

Особенности антиоксидантной системы у больных с синдромом механической желтухи доброкачественного и злокачественного генезов в динамике

Нина Георгиевна Елманова

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия

Реферат

Цель. Изучение особенностей изменений состояния антиоксидантной защиты у больных механической желтухой доброкачественного и злокачественного генезов в динамике.

Методы. Автором изучены роль антиоксидантной системы в прогрессировании механической желтухи различного генеза у 104 больных. Были выделены группы больных с синдромом механической желтухи доброкачественного (62 пациента) и злокачественного генезов (42 пациента). Материалом исследования была кровь из локтевой вены, которая забиралась утром натощак до оперативного вмешательства. В динамике (на 7 сут после операции) были обследованы 53 пациента. Для оценки состояния антиоксидантной защиты использовался спектрофотометрический метод исследования.

Результаты. У всех больных вне зависимости от генеза был определен высокий уровень малонового диальдегида — продукта процесса перекисного окисления липидов. Также происходило угнетение ферментативного звена антиоксидантной защиты (снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы). После хирургического вмешательства у больных механической желтухой доброкачественного генеза наблюдалась коррекция уровня восстановленного глутатиона. У больных механической желтухой злокачественного генеза в динамике активность антиоксидантных ферментов достоверно не отличалась от нормы ($p_{1-3}=0,23$; $p_{1-3}=311$).

Выводы. После оказания оперативного пособия наблюдалось частичное улучшение состояния у больных с синдромом механической желтухи доброкачественного генеза, и сохранялась дисфункция антиоксидантной защиты у больных с синдромом механической желтухи злокачественного генеза.

Ключевые слова: механическая желтуха, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, желчнокаменная болезнь

Для цитирования: Елманова Н.Г. Особенности антиоксидантной системы у больных с синдромом механической желтухи доброкачественного и злокачественного генезов в динамике. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (6): 919–923. DOI: 10.17816/KMJ2018-919.

Features of antioxidant system in patients with obstructive jaundice of benign and malignant origin in dynamics

N.G. Elmanova

Medical Research Institute for Northern Problems, Krasoyarsk, Russia

Abstract

Aim. Study of the features of changes of antioxidant protection in patients with mechanical jaundice of benign and malignant origin in dynamics.

Methods. The author studied the role of antioxidant system in the progression of mechanical jaundice of various origins in 104 patients. Groups of patients with a syndrome of mechanical jaundice of benign (62 patients) and malignant origin (42 patients) were isolated. The material of the study was blood from the ulnar vein, which was taken in the morning on an empty stomach before surgery. In the dynamics (on the 7th day after the operation), 53 patients were examined. To assess the state of antioxidant protection, a spectrophotometric method of investigation was used.

Results. A high level of malonic dialdehyde, the product of lipid peroxidation, was determined in all patients

regardless of origin. There was also a depression of the enzymatic link of antioxidant protection (a decrease in the activity of superoxide dismutase and catalase). After surgical intervention in patients with mechanical jaundice of benign origin, correction of the level of reduced glutathione was observed. In patients with mechanical jaundice of malignant origin in dynamics, the activity of antioxidant enzymes did not differ significantly from the norm ($p_{1-3} = 0,23$; $p_{1-3} = 311$).

Conclusion. After surgical intervention, partial improvement of the condition of patients with mechanical jaundice of benign origin was observed, and dysfunction of antioxidant protection persisted in patients with mechanical jaundice of malignant origin.

Keywords: mechanical jaundice, lipid peroxidation, antioxidant system, cholelithiasis.

For citation: Elmanova N.G. Features of antioxidant system in patients with obstructive jaundice of benign and malignant origin in dynamics. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (6): 919–923. DOI: 10.17816/KMJ2018-919.

Механическая желтуха (МЖ) — это тяжелое патологическое состояние, обусловленное непроходимостью желчевыводящего протока и требующее обязательного оперативного пособия больному. Причинами развития механической желтухи может быть доброкачественный (60–80%) и злокачественный генезы (20–40%) [1, 2]. Наиболее частой причиной МЖ доброкачественного генеза является желчнокаменная болезнь, которая, по оценкам разных авторов, диагностируется у 10% взрослого населения развитых стран. Данные, опубликованные зарубежными и отечественными хирургами, показывают, что синдром МЖ возникает у 15–40% больных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и у 35–45% всех больных, имеющих опухолевое поражение желчных путей [3].

