

УДК 616.361-006-089

ВЫРАЖЕННОСТЬ И СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ЭНДОГЕННОГО ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ НА ФОНЕ РАКА ОРГАНОВ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Гридасов И.М., Ушакова Н.Д., Горошинская И.А.,
Немашкалова Л.А., Максимов А.Ю.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: aad@aanet.ru

Статья посвящена изучению выраженности эндотоксикоза у 85 больных с длительно существующей механической желтухой на фоне рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. Механическая желтуха способствует развитию эндогенной интоксикации, которая носит многофакторный характер. Активизация свободно-радикального окисления способствует накоплению в плазме гидрофобных и гидрофильных маркеров эндотоксикоза с ограничением детоксикационного и антиоксидантного потенциалов. Исходно у больных раком билиопанкреатодуоденальной зоны наблюдается резкое нарушение гидрофобных компонентов интоксикационного синдрома: высокая степень загруженности транспортных центров альбумина токсическими веществами, ограничение резервных потенциалов белков в переносе физиологически значимых молекул в организме. Традиционная терапия, включающая декомпрессию желчных путей, дезинтоксикационную фармакотерапию, не корректирует последствия реперфузионного синдрома после разрешения обтурации желчных путей. Экстракорпоральные методы дезинтоксикации в первые сутки после декомпрессии желчных путей способствуют ограничению эндотоксикоза и раскрытию резервных потенциалов защиты организма.

Ключевые слова: рак билиопанкреатодуоденальной зоны, механическая желтуха, эндогенная интоксикация, окислительный стресс

THE SEVERITY AND WAYS OF CORRECTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION INDEX SYNDROME IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE WITH CANCER OF BILIOPANCREATODUODENAL AREA

Gridasov I.M., Ushakova N.D., Goroshinskaja I.A., Nemashkalova L.A., Maksimov A.Y.
Rostov Institute of cancer research, Rostov-on-Don, e-mail: aad@aanet.ru

The article is devoted to the study of severity of endotoxemia in 85 patients with long-existing mechanical jaundice amid cancer of biliopancreatoduodenal area. Mechanical jaundice promotes the development of endogenous intoxication, which is multifactor nature. Activation of free radical oxidation contributes to the accumulation in the plasma of hydrophobic and hydrophilic endotoxemia tokens with restriction of the detoxification and antioxidant capabilities. Originally in cancer patients biliopancreatoduodenal zone, there has been a dramatic violation of hydrophobic components intoxication index syndrome: a high degree of congestion of transport centres of albumin toxic substances, limitation of reserve protein in potencies of physiologically important molecules in the body. Traditional therapy, which includes decompression of the biliary tract, detoxication, not the effects of pharmacotherapy reperfusion syndrome after resolution of the obstruction of the biliary tract. Extracorporeal methods of detoxication in the first 24 hours after decompression of the biliary tract contribute to limiting the endotoxemia and exposure of stand-by capacities of the body's defense.

Keywords: cancer of the biliopancreatoduodenal zone, mechanical jaundice, endogenous intoxication

Одним из ведущих патогенетических звеньев формирования клинических проявлений обструктивных заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ) является эндогенная интоксикация (ЭИ), роль которой в развитии синдрома полиорганной недостаточности неопровержимо доказана многочисленными исследованиями [5, 6]. Длительный дооперационный эндотоксикоз, имеющий место при механической желтухе опухолевого генеза, с переходом его из стадии аутоагрессии в стадию гомеостатической несостоятельности, неэффективность хирургических и терапевтических мероприятий по коррекции ЭИ, способствуют переходу функционального нарушения печени в морфологически обусловленную печеночную недостаточность [2, 3]. Однако

развитие послеоперационной печеночной недостаточности во многих случаях может быть остановлено за счет патогенетически обоснованного, своевременного интенсивного лечения, включающего экстракорпоральные методы лечения [1, 7, 8]. **Целью исследования** явилось изучить и обосновать применение экстракорпоральных методов лечения для купирования эндогенной интоксикации у больных с механической желтухой на фоне рака органов БПДЗ.

