ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ЖЕЛЧИ ПРИ ОПУХОЛЯХ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПОСЛЕ НАРУЖНОГО ДРЕНИРОВАНИЕ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Исмаилов Уктам Сафаевич
Матмуратов Сейилхон Куронбоевич
Мадатов Курбонбой Аминбоевич
Кафедра хирургической болезни №1, Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация. *Целью исследования явилась оценка влияния желчесорбции (ЖС) на концентрацию TNFα в сыворотке крови и желчи у больных с опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ) после наружного дренирование желчных протоков. Обследованы 73 больных со злокачественными опухолями БПДЗ, осложненными механической желтухой. TNFα определяли в сыворотке крови и желчи в динамике после наложения чрескожной чреспеченочной холангиостомии. Включение ЖС (с помощью энтеросорбента АУ-К) в комплекс лечебных мероприятий способствовало снижению концентрации TNFα в сыворотке крови на 82,5 %, а в желчи — на 90,6 % от исходного уровня. В контрольной группе больных, без применения АУ-К, снижение содержания TNFα в крови составляло 62,7 %, в желчи — 82,2 %. Применение ЖС с помощью энтеросорбента АУ-К способствовало повышению выделения TNFα с желчью и тем самим избавлению организма от факторов эндогенной интоксикации.*

Ключевые слова: *механическая желтуха, TNF-альфа, желчесорбция, сорбент АУ-К.*

DYNAMICS OF TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA LEVELS IN BLOOD SERUM AND BILE IN CASES OF TUMORS OF THE BILIOPANCREATODUODENAL REGION FOLLOWING EXTERNAL BILIARY DRAINAGE

Ismailov Uktam Safaevich, Matmuratov Seyilxon Kuronboevich, Madatov Kurbonboy Aminboevich
Department of Surgical Diseases No. 1, Tashkent State Medical University. Tashkent, Republic of Uzbekistan

Annotation. *The aim was to investigate the influence of bile sorbtion on the dynamics of TNFα in blood serum and bile. We have investigated 73 patients with obstructive jaundice associated with malignant tumors of biliopancreatoduodenal zone. Concentrations of TNFα were investigated by ELISA in blood serum and bile before and after external bile duct drainage. Application of bile sorption (BS) (with enterosorbent AU-K — activated charcoal) led to a decrease in TNFα concentration from an initial level by 82.5 % in serum and by 90.6 % in bile. In control group, TNFα concentration in serum after external bile duct drainage decreased by 62.7 % and 82.2 % in serum, correspondingly. Thus, application of BS by means of AU-K increases TNF biliary excretion and reduces endogenous intoxication in patients.*

Key words: *mechanical jaundice, TNF-alpha, bile sorption, activated charcoal.*

При повышении давления в холедохе до 300-450 мм водн. ст. возникает холангиовенозный и холангиолимфатический рефлюкс, в результате которого бактерии и эндотоксины из инфицированной желчи попадают в системный кровоток [1-3, 5]. При грамм негативном сепсисе печень играет центральную роль в регуляции защиты организма, влияя на иммунные, биохимические, метаболические процессы. Критическая реакция печени на грамм негативную эндотоксемию проявляется синтезом и экспортированием фактора некроза опухоли-α (TNFα) клетками Купфера [4, 12].

Экспериментальные и клинические исследования показали повышение в плазме крови уровня TNF-α и других цитокинов при обструктивной желтухе[5, 7, 10]. В ряде исследований, особенно у больных с опухолями, показано, что комбинация стойкого увеличения цитокинов и удлиненной острой фазы ответа ассоциируется с хирургическими осложнениями и смертностью[8, 9, 13]. Поэтому важное значение для обеспечения благоприятного исхода операций при холедохолитиазе и опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ), осложненных механической желтухой (МЖ) и печеночной недостаточностью, имеет активная детоксикация организма больного в до и послеоперационном периоде [6, 11, 14].

Целью исследования явилась оценка влияния желчесорбции (ЖС) на концентрацию TNF-α в сыворотке крови и желчи у больных опухолями БПДЗ после наружного дренирование желчных протоков.

Материалы и методы. В клинических базах кафедры хирургические болезни№1 Ташкентского Государственного медицинского университета МЗ РУз были обследованы 73 больных с МЖ злокачественной этиологии, которым в связи с длительностью холестаза (более 2 недель) с целью обеспечения медленной дозированной декомпрессии билиарной системы выполняли чрескожную

чреспеченочную холангиостомию (ЧЧХС), положительные стороны которой доказаны во многих работах.