В норме система «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» (ПОЛ — АОЗ) находится в равновесии. При различных патологиях увеличивается содержание активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), наблюдаются снижение или увеличение активности антиоксидантных ферментов [4, 5]. При механической желтухе происходят выраженные изменения в системах ПОЛ — АОЗ с преобладанием проокислительного компонента. Также имеются данные о влиянии состояния антиоксидантной защиты на патогенез синдрома механической желтухи [6–8].

В связи с этим целью нашей работы было изучить особенности изменений состояния антиоксидантной защиты у больных механической желтухой доброкачественного и злокачественного генезов в динамике.

Было обследовано 104 больных МЖ доброкачественного генеза в возрасте от 30 до 59 лет (средний возраст $46,14 \pm 16,35$ лет; $p = 0,211$), поступивших в 1-е хирургическое отделение КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича» г. Красноярск с 2013 г.

по 2015 г. Отбор больных производился методом случайной выборки по мере поступления в первое хирургическое отделение. Врачами-хирургами по сочетанию клинико-диагностических признаков (выраженный болевой синдром, уровень билирубина, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, УЗИ печени) и данных лабораторных и инструментальных исследований у больных верифицировался синдром «механической желтухи» (МЖ). Контрольную группу составили 125 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 60 лет, средний возраст составил $44,02 \pm 14,88$ лет, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Обследование больных и практически здоровых людей проводилось с разрешения этического комитета ФГБНУ ФИЦ РАН «НИИ медицинских проблем Севера», протокол № 7 от 16 ноября 2012 г. Материалом исследования была кровь из локтевой вены, которая забиралась утром натощак при поступлении больного до оперативного вмешательства. В динамике (на 7 сут после операции) были обследованы 53 пациента, был сделан повторный забор крови.

Определение малонового диальдегида, восстановленного глутатиона, супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах проводилось с помощью метода спектрофотометрического анализа получаемого хромогена (спектрофотометр Spocol) [9–11]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Описание выборки проводилось с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по критерию Манна — Уитни ($p < 0,05$).

В исследование были включены 62 человека с синдромом механической желтухи доброкачественного генеза, вызванной желчнокаменной болезнью. У 42 пациентов сМЖ злокачественный генез был обусловлен аденокарциномой

Таблица 1. Показатели антиоксидантной защиты и малонового диальдегида эритроцитов у больных МЖ (Ме, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N=125 (1)		Больные МЖ доброкачественного генеза, N=62 (2)		Больные МЖ доброкачественного генеза в динамике, N=27 (3)	
	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅
MDA, нмоль/1 г Hb	11,47	9,14-16,76	59,99	54,28-65,34	30,02	24,8-38,8
			p ₁₋₂ =0,03 × 10 ⁻⁷		p ₁₋₃ =0,000005	
GSH, мкмоль/1 г Hb	4,44	2,15-5,93	0,6	0,32-0,7	1	0,9-1,4
			p ₁₋₂ =0,000002		p ₁₋₃ =0,00006, p ₂₋₃ =0,0005	
SOD, ед/мин/1 г Hb	1917,1	1668,9-2372,9	1577,5	1437,9-1699,3	1544,5	1424,4-1643,1
			p ₁₋₂ =0,01		p ₁₋₃ =0,000006	
CAT, ммоль/с/1 г Hb	1,77	1,41-2,03	1,28	0,96-1,56	1,5	1,3-1,78
			p ₁₋₂ =0,00001		p ₁₋₃ =0,000009	

Таблица 2. Показатели антиоксидантной защиты и малонового диальдегида эритроцитов у больных МЖ (Ме, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N=125 (1)		Больные МЖ злокачественного генеза, N=42 (2)		Больные МЖ злокачественного генеза в динамике, N=16 (3)	
	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅
MDA, нмоль/1 г Hb	11,47	9,14-16,76	38,4	33,7-39,6	59,2	54,4-63,4
			p ₁₋₂ =0,02 × 10 ⁻⁸		p ₁₋₃ =0,000001, p ₂₋₃ =0,00004	
GSH, мкмоль/1 г Hb	4,44	2,15-5,93	0,39	0,32-0,55	1,02	0,98-1,1
			p ₁₋₂ =0,000001		p ₁₋₄ =0,06 × 10 ⁻⁶ , p ₂₋₃ =0,0003	
SOD, ед/мин/1 г Hb	1917,1	1668,9-2372,9	1789,2	1479,4-1884,9	1627,3	1475,4-1979,9
			p ₁₋₂ =0,004			
CAT, ммоль/с/1 г Hb	1,77	1,41-2,03	1,7	1,47-1,88	1,45	1,14-1,79
			p ₁₋₂ =0,00003			

поджелудочной железы и злокачественными опухолями печени. В динамике сдали кровь 16 больных МЖ злокачественного генеза.