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 внутриспеченочных 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+ «Hemonetics» (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, особенности белкового обмена, выраженность эндогенной интоксикации. С помощью флуориметра АКЛ-01 и наборов реактивов «ЗОНД-Альбумин» (НИМВЦ ЗОНД, Москва) определяли общую концентрацию альбумина (ОКА) в крови, эффективную концентрацию альбумина (ЭКА), его связывающую способность (ССА), рассчитывали производный показатель «индекс токсичности» (ИТ) по формуле: $ИТ = ОКА / ЭКА - 1$. В качестве маркера эндогенной интоксикации изучали уровень молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови [4].

На первые и 14 сутки от начала детоксикационных мероприятий после декомпрессии желчных путей повторяли исследование параметров состояния организма больного. На заключительном этапе исследования делали вывод о влиянии плазмафереза на последствия реперфузионного синдрома печени после быстрой декомпрессии желчных протоков.

Результаты исследования и их обсуждение

Декомпрессия желчных путей с усилением оттока желчи привела к выраженному снижению билирубина, его прямой и непрямой фракций. Показатели белкового обмена у пациентов клинических групп, а также у практически здоровых людей представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели белкового обмена у больных раком БПДЗ после декомпрессии желчных путей и детоксикационных мероприятий

Показатели	Группа	Исходно	После ЧДЖП	Через 1 сут после детоксикации	Через 2 нед. после детоксикации
Общий белок, г/л	1	$66,7 \pm 3,02$	$51,4 \pm 2,16^*$	$49,8 \pm 2,05^*$	$53,4 \pm 1,79^*$
	2	$63,0 \pm 1,42$	$56,3 \pm 1,69^*$	$49,51 \pm 2,3^*$	$75,09 \pm 1,88^{*o}$
	Здоровые	$81,3 \pm 1,3$			
Общая концентрация альбумина (ОКА), г/л	1	$36,8 \pm 2,80$	$32,5 \pm 1,78$	$33,1 \pm 1,19$	$32,8 \pm 1,38$
	2	$39,3 \pm 1,01$	$36,7 \pm 0,98$	$35,42 \pm 1,20^*$	$41,86 \pm 1,04^o$
	Здоровые	$52,7 \pm 1,0$			
Эффективная концентрация альбумина (ЭКА), г/л	1	$15,2 \pm 2,14$	$11,6 \pm 0,4^*$	$9,5 \pm 0,7^*$	$13,9 \pm 0,9$
	2	$18,0 \pm 1,19$	$15,3 \pm 1,07^{*o}$	$13,87 \pm 1,44^{*o}$	$23,20 \pm 1,63^{*o}$
	Здоровые	$51,2 \pm 0,9$			
Связывающая способность альбумина (ССА), %	1	$41,6 \pm 5,07$	$35,7 \pm 2,0$	$31,5 \pm 1,9^*$	$41,9 \pm 1,2$
	2	$44,9 \pm 2,46$	$42,0 \pm 2,68$	$38,16 \pm 3,80^{*o}$	$52,72 \pm 3,94^{*o}$
	Здоровые	$97,1 \pm 1,9$			
Индекс токсичности (ИТ)	1	$1,6 \pm 0,32$	$1,8 \pm 0,2$	$2,56 \pm 0,1^*$	$1,36 \pm 0,3$
	2	$1,4 \pm 0,12$	$1,6 \pm 0,21$	$2,03 \pm 0,30^*$	$1,08 \pm 0,25$
	Здоровые	$0,03 \pm 0,004$			

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

Исходно у больных раком БПДЗ в двух группах было установлено снижение уровней белка и альбумина в крови, высокая степень загруженности транспортных центров альбумина токсическими веществами, что резко ограничивало текущие и резервные потенции белков в переносе физиологически значимых молекул в организме. Поскольку альбумин связывает токсические вещества и это приводит к их элиминации из крови, то ограничение связывающей способности альбумина свидетельствовало и об угнетении детоксикационных систем организма. Альбуминовые тесты отражают гидрофобный компонент эндотоксикоза. В работе установлено резкое нарушение гидрофобных компонентов интоксикационного синдрома у больных раком БПДЗ.

