

УДК: 616-006:616-002.3:616-084

ББК:55.6

Ж-54

Женило Владимир Михайлович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий курсом анестезиологии и реанимации при Ростовском государственном медицинском университете, г.Ростов-на-Дону, тел. раб. 88632504136;

Попова Наталья Николаевна, заведующая отделением анестезиологии и реанимации Адыгейского Республиканского клинического онкологического диспансера, г. Майкоп, тел. раб. 88772540659, тел. сот. 89284703975, e-mail:winsdof@list.ru.

НЕОБХОДИМОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ

(рецензирована)

Гнойно-воспалительные осложнения у больных онкологического профиля представляют важную медицинскую и социальную проблему, являясь одной из основных причин смертности пациентов с частотой встречаемости 16,9 – 40% и летальностью 11-16%. Изучена клиническая эффективность и преимущества сочетанного применения цитофлавина и Ронколейкина[®], инкубированного на аутоплазме, в предупреждении гнойно-септических осложнений у онкоколопроктологических больных. Сравнена эффективность традиционных методов с предложенным способом профилактики и интенсивной терапии на основе проведенных исследований.

Ключевые слова: профилактика гнойно-воспалительных осложнений, колоректальный рак, ронколейкин. Цитофлавин

Zhenilo Vladimir Michailovich, Professor, MD, head the course of anesthesiology and intensive care at the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, tel. office. 88632504136;

Popova Natalia Nicholaevna, head of the department of anesthesiology and resuscitation of the Adygeyan National Clinical Oncology Center, Maikop, tel. office. 88772540659, Tel. com. 89284703975, e-mail: winsdof@list.ru.

NEED TO OPTIMIZE THE PREVENTION OF PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN ONCOLOGICAL COLOPROCTOLOGY

Purulent-inflammatory complications in cancer patients represent an important medical and social problem, being one of the major causes of mortality in patients with a frequency of occurrence of 16.9 - 40% and mortality 11-16%. Clinical efficacy and benefits of combined use of citoflavine and Roncoleukin R incubated at autoplasm in the prevention of purulent-septic complications in cancer patients have been studied. The effectiveness of traditional methods and the proposed method of prevention and intensive therapy on the basis of the studies have been compared.

Keywords: prevention of purulent-inflammatory complications, colorectal cancer, Roncoleukin. citoflavin

Рак прямой и ободочной кишки является одной из распространенных форм злокачественных новообразований [1]. Заболеваемость колоректальным раком неуклонно растет: с 1996 по 2006 год в Адыгее этот показатель вырос с 11,2 до 18,5 человек на 100 тысяч населения, по Краснодарскому краю – с 15,3 человека до 21,2 на 100 тысяч населения. Среди случаев впервые выявленных злокачественных опухолей толстой кишки контингент больных с запущенными (III-IV) стадиями этого заболевания составляет 60-80% [2].

Гнойно-воспалительные осложнения у больных онкологического профиля представляют важную медицинскую и социальную проблему, так как по настоящее время являются одной из основных причин смертности пациентов [3], частота встречаемости гнойно-воспалительных осложнений в брюшной полости и операционных ранах 16,9 – 40% с летальностью 11-16% [4].

Всё это побуждает врачей-специалистов к поиску рациональной комплексной терапии, разработке и внедрению новых профилактических препаратов и способов их введения в условиях отделений абдоминальной онкологии и интенсивной терапии.

Цель и задачи исследования

Обосновать необходимость оптимизации профилактики гнойно-воспалительных осложнений у онкоколопроктологических больных в периоперационном периоде, изучив состояние иммунного статуса, профиля цитокинов, состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Изучить клиническую эффективность и преимущества сочетанного применения цитофлавина и Ронколейкина[®], инкубированного на аутоплазме, в предупреждении гнойно-септических осложнений у онкоколопроктологических больных.

Сравнить эффективность традиционных методов с предложенным способом профилактики и интенсивной терапии гнойно-септических осложнений у онкоколопроктологических больных на основе проведенных исследований.

Материал и методы исследования

В проспективное контролируемое исследование включены 228 больных колоректальным раком, находящихся на лечении в Адыгейском республиканском клиническом онкологическом диспансере в период с 2005 по 2009 годы. В исследование включены пациенты в возрасте от 25 лет до 85 лет (средний возраст 65,93±0,699), мужчин -112, женщин – 116 человек. Оперативные вмешательства были выполнены в объеме: брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки - 37, резекция сигмовидной кишки – 27, право- и левосторонняя гемиколэктомия – 36, обструктивная резекция типа Гартмана – 36, резекция прямой кишки с низведением сигмовидной кишки – 3, наложение обходного анастомоза - 20, восстановление непрерывности толстого кишечника – 18, сигмоколостомия - 51. Объем радикальных и паллиативных оперативных вмешательств определялся распространенностью основного процесса (TNM) и выраженностью сопутствующей патологии.