У больных МЖ доброкачественного генеза до хирургического вмешательства (в 4,8 раза, p₁₋₂=0,03 × 10⁻⁷) и в динамике (в 2,8 раза, p₁₋₃=0,000005) уровень малонового диальдегида (MDA) в эритроцитах был повышен по сравнению с контрольной группой (табл. 1, 2).

Также у данных больных наблюдалось снижение концентрации восстановленного глутатиона (GSH) в эритроцитах по сравнению с практически здоровыми людьми до (в 7 раз, p₁₋₂=0,000002) и после операции (в 4 раза, p₁₋₃=0,00006). При этом отмечалось статистически значимое повышение в 1,5 раз (p₂₋₃=0,0005) содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах больных МЖ доброкачественного генеза в динамике по сравнению с группой больных до оказания оперативного пособия.

Активность супероксиддисмутазы (SOD) и каталазы (CAT) в эритроцитах больных МЖ доброкачественного генеза до и на седьмые сутки после операции была снижена в 1,4 раза (p₁₋₂=0,01, p₁₋₂=0,00001, p₁₋₃=0,000006, p₁₋₃=0,000009) по сравнению с контрольной группой.

У больных МЖ доброкачественного генеза наблюдалось увеличение содержания MDA, снижение уровня GSH и активности SOD и CAT в эритроцитах по сравнению с практически здоровыми людьми.

В динамике у больных МЖ доброкачественного генеза в эритроцитах была повышена концентрация малонового диальдегида, снижены содержание восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы и каталазы по сравнению контрольной группой. Также у данных больных регистрировалось увеличение уровня GSH в эритроцитах по сравнению

с группой больных до хирургического вмешательства.

В группе больных механической желтухой злокачественного генеза до (в 3,4 раза, $p_{1-2}=0,02 \times 10^{-8}$) и на седьмые сутки после операции (в 4,8 раза, $p_{1-3}=0,000001$) был повышен уровень малонового диальдегида по сравнению с практически здоровыми людьми. Также регистрировалось увеличение в 1,5 раза ($p_{2-3}=0,00004$) содержание MDA у больных МЖ злокачественного генеза в динамике по сравнению с группой больных МЖ злокачественного генеза до хирургического вмешательства. Концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитах больных МЖ злокачественного генеза до хирургического вмешательства (в 10 раз, $p_{1-2}=0,000001$) и в динамике (в 4 раза, $p_{1-4}=0,06 \times 10^{-6}$) была снижена по сравнению с контрольной группой. При этом отмечалось значительное увеличение (в 2,5 раза, $p_{2-3}=0,0003$) уровня GSH в эритроцитах больных МЖ злокачественного генеза в динамике по сравнению с группой больных до оказания оперативного пособия.

В группе больных МЖ злокачественного генеза активность супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах была статистически значимо снижена (в 1,1 раза, $p_{1-2}=0,004$, $p_{1-2}=0,00003$) по сравнению с практически здоровыми людьми.

У больных МЖ злокачественного генеза был повышен уровень MDA, снижены содержание GSH и активность SOD, CAT в эритроцитах по сравнению с контрольной группой.

В группе больных МЖ злокачественного генеза в динамике наблюдалось увеличение концентрации MDA, снижение уровня GSH в эритроцитах по сравнению с практически здоровыми людьми. Также у данных больных наблюдалось увеличение содержания MDA и снижение концентрации GSH в эритроцитах по сравнению с группой больных МЖ злокачественного генеза.

У больных с синдромом механической желтухи вне зависимости от генеза наблюдалось увеличение концентрации малонового диальдегида, снижение уровня восстановленного глутатиона и активности супероксиддисмутазы, каталазы в эритроцитах.

В динамике у больных МЖ доброкачественного генеза сохранялись высокий уровень MDA и низкое содержание GSH, сниженная активность SOD, CAT, при этом отмечалось некоторое увеличение уровня GSH. В группе больных МЖ злокачественного генеза в динамике резко увеличивался уровень малонового диальдегида

и снижалась концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитах. Также у данных больных наблюдалось восстановление активности супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов по сравнению с практически здоровыми людьми.

ВЫВОДЫ

У больных с синдромом механической желтухи вне зависимости от генеза отмечалось превалирование процессов перекисного окисления липидов над антиоксидантной защитой.