В 1 группе после ЧДЖП в течение первых двух недель уровень общего белка в крови последовательно снижался, достигнув в конце наблюдения $53,4 \pm 1,79$ г/л против $66,7 \pm 3,02$ г/л в исходном состоянии. У пациентов 2 группы после ЧПДЖП и через 1 сутки после плазмафереза концентрация общего белка крови снижалась на 10,6 и 21,4% соответственно. Однако через 2 нед. после плазмафереза уровень общего белка крови возрастал, составил $75,09 \pm 1,88$ г/л, что может быть связано не только с детоксикацией организма, но и с активными лечебными мероприятиями по компенсации белкового обмена при плазмаферезе. Общая концентрация альбумина в крови в 1 группе не изменялась по сравнению с исходными величинами в течение исследуемого отрезка времени. Во 2 группе достоверное снижение общего содержания альбумина в крови произошло только через 1 сутки после плазмафереза. Через 2 недели после плазмафереза между 1 и 2 группой сформировалось достоверное различие: общая концентрация альбумина в крови у больных 2 группы $41,86 \pm 1,04$ г/л была выше, чем во 2 группе $32,8 \pm 1,38$ г/л. Эффективная концентрация альбумина у больных двух групп сразу после декомпрессии желчных путей и в первые сутки после детоксикации снижалась. В 1 группе снижение ЭКА происходило с большей выраженностью. Через 2 недели ЭКА повышалась в двух группах. Однако у больных 1 группы ЭКА оставалась ниже исходного значения, а у больных 2 группы данный показатель повышался относительно исходного уровня на 28,9% ($p < 0,001$). Более высокий градиент снижения ЭКА в первые два этапа у больных 1 группы и эффективное возрастание ЭКА через 2 нед. после плазмафереза во 2 группе привело к формированию достоверного различия показателя

между группами на всех трех этапах наблюдения. Изменение связывающей способности альбумина повторяло динамику эффективной концентрации альбумина. В первые дни после декомпрессии желчных путей ввиду разрешения ситуации с обтурацией усиление кровотока в печени привело к повышению уровня токсических субстанций в крови. Это сопровождалось снижением эффективной концентрации альбумина и его связывающей способности ввиду высокой загруженности центров с эндотоксинами. Проведение плазмафереза привело к элиминации токсических продуктов из крови и повышению эффективности гидрофобного компонента детоксикационной системы. Так, эффективная концентрация альбумина и его связывающая способность во 2 группе по сравнению с исходными величинами возрастали на 28,9 и 17,4% соответственно. Такая последовательность событий по изменению оттока желчи и кровотока в печени объясняет и динамику индекса токсичности. После декомпрессии желчных путей индекс токсичности возрастал в двух группах. Проведение детоксикационных мероприятий сопровождалось на следующих этапах снижением индекса токсичности. Во 2 группе осуществление плазмафереза через 2 недели привело к более выраженному снижению индекса токсичности по сравнению с 1 группой. Итак, механическая желтуха, цитоллиз клеток печени и поджелудочной железы сопровождались интенсивным накоплением токсических субстанций с ограничением эффективности эндогенных дезинтоксикационных систем. Только декомпрессия желчных путей недостаточна для ограничения эндотоксикоза. Более того, сопровождается в первые дни после декомпрессии избыточным поступлением эндотоксинов в кровоток ввиду усиления кровоснабжения печени. Плазмаферез помогает восстановить эффективность связывающей способности альбумина, хотя до нормальных показателей ни один из параметров белкового обмена не достигал.

О выраженности токсемии у больных раком БПДЗ судили по содержанию молекул средней массы (МСМ 254 нм и МСМ 280 нм). Исходные показатели маркеров эндотоксикоза, а также их динамика отражены в табл. 2.