В работе обобщены и представлены результаты периоперационных исследований больных, включающих данные, полученные до оперативных вмешательств и в раннем послеоперационном периоде (третьи и седьмые сутки): Т- (CD3, CD4, CD8), В-лимфоциты (CD 72), , и Ig A, IgM, IgG; цитокиновый профиль: провоспалительные IL-1, IL-4, IL-6, IL-1β, TNF-α и противовоспалительные IL-8, IL-1ra цитокины; процессы ПОЛ и АОС: МДА, СОД, ГПД и ОАА сыворотки крови. Забор крови осуществляли в утренние часы, натощак.

В работе использованы современные иммунологические и биохимические методы: сендвич-ИФА (ELISA) с использованием коммерческих тест-систем фирмы «R D Diagnostics» (США), иммунофенотипирования популяции и субпопуляции лимфоцитов с помощью моноклональных антител Dynabeads CD₃, Dynabeads CD₄, Dynabeads CD₈, радиальной иммунодиффузии по Манчини (РИД).

Результаты и их обсуждение.

По принципу подхода к профилактике гнойно-воспалительных осложнений и их лечению все обследованные больные были разделены на две группы:

I группу - составили 108 больных, 52 мужчины и 56 женщин. У лиц данной группы профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами, предусматривающими проведение антибиотикопрофилактики в периоперационном периоде.

II группу составили 120 больных, 62 мужчины и 58 женщин. У лиц данной группы в качестве профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений использовали рекомбинантный интерлейкин-2 человека (Ронколейкин^R) в сочетании с антиоксидантом цитофлавином. Различия между группами по полу и возрасту признаны статистически недостоверными ($p_u=0,226$).

Контрольную группу составили 14 клинически здоровых доноров.

Осложненное течение раннего послеоперационного периода отмечено у 61 больного (I группа) и в 25 случаях (II группа), без осложнений послеоперационный период протекал у 142 человек. Среди осложнений чаще всего встречались: глубокие и поверхностные раневые инфекции – 10 (4 во II группе), пневмонии – 7 (1), перитонит – 25 (9), инфекции мочевых путей – 13 (9), аноректальные воспалительные процессы – 6(2).

Для выявления наиболее ранних и общих иммунологических маркеров послеоперационных осложнений у онкохирургических больных тестированы уровни сывороточных медиаторов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α ., INF- α INF- γ , рецепторного антагониста IL-1Ra в динамике периоперационного периода.

В предоперационном периоде у больных колоректальным раком отмечалось повышение CD₈, TNF- α , ЦИК, а также снижение, относительно показателей здоровых доноров, абсолютного количества В-лимфоцитов (CD₇₂), ИРИ, фагоцитоза, Ig M, IL-1 β , INF- γ , уровня рецепторного антагониста IL-1 га. Это во многом предопределяет изначально предрасположенность онкологических больных к развитию гнойно-воспалительных осложнений [5], а вместе с тем, и необходимость оптимальной профилактики их развития.

Анализ динамики содержания сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-8, TNF- α , уровня CD₄, CD₈, концентрации Ig G, Ig M не позволил выявить существенных различий в зависимости от примененного вида профилактики.

В процессе лечения по общепринятым стандартам получено достоверное уменьшение общего уровня лимфоцитов к 3-ему и 7-ому дню на $2,38\pm 0,19$, уменьшение уровня CD3 к седьмому дню ($p<0,05$) (табл.1), повышение уровня провоспалительного цитокина IL-6 к 7 суткам ($p<0,05$). Уровень рецепторного антагониста IL-1 снижается в течение всего периода лечения; отмечается повышение ИЛ-1 β , ключевого провоспалительного цитокина, на $0,25$ усл.ед. к 7-ым суткам (табл.2). При стандартном лечении онкопроктологических больных отмечается дальнейшее угнетение клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета, дисбаланс цитокинов в сторону преобладания провоспалительных компонентов.