Для объективизации результатов были выделены две группы больных: в основной группе было 36 (49,3%) больных, которым проведена ЖС с помощью АУ-К (активированный уголь косточковый; фармакологическая статья ФС42 Уз-0331-2004; регистрационное удостоверение № 07/205/4. АУ-К-энтеросорбент с преимущественно развитой микро- и мезопористой структурой, медицинского назначения); больные принимали per os отделяемую желчь, полученную при ЧЧХС, после ее очищения от токсических и балластных веществ с помощью сорбента. Контрольную группу составили 37 (50,7%) больных, которым ЖС не проводили.

О степени эффективности проведенной терапии судили по концентрации провоспалительного цитокина TNF-α в сыворотке крови и желчи.

Уровень TNFα в сыворотке крови и желчи определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Пациенты обеих групп были достаточно сопоставимы по всем показателям. Основная группа состояла из 24 (66,7 %) мужчин и 12 (33,3 %) женщин. Контрольная группа - из 24 мужчин (64,9 %) и 13 (35,1 %) женщин.

В контрольной группе причиной МЖ у 23 больных была опухоль головки поджелудочной железы, у 9 больных МЖ была обусловлена опухолью общего печеночного протока, у 2 - опухолью терминального отдела холедоха, у 3 - раком фатерова сосочка.

В основной группе среди причин МЖ у 16 больных была опухоль общего печеночного протока, у 15 больных - опухоль головки поджелудочной железы, у 2 - опухоль терминального отдела холедоха, у 3 - рак фатерова сосочка.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Excel 7.0. В таблицах результаты представлены в виде средних арифметических и их ошибок (M ± m). Для срав нения средних величин использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. У всех 73 больных доминирующим клиническим признаком были проявления желтухи. Кожный зуд, слабость, адинамия, обесцвечивание кала и по темненые мочи наблюдались практически у всех больных.

В обеих группах до и после наложения ЧЧХС определяли концентрацию TNF-α в сыворотке крови, а в желчи только после декомпрессии желчных протоков. Как видно из таблицы 1, концентрация TNF-α в сыворотке крови имела очень высокие показатели (в норме 0–5,9 пг/мл), и после наружного дренирования желчных протоков отмечалось постепенное ее снижение на 62,7%.

Также в желчи в данные сроки наблюдения концентрация TNFα постепенно снизилась с 33,3 ± 2,67 до 5,9 ± 1,6 пг/мл, т. е. в 5,6 раза. Но следует отметить, что на 6-е сутки концентрация данного пока-зателя в сыворотке крови и желчи имела тенденцию к увеличению и, в среднем, составляла в крови и желчи 342,48 ± 15,6 и 11,7 ± 1,53 пг/мл, соответственно. На этом сроке наблюдения отмечалось ухудшение биохимических показателей крови.

В основной группе больных применение ЖС способствовало резкому снижению концентрации TNFα в сыворотке крови на 82,5 %, а в желчи — с 30,1 ± 2,56 до 2,8 ± 1,1 пг/мл, т. е. в 10,7 раз от исходного уровня (табл. 2).

Таблица 1

Динамика концентрации TNFα в биосредах у больных механической желтухой в контрольной группе до и после чрескожной чреспеченочной холангиостомии (пг/мл; n = 37)

Материал	Показатель в норме	До ЧЧХС	После ЧЧХС (сутки)			
			3	6	10	14
Кровь	0–5,9	467,43± 2,36	313,24 ± 17,6	342,48 ± 15,6	188,80±2,83	174,43 ± 16,0
Желчь	0,39–1,52	33,3 ± 2,67	7,9 ± 1,82	11,7 ± 1,53	7,3 ± 1,8	5,9 ± 1,6

Примечание. ЧЧХС — чрескожная чреспеченочная холангиостомия.

Таблица 2

Динамика концентрации TNFα в биосредах у больных механической желтухой в основной группе до и после желчесорбции (пг/мл; n = 36)

Материал	Показатель в норме	До желчесорбции	Сутки после желчесорбции			
			3	6	10	14
Кровь	0–5,9	481,34±14,61	212,99 ± 20,7	242,05 ± 15,6	89,46 ± 7,4	84,52 ± 10,3
Желчь	0,39–1,52	30,1 ± 2,56	4,9 ± 1,2	3,3 ± 1,3	3,1 ± 1,2	2,8 ± 1,1

Применение ЖС способствовало более стойкому снижению концентрации TNFα в сыворотке крови и желчи, чем при наружном отведении желчи, и приводило к улучшению функциональных показателей печени и снижению эндогенной интоксикации.