У здоровых доноров уровень МСМ 254 нм составил $0,279 \pm 0,004$ усл. ед., а МСМ 280 нм — $0,206 \pm 0,005$ усл. ед. У больных 1 и 2 групп уровень МСМ 254 нм возрастал незначительно — на 6,5% ($p < 0,05$) и 10,4% ($p < 0,05$) соответственно. Уровень МСМ 280 нм был выше аналогичного показателя у здоровых людей

в 1 группе – на 35,9% ($p < 0,05$), во 2 группе – на 35,4% ($p < 0,05$). Следовательно, гидрофильный компонент эндотоксикоза у больных раком БПДЗ был повышен, но в умеренной степени выраженности.

У больных 1 группы уровни МСМ_{254} нм и МСМ_{280} нм в крови в первые сутки после декомпрессии желчных путей повышались, что сопровождалось повышением коэффициента деградации белка и коэффициента интоксикации. Проведение фармакологических дезинтоксикационных мероприятий не приводило к эффективному снижению данных показателей в 1 группе. У больных 2 группы уровни МСМ_{254} нм и МСМ_{280} нм в крови в первые сутки после декомпрессии

желчных путей и плазмафереза, как и в 1 группе, также были повышенными, возрастал коэффициент интоксикации, что свидетельствовало о поступлении в кровотоки большого количества токсинов. Однако проведение плазмафереза способствовало последующему снижению маркеров эндотоксикоза с восстановлением до исходного уровня. Однако гидрофильный компонент эндотоксикоза был более инертным по сравнению с гидрофобным. Так, если эффективная концентрация альбумина и его связывающая способность после плазмафереза возрастали относительно исходного уровня, то уровни МСМ_{254} нм и МСМ_{280} нм в крови достигали лишь исходных величин без дальнейшего снижения.

Таблица 2

Показатели маркеров эндотоксикоза и системного воспаления у больных раком БПДЗ после декомпрессии желчных путей и детоксикационных мероприятий

Показатели	Группа	Исходно	После ЧДЖП	Через 1 сут после детоксикации	Через 2 нед. после детоксикации
$\text{МСМ}_{\lambda 254}$, усл. ед.	1	$0,297 \pm 0,005$	$0,382 \pm 0,004^*$	$0,453 \pm 0,001^*$	$0,435 \pm 0,009^*$
	2	$0,308 \pm 0,003$	$0,385 \pm 0,002^*$	$0,378 \pm 0,028^{*\circ}$	$0,300 \pm 0,003^{*\circ}$
	Здоровые	$0,279 \pm 0,004$			
$\text{МСМ}_{\lambda 280}$, усл. ед.	1	$0,280 \pm 0,005$	$0,478 \pm 0,002^*$	$0,525 \pm 0,008^*$	$0,451 \pm 0,007^*$
	2	$0,279 \pm 0,002$	$0,369 \pm 0,006^{*\circ}$	$0,349 \pm 0,003^{*\circ}$	$0,316 \pm 0,004^{*\circ}$
	Здоровые	$0,206 \pm 0,005$			
$\text{МСМ}_{\lambda 254/280}$	1	$0,949 \pm 0,006$	$1,25 \pm 0,004^*$	$1,16 \pm 0,008$	$1,10 \pm 0,007$
	2	$1,018 \pm 0,004$	$0,977 \pm 0,022^\circ$	$0,985 \pm 0,021$	$1,06 \pm 0,054$
	Здоровые	$0,738 \pm 0,019$			
Коэффициент интоксикации (КИ)	1	$21,9 \pm 5,81$	$31,8 \pm 2,80^*$	$33,5 \pm 3,12^*$	$24,1 \pm 1,89$
	2	$16,9 \pm 1,64$	$30,3 \pm 3,8^*$	$27,18 \pm 4,08^*$	$15,86 \pm 3,8^\circ$
	Здоровые	$6,6 \pm 0,2$			

Выводы

1. Рак БПДЗ с механической желтухой способствует развитию эндогенной интоксикации, которая носит многофакторный характер с резким нарушением гидрофобных компонентов интоксикационного синдрома.