Проведен анализ иммунограмм, данных цитокинового профиля у онкопроктологических больных, полученных при проведении иммунопрофилактики интерлейкином-2, экстракорпорально инкубированным на аутоплазме. Обнаружено, что уровень субпопуляции Т-хелперов CD3 прогрессивно повышается и к 3-им и 7-ым суткам на $38\pm 6,2$, уровень субпопуляции Т-супрессоров CD8, повышаясь к 3-им суткам ($423\pm 17,48$), снижается достоверно к 7-ым ($416,78\pm 20,01$). Отмечается значительное снижение к 7-м суткам уровня ЦИК ($p_u<0,05$).

При оппозиционном анализе полученных данных обращает на себя внимание, что во второй группе имеется достоверное повышение количества лимфоцитов ($p<0,05$) к 7-ым суткам и моноцитов к 3-им суткам ($p<0,05$) по сравнению с первой. Имеются данные о превышении уровня фагоцитоза именно во второй группе $53,23\pm 9,705$ против $48,43\pm 5,868$ в первой ($p<0,05$). Уровень Ig A достоверно остается выше к 7 суткам в первой группе. Уровень IL-1га, маркера острого воспалительного ответа и γ -INF, ниже во второй группе уже к 3-им суткам на $30\pm 2,28$ усл.ед. ($p<0,05$), а следовательно, ниже активность провоспалительных цитокинов.

При сравнении показателей ПОЛ и ОАА в процессе лечения выявлено, что уровень МДА достоверно ниже, а ГПД плазмы крови ($p<0,05$) и СОД ($p>0,05$) выше при проведении профилактики по предложенному нами методу. ОАА плазмы крови,

прогрессивно снижается в процессе лечения, но остается достоверно более низкой ($p < 0,05$) в первой группе (табл.3).

ВЫВОДЫ

1. У больных колоректальным раком имеются значительные отклонения параметров антиоксидантной системы в виде ее истощения и активации свободно-радикальных процессов; высокой активности ПОЛ; дисбаланс иммунитета и цитокинового профиля, выражающегося в угнетение клеточно-опосредованного и гуморального компонента, что обуславливает необходимость проведения оптимальной профилактики гнойно-воспалительных осложнений.

2. Традиционный метод проведения интенсивной терапии не позволяет у больных избежать значительного количества послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений (50,8%), что приводит к высокой послеоперационной летальности – 8,3%.

3. Разработанный вариант лечения больных колоректальным раком позволил восстановить иммунный статус, а также ликвидировать дисбаланс в системе свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантного статуса, что в конечном итоге позволило снизить летальность во второй группе с 8,3% до 5,4%, т.е. в 2,24 раза по сравнению с группой, где лечение проводили традиционным методом. Количество послеоперационных осложнений при применении Ронколейкина^R и цитофлавина сократилось в 2,08 раза (с 50,8 % до 23,1%).

4. Комплексная интенсивная терапия при оперативном лечении колоректального рака должна сочетать традиционное лечение с проведением иммунокоррекции Ронколейкином^R и профилактику нарушений ПОЛ и АОС цитофлавином.

Таблица 1.

Иммунологические показатели крови больных колоректальным раком в двух группах (M±m)

Показатели	Показатели здоровья доноров	Исходные показатели (при поступлении)	Группы	3-и сутки	7-ые сутки
Лимфоциты, клеток в 1 мл	3,8±0,864	4,6±0,81	I	4,6±0,54	4,3±0,207**
			II	4,6±0,10	4,5±0,296**
Моноциты, клеток в 1 мл	4,5±0,251	4,5±0,2504	I	3,87±1,246	4,35±0,89
			II	4,36±0,280	4,58±0,305
CD3, клеток в 1 мкл	1256±54,92	1229±24,30	I	1287±21,37	1274±20,03 **
			II	1229,1±21,24	1250±38,41
CD4, клеток в 1 мкл	405±25,13	440,32±10,34	I	424,05±10,62	444,725±9,21
			II	428,1±24,49	426,3±9,21
CD8, клеток в 1 мкл	153,6±17,75	391,97±12,59*	I	417±2,27*	413,05±0,040*
			II	423±17,48**	416,78±20,01*
В-лимфоциты (CD 72+), в 1 мкл	240,8±41,82	158,75±5,334*	I	162,75±1,517*	156,32±0,479*
			II	154,21±0,144*	144,89±1,369**
ИРИ CD4/CD8	2,65±0,110	1,23±0,046*	I	1,21±0,38*	1,22±0,42* *
			II	1,17±1,17*	1,14±0,034*
IgA, мг%	106,4±9,526	115,12±42,117	I	112,17±23,14	109,70±27,38**
			II	112,17±23,14	109,70±27,38
Ig G, мг%	1236±58,0	1252,55±23,27	I	1271,98±1,46	1268,12±1,36
			II	1278,47±1,23	1260,12±0,89
Ig M, мг%	125±11,94	84,45±2,08*	I	82±1,441*	83,05±1,357*
			II	79,7±1,820*	79,9±0,574*
Фагоцитоз, %	81,5±2,11	48,76±0,759*	I	48,43±9,705*	55,17±11,481*
			II	53,23±5,823**	56,94±3,383**
ЦИК, %	88±1,75	114,32±1,5*	I	110,61±11,7**	104,47±5,45**
			II	109,38±11,92**	103,97±15,45**