Исследование динамики TNFα в крови и желчи показало, что концентрация цитокина в желчи изменяется прямо пропорционально концентрации в крови, т. е. с уменьшением концентрации в крови уменьшается и концентрация в желчи. Изучение корреляционной связи по Пирсону показало, что между концентрацией TNFα в крови и желчи имеется сильная положительная связь (r = 0,87 в контрольной группе и r = 0,91

в основной). На 14-е сутки концентрация TNFα крови и желчи у пациентов контрольной группы уменьшалась до 174,43 ± 15,8 и 5,9 ± 1,6, соответственно (исходные концентрации составляли 313,24 ± 17,6 в крови и 7,9 ± 1,82 в желчи) ($t = 5,87$, $p < 0,05$ для крови и $t = 0,83$, $p < 0,05$ для желчи). Аналогичные показатели у больных основной группы на 14-е сутки уменьшились в 2,0–2,1 раза по сравнению с контрольной группой (от исходного уровня 481,34 ± 12,36 в крови и 15,98 ± 1,56 в желчи; $t = 5,87$, $p < 0,05$ для крови и $t = 0,83$, $p < 0,05$ для желчи).

МЖ является вариантом хирургического эндотоксикоза. Перспективный путь решения этой проблемы — ранняя декомпрессия желчных путей, устранение причины желтухи, профилактика и лечение холангита на фоне интенсивной детоксикации. Существующие методы детоксикации организма при этих состояниях — гемосорбция, плазмосорбция, лимфосорбция, плазмаферез — не позволяют в достаточной степени корригировать многообразие процессов, протекающих в печени и в ее клетках (гепатоцитах). Кроме того, перечисленные способы не устраняют поступления в кровь и лимфу желчи, непосредственного источника интоксикации организма, и не оказывают прямого действия на ее детоксикацию, т. е. желчь продолжает оказывать токсическое действие на организм. Вместе с тем, выполнение гемосорбции, плазмосорбции и лимфосорбции у больных с МЖ ограничивается необходимостью использования довольно сложной и дорогостоящей аппаратуры и оборудования, гепаринизации больного, развитием осложнений, невозможностью проведения у пациентов с артериальной гипотензией, легочно-сердечной недостаточностью, геморрагическим синдромом [3].

Эффект ЖС выражается непосредственным детоксикационным действием на желчь как источник эндотоксемии при МЖ. Вследствие этого прерывается поступление эндотоксинов в кровоток через желчь. Введение внутрь желчи, очищенной от токсических и балластных веществ, способствует восстановлению нормального физиологического процесса — энтерогепатической циркуляции желчи. В свою очередь, это приводит к инактивации патогенной микрофлоры кишечника и, тем самым, к снижению всасывания токсинов через кишечник в портальный кровоток, что является важным моментом в предотвращении образования TNFα в клетках Купфера. Этот феномен является основным моментом в предотвращении печеночной недостаточности при механической желтухе.

Заключение. При применении традиционных методов лечения при механической желтухе элиминация факторов, вызывающих эндогенную интоксикацию и усиливающих опухолевой рост и воспалительный процесс, не осуществляется адекватно. В свою очередь, это снижает результативность подготовки ко второму этапу

радикального оперативного лечения у больных с опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненной механической желтухой, после наложения чрескожной чреспеченочной холангиостомии. Параллельное определение TNFα в крови и желчи увеличивает объективность оценки эндотоксикоза и цитокиновой реакции при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны. Применение желчесорбции с помощью энтеросорбента АУ-К способствует повышению выделения TNFα с желчью и тем самим позволяет организму избавится от факторов эндогенной интоксикации.

Литература

1. Буров В.П. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных путей при механической желтухе: Автореф. дисс. …канд. мед. наук. М., 1988. Burov V.P. [Percutaneous transhepatic biliary drainage in obstructive jaun dice]: Abstr. PhD Thesis. Moscow, 1988. Russian.

2. Ерюхин И.А., Насонкин О.С., Шашков Б.В., Лебедев В.Ф. Эндотоксикоз как проблема клинической хирургии // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. 1989. № 3. С. 3–7. Eriukhin I.A., Nasonkin O.S., Shashkov B.V., Lebedev V.F. [Endotoxemia as a problem of clinical surgery] // Vestn. Khir. im. I.I. Grekova. 1989. Vol. 142. № 3. P. 3–7. Russian.