2. Традиционная терапия, применяемая у больных раком органов БПДЗ и заключающаяся в декомпрессии желчных путей, дезинтоксикационной фармакотерапии, недостаточна для ликвидации последствий реперфузионного синдрома после разрешения обтурации желчных путей. Экстракорпоральные методы лечения после декомпрессии желчных путей способствуют ограничению эндотоксикоза и раскрытию резервных потенциалов защиты организма.

Список литературы

1. Функционально-системные реакции организма при эндотоксикозе и их коррекция / Н.Д. Бунятян, А.П. Власов, Э.И. Начкина, Р.Р. Кочкарова с соавт. // Фармация. – 2011. – № 6. – С. 43–46.
2. Мусселиус С.Г. Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. – М.: Бино, 2008. – 200 с.
3. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печеночная недостаточность: современные методы лечения. – М.: МИА, 2009. – 616 с.
4. Клинико-биохимическое значение комплексного изучения молекул средней массы и окислительной модификации белков для оценки эндотоксикоза / Г.К. Рубцов, Н.В. Безручко, Д.Г. Садовникова, Г.А. Козлова, К.Д. Анопин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – № 2. – С. 41–47.
5. Периперационная коррекция гомеостаза у больных с механической желтухой / А.Ю. Яковлев, Г.А. Бояринов, Р.М. Зайцев, Н.В. Заречнова, С.Б. Фошина // Общая реаниматология. – 2008. – № 2. – С. 58–61.

6. Инфузионная коррекция желчеоттока и эндотоксикоза у больных с механической желтухой / А.Ю. Яковлев, В.Б. Семенов, Н.В. Емельянов, К.В. Мокров с соавт. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – № 6. – С. 23–26.

7. Ertmer C., Rehberg S., Van Aken H., Westphal M. Physiologische Grundlagen der perioperativen Flüssigkeitstherapie // *Intensiv med.* up2date. – 2009. – № 4. – P. 9–20.

8. Rehberg S., Ertmer C., Ellger B., Westphal M. Perioperative Flüssigkeitstherapie // *Intensiv med.* – 2008. – № 16. – P. 288–294.

5. Jakovlev A.Ju., Bojarinov G.A., Zajcev R.M., Zarechnova N.V., Foshina S.B. *Obshhaja reanimatologija*, 2008, no.2, pp. 58–61.

6. Jakovlev A.Ju., Semenov V.B., Emel'janov N.V., Mokrov K.V. et al. *Vestnik hirurgii im.I.I.Grekova*, 2011, no.6, pp. 23–26.

7. Ertmer C., Rehberg S., Van Aken H., Westphal M. *Intensiv med. up 2 date*, 2009, no.4, pp. 9–20.

8. Rehberg S., Ertmer C., Ellger B., Westphal M. *Intensiv med.*, 2008, no.16, pp. 288–294.

References

1. Bunjatjan N.D., Vlasov A.P., Nachkina Je.I., Kochkarova R.R. et al. *Farmacija*, 2011, no.6, pp. 43–46.

2. Musselius S.G. Sindrom jendogennoj intoksikacii pri neotlozhnyh sostojanijah. [Endogenous intoxication syndrome during urgent situations]. Moscow: «Binom», 2008. 200 p.

3. Pasechnik I.N., Kutepov D.E. Pechochnaja nedostatochnost': sovremennye metody lechenija. [Liver failure: modern methods of treatment]. Moscow: MIA, 2009. 616 p.

4. Rubcov G.K., Bezruchko N.V., Sadovnikova D.G., Kozlova G.A., Anopin K.D. *Voprosy biologicheskoi, medicinskoj i farmacevticheskoi himii*, 2013, no.2, pp. 41–47.

Рецензенты:

Касаткин В.Ф., д.м.н., профессор, заведующий торакоабдоминальным отделением, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

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

Работа поступила в редакцию 23.09.2013.