* - P < 0,05 по сравнению с показателями здоровья доноров .

** - P < 0,05 по сравнению с показателями предоперационного периода

Таблица 2

Цитокиновый профиль у больных колоректальным раком при проведении профилактики гнойно-воспалительных осложнений (M±m)

Показатели	Показатели здоровья доноров	Исходные показатели (при поступлении)	Группы	3-и сутки	7-ые сутки
IL-4, пг/мл	2,67±0,320	3,19±0,289	I	3,01±1,537	3,05±1,811
			II	3,08±0,701	3,25±1,825**
IL-6, пг/мл	22,93±0,425	26,27±5,123	I	25,96±0,271	26,12±3,143
			II	25,4±1,639	26,47±1,948
IL-8, пг/мл	25,07±0,721	25,95±0,25	I	25,4±0,492	26,47±0,766
			II	25,4±1,021	26,47±2,498
α-ФНО, пг/мл	2,21±0,083	3,66±0,8716*	I	3,32±0,856*	3,27±3,39*
			II	3,32±0,856*	3,27±1,073**
IL-1β, пг/мл	33,14±1,176	13,63±0,3179*	I	13,42±0,950*	14,3±2,108**
			II	14,42±3,23*	13,29±2,49**
IL-1 RA, пг/мл	153,6±11,07	135,7±5,216*	I	147,37±2,241*	158,7±1,096 **
			II	176,3±4,92**	167,65±5,88 **
α- INF, пг/мл	3,99±0,044	3,72±0,4422	I	3,39±0,74*	3,67±0,93*
			II	4,13±0,74**	3,96±0,93*
γ-INF, пг/мл	26,93±1,155	22,6±0,1303*	I	22,21±0,816*	22,36±1,081*
			II	23,55±2,54	23,45±2,90

* - P < 0,05 по сравнению с показателями здоровья доноров .

** - P < 0,05 по сравнению с показателями предоперационного периода.

Таблица 3.

Показатели ПОЛ и АОС при проведении различных видов профилактики гнойно-воспалительных осложнений (M±m)

Показатели	Показатели здоровья доноров	Исходные показатели (при поступлении)	Группы	3-и сутки	7-ые сутки
МДА (мкмоль/мл)	0,81±0,03	2,86±0,406*	I	2,98±0,469*	2,66±0,469*
			II	2,78±0,524*	2,549±0,469**
СОД (ЕД/г Нв)	1270±48,84	1057,82 ±30,06*	I	1074,3±29,63*	1080,6±28,98**
			II	1060,26±29,63	1084,3±28,98**
ГПД (ЕД/г Нв)	37,13±0,88	29,78±2,63*	I	29,08±3,538*	31,43±3,538*
			II	32,36±4,07**	32,69±4,686**
ОААКП (ммоль/л)	1,471±0,03	1,175±0,22*	I	1,16±0,456	1,27±0,456**
			II	1,35±0,197*	1,27±0,188**

* - P < 0,05 по сравнению с показателями здоровья доноров .

** - P < 0,05 по сравнению с показателями предоперационного периода.

Литература:

1. Гостищев В.К. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии // Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии. М., 1997. С.2–11.
2. Ивашкин В.Г. Колоректальный рак // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1999. №1. С. 88-95.
3. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке / В.И. Чиссов [и др.] // Вестник Московского онкологического общества. 2004. №2.
4. Кныш В.И., Ананьев В.С. Послеоперационные осложнения у больных раком ободочной кишки // Вопросы онкологии. 1985. С. 42-47.
5. Тугуз А.Р. Иммунопатогенез ранних послеоперационных осложнений у онкологических больных: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2002. С. 6-12.