3. Кабан А.П., Кейсевич Л.В., Знаменский В.А., Самодумова И.М., Лисецкий В.А., Черный В.А. Предоперационная энтеросорбция как метод послеоперацион ных осложнений при механической желтухе у онкологических больных // Вопр. онкол. 1990. Т. 36. №7. С. 850–854. Kaban A.P., Keĭsevich L.V., Znamenskiĭ V.A., Samodumova I.M., Lisetskiĭ V.A., Chernyĭ V.A. [Preoperative enterosorption as a method for preventing post operative complications in mechanical jaundice in cancer patients] // Vopr. Onkol. 1990. Vol. 36. № 7. P. 850–854. Russian.

4. Лобаков А.И., Черняков В.Л., Ветчинникова О.Н. Комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации в лечении тяжелых хирургических эндотоксикозов // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. 1987. № 10. С. 109–112. Lobakov A.I., Cherniakov V.L., Vetchinnikova O.N. [Combined methods of extra corporeal detoxication in the treatment of severe surgical endotoxemia] // Vestn. Khir. im. I.I. Grekova. 1987. Vol. 139. № 10. P. 109–112. Russian.

5. Саенко В.Ф., Ничитайло М.Е., Тодуров И.М. Гнойный холангит. Патогенез и принципы лечения // Матер. 2-го конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. СПб., 1998. С. 56. Saenko V.F., Nichitaylo M.E., Todurov I.M. [Suppurative cholangitis.

Pathogen esis and treatment guidelines] // Mater. 2 Kongressa Assotsiatsii Khirurgov im. N.I. Pirogova. St. Petersburg, 1998. P. 56. Russian.

6. Assimakopoulos S.F., Vagianos C.E., Nikolopoulou V.N. Intestinal barrier dis function in obstructive jaundice: current concepts in pathophysiology and potential therapies // Ann. Gastroenterol. 2007. Vol. 20. № 2. P. 116–123.

7. Bemelmans M.H, Greve J.W., Gouma D.J., Buurman W.A. Increased concentration of tumour necrosis factor (TNF) and soluble TNF receptors in biliary obstruc tion in mice; soluble TNF receptors as prognostic factors for mortality // Gut. 1996. Vol. 38. № 3. P. 447–453.

8. Egberts J.H., Cloosters V., Noack A., Schniewind B., Thon L., Klose S., Kettler B., von Forstner C., Kneitz C., Tepel J., Adam D., Wajant H., Kalthoff H., Trauzold A. Anti-tumor necrosis factor therapy inhibits pancreatic tumor growth and metastasis // Cancer Res. 2008. Vol. 68. № 5. P. 1443–1450.

9. Fox E.S., Tracy T.F. Alterations in tumor necrosis factor-alpha expression by hepatic macrophages following acute cholestatic liver injury // Shock. 1996. Vol. 5. № 2. P. 112–115.

10. Jiang W.G., Puntis M.C., Hallett M.B. Neutrophil priming by cytokines in patients with obstructive jaundice // HPB surg. 1994. Vol. 7. № 4. P. 281–289.

11. Lechner A.J., Velasquez A., Knudsen K.R., Johanns C.A., Tracy T.F., Matuschak G.M. Cholestatic liver injury increases circulating TNF-alpha and IL-6 and mortal ity after Escherichia coli endotoxemia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. Vol. 157. № 5. Pt. 1. P. 1550–1558.

12. Matuschak G.M., Rinaldo J.E., Pinsky M.R., Gavaler J.S., Van Thiel D.H. Effect of end-stage liver failure on the incidence and resolution of the adult respiratory distress syndrome // J. Crit. Care. 1987. Vol. 2. № 3. P. 162–173.

13. Padillo F.J., Muntane J., Montero J.L., Briceño J., Miño G., Solorzano G., Sitges Serra A., Pera-Madrazo C. Effect of internal biliary drainage on plasma levels of endotoxin, cytokines and C-reactive protein in patients with obstructive jaundice // World J. Surg. 2002. Vol. 26. № 11. P. 1328–1332.

14. Zakian K.L., D'Angelica M., Matei C., Yoo H.H., Ercolani M., Delman K., Fong Y., Koutcher J.A. A quantitative assessment of liver metabolites during jaundice using three dimensional phosphorus chemical shift imaging // Magn. Reson. Imaging. 2000. Vol. 18. № 2. P. 181–187.