влияние на количественное соотношение субпопуляций лимфоцитов у больных с флегмонами челюстно-лицевой области // материалы I Всероссийской конф. по иммунологической терапии. – Сочи, 2003. – С. 246.
7. Хубезов Д.А., Огорельцев А.Ю. Эффективность механического шва при низкой передней резекции прямой кишки // Колопроктология. – 2007. – №2(20). – С. 27–30.
8. Ярилин А.А. Патология иммунной системы // Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – Гл. 5 – С. 440–486.
9. Han JG, Wang ZJ, Gao ZG, Xu HM, Yang ZH, Jin ML. Pelvic floor reconstruction using human acellular dermal matrix after cylindrical abdominoperineal resection // Dis Colon Rectum. – 2010 Feb. – №53(2). – P. 219–23.
10. Paquette IM, Kemp JA, Finlayson SR. Patient and hospital factors associated with use of sphincter-sparing surgery for rectal cancer // Dis Colon Rectum. – 2010 Feb. – №53(2). – P. 115–20.

Рецензент –

Нагоев Б.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней КБГУ.

**DYNAMICS OF CHANGE OF PROOXIDANTS – ANTIOXIDANTS
BLOOD OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER
IN THE PERIOPERATIVE PERIOD DURING
TREATMENT TAMERITA**

¹Morgoev A.E., ²Pavlyuchenko I.I., ³Pavlenko S.G., ²Shevchuk V.Y.

¹*North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz,*

²*kafedra fundamental and clinical and biological chemistry*

³*kafedra of Surgery with the course of Anesthesiology and Intensive Care; Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: dr.a.morgoev@mail.ru*

The results of studying the indicators of prooxidants-antioxidants in patients with colorectal cancer (CRC) patients receiving drug «Tamerit». The positive dynamics of the functioning of the enzyme and non-enzymatic antioxidant system links the introduction of a regimen of antioxidant and immunomodulatory drugs. The proposed scheme of treatment effectively reduces the severity of the imbalance of prooxidants-antioxidants, thus reducing the incidence of complications in the perioperative period in patients with CRC.

Keywords: antioxidant system, immune system, sorption capacity of red blood cells