После оказания оперативного пособия у больных МЖ доброкачественного генеза наблюдалась тенденция к улучшению состояния. А у больных МЖ злокачественного генеза, несмотря на билиарную декомпрессию, процессы перекисного окисления липидов также превалировали над антиоксидантной защитой, что, вероятно, обусловлено метаболическими нарушениями, вызванными злокачественной опухолью.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gracanin A.G., Kujundzić M., Petrovecki M., et al. Etiology and epidemiology of obstructive jaundice in Continental Croatia. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (1): 131–133. PMID: 23697262.
2. Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Sinyakov A.A. Patterns of changes in pro-oxidant and antioxidant systems in blood plasma for chronic gastritis, chronic atrophic gastritis and gastric cancer. *Helicobacter.* 2017; 51 (22): 74–75. DOI: 10.1111/hel.12416.
3. Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. Особенности прооксидантной и антиоксидантной системы у больных множественной миеломовой зависимости от стадии заболевания. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014; 157 (3): 357–361. [Smirnova O.V., Titova N.M., Elmanova N.G. The relationship between the pro-oxidant and antioxidant system status of patients with multiple myeloma and the disease stage. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2014; 157 (3): 375–379. (In Russ.)]. DOI: 10.1007/s10517-014-2570-5.
4. Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. Роль прооксидантной системы в прогрессировании миеломной болезни. *Врач — аспирант.* 2013; 60 (5.1): 152–157. [Smirnova O.V., Titova N.M., Elmanova N.G. The role of the prooxidant system in the progression of myeloma. *Vrach-aspirant.* 2013; 60 (5.1): 152–157. (In Russ.)]
5. Данилов М.В., Глабай В.П., Кустов А.Е. и др. Хирургическое лечение больных механической желтухой опухолевой этиологии. *Анналы хирургической гепатологии.* 1997; 2: 110–116. [Danilov M.V., Glabay V.P., Kustov A.E., et al. Surgical treatment of patients with mechanical jaundice of tumor etiology. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 1997; 2: 110–116. (In Russ.)]

6. Беляев А.Н., Хвостунов С.И., Беляев С.А., Костин С.В. Метаболическая коррекция церебральных нарушений при обтурационном холестазе (экспериментальное исследование). *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21 (2): 86–91. [Belyaev A.N., Khvostunov S.I., Belyaev S.A., Kostin S.V. Metabolic correction of cerebral disorders in obstructive cholestasis (experimental study). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2016; 21 (2): 86–91. (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2016286-92.

7. Харнас С.С., Сеницын В.Е., Шехтер А.И. Диагностический подход при механической желтухе, осложненной гнойным холангитом. *Хирургия*. 2003; 6: 36–41. [Kharnas S.S., Sinitin V.E., Shekhter A.I. Diagnostic approach to mechanical jaundice, complicated by purulent cholangitis. *Khirurgiya*. 2003; 6: 36–41. (In Russ.)]

8. Хоконов М.А., Силина Е.В., Ступин В.А., Гахраманов Т.В., Болевич С.Б., Меньшова Н.И., Синельникова Т.Г., Балкизов З.З. Свободно радикальные процессы у больных острым калькулезным холециститом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; 2: 58–64. [Khokonov M.A., Silina E.V., Stupin V.A., Gakhramanov N.V., Bolevich S.B., Menshova N.I., Sinelnikova T.G., Balkizov Z.Z. Free radical processes in patients with acute calculous cholecystitis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2011; 2: 58–64. (In Russ.)]

9. Синяков А.А., Смирнова О.В., Даренская М.А., Титова Н.М. Состояние системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты у мужчин с хроническим атрофическим гастритом на фоне *Helicobacter pylori*-инфекции. *Российский аллергологический журнал*. 2018; 15 (1–2): 100–103. [Sinyakov A.A., Smirnova O.V., Darenskaya M.A., Titova N.M. State of the system of lipid peroxidation — antioxidant protection in men with chronic atrophic gastritis against the background of *Helicobacter pylori* infection. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2018; 15 (1–2): 100–103. (In Russ.)]

10. Цуканов В.В., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Синяков А.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Изменения показателей прооксидантной и антиоксидантной систем в плазме крови у мужчин при атрофическом гастрите и раке желудка. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (2): 24–27. [Tsukanov V.V., Smirnova O.V., Kasparov E.V., Sinyakov A.A., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Changes in pro-oxidant and antioxidant systems in blood plasma in men with atrophic gastritis and stomach cancer. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 90 (2): 24–27. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890224-27.

11. Smirnova O.V., Manchouk V.T., Savchenko A.A. Immune status & enzymes activity in blood lymphocytes in adult patients at different stages of acute lymphoblastic leukaemia. *Indian J. Med. Res.* 2011; 133 (3): 280–286. PMID: 21441681.