



В. В. Бойко, Е. М. Климова,
В. А. Лазирский

ГУ «Институт общей
и неотложной хирургии»
АМН Украины, г. Харьков

Харьковский Национальный
медицинский университет

© Коллектив авторов

ИММУННО-БИОХИМИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ И ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Резюме. Работа основана на анализе результатов оперативного лечения 418 больных с осложненным местно-распространенным раком желудка. Радикальные оперативные вмешательства выполнены у 168 (40,2 %) больного, у 250 (59,8 %) — паллиативные и симптоматические. Послеоперационные осложнения возникли у 82 (19,6 %) больных, послеоперационная летальность составила 7,2 % (30 больных). Анализ результатов иммунно-биохимических исследований позволил выявить маркеры риска развития осложнений у больных исследуемых групп.

Ключевые слова: *осложненный местно-распространенный рак желудка, иммунологические нарушения.*

Введение

Несмотря на тенденцию снижения заболеваемости раком желудка до 60-80% больных поступает на лечение с запущенными формами заболевания при наличии тяжелых осложнений [1, 3, 4, 6]. Вопросы выбора лечебной тактики и объема оперативных вмешательств остаются не решенными. [6, 7, 8]. Частота развития послеоперационных осложнений варьирует от 16,3 до 48,0% а летальности от 8,3 до 37,2% [3, 7, 8, 9]. Столь высокая частота вариабельности осложнений и летальность указывают на высокую мультифакториальность этиологических и патогенетических процессов. Вместе с тем, механизм мультифакториальности исследован недостаточно. Центральное место в формировании патогенетических вариантов ответа на послеоперационные осложнения играет иммунная система [1].

Было показано, что в ответ на послеоперационное вмешательство наблюдаются разнообразные изменения, в иммунологических показателях, которые коррелируют с биохимическими, физиологическими изменениями и обеспечивают формирование тех или иных физиологических или же патофизиологических фенотипов [5].

Мы полагаем, что иммунная система является определяющей в формировании физиолого-патогенетических фенотипов. Проверка этой рабочей гипотезы позволит разработать основы прогноза течения и выбора тактики лечения больных с осложнениями рака желудка. Необходим поиск тонких метаболических механизмов, определяющих уровень общей реактивности и резистентности у больных с онкологическими заболеваниями для разработки индивидуальных методов профилактики и коррекции осложнений.

У больных с раком желудка метаболические нарушения могут затрагивать афферентные и эфферентные механизмы резистентности, в дальнейшем приводящие к кровотечениям, стенозированию или несостоятельности анастомозов, гнойно-септическим осложнениям. Известно, что общую резистентность организма определяют регуляторные системы иммунонейроэндокринного комплекса, которые имеют единые медиаторные системы, взаимодействующие с клеточными рецепторами. Межклеточный сигналинг определяет состояние мембранно-рецепторного аппарата, который представляет собой уникальную динамическую белково-липидную структуру.

Цель исследования

Исследование основных показателей иммунной системы (активность фагоцитоза, содержание С-реактивного белка, показателей гуморального иммунитета), липидного обмена у больных с разной степенью осложнений местно-распространенного рака желудка для разработки системы прогноза и выбора тактики лечения.

Материалы и методы исследований

Исследование основано на анализе результатов лечения 418 больных с местно-распространенным раком желудка, находившихся на лечении в ГУ Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины с 1996 по 2015 г., в возрасте от 18 до 85 лет. Средний возраст 61,9±8,9 лет. Мужчин — 261 (62,4 %), женщин — 157 (37,6%).

Все больные рандомизированы на две группы: сравнения — 212 больных (находились на лечении с 2006 по 2010 г.), основную — 206 больных (период лечения с 2011 по 2015 г.).



В группе сравнения применялись общепринятые хирургическая тактика и операции. На восстановительном этапе после гастрэктомии у больных данной группы формировался петлевой эзофагоэноанастомоз. В основной группе использовалась активно-индивидуализированная двухэтапная хирургическая тактика и разработанные комбинированные и реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства.

Кровотечение выявлено у 252 (60,3 %) больных, стеноз – у 89 (21,3 %), перфорация – у 15 (3,5 %), и их сочетание – у 62 (14,8 %) больных. Кровопотеря легкой степени, в соответствии с классификацией А. А. Шалимова и В. Ф. Саенко (1987) [8], выявлена у 67 (16,0 %) больных; среднетяжелая – у 136 (32,5 %); тяжелой степени – у 49 (11,7 %) больных. Для оценки состояния гемостаза использовали классификацию активности кровотечения Forrest J.A.H. в модификации Никишаева В.И. (1997) [7].

С целью определения диагностической и прогностической значимости некоторых иммунологических и биохимических показателей были произведены исследования у 311 больных осложненным раком желудка. Материалом для исследования служила гепаринизированная кровь, плазма, сыворотка. В группе сравнения иммунологические исследования проведены у 152 пациентов. В раннем послеоперационном периоде в этой группе были как локальные осложнения в зоне анастомоза, проявляющиеся в виде частичной несостоятельности анастомоза, анастомозита, так и общие осложнения в виде воспаления легких и плевритов, эмпиемы плевры и перитонита. В позднем периоде наблюдались рефлюкс-эзофагиты и стриктуры пищеводного анастомоза. В основной группе обследовано 159 пациентов с использованием разработанных операций и мер профилактики осложнений.

Для оценки уровня индивидуальной реактивности и резистентности исследовали афферентные механизмы иммунного ответа, характеризующие этапы процессинга чужеродных антигенов антирепрезентирующими клетками (фагоцитоз) и эфферентное звено иммунного ответа: В-лимфоидная пролиферация и антителообразование, формирование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и пептидов средней молекулярной массы (ПСММ).

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по поглощению и элиминации микробных тел. Для определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) А, М, G использовали стандартный набор моноспецифических антисывороток к Ig каждого класса и контрольную сыворотку с известным содержанием Ig. Концентрацию пептидов средней

молекулярной массы исследовали спектрофотометрически (длина волны $\lambda = 254$ нм) после обработки сыворотки 10 % раствором ТХУ и осаждения белков при 3 000 об. мин. Определение содержания аутоиммунных антител (лимфоцитотоксический тест) проводили методом Тerasaki в модификации. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов определяли методом селективной преципитации комплексов антиген – антитело в полиэтиленгликоле с последующим фотометрическим определением плотности преципитата. Содержание эндотелина-1 в плазме определяли с помощью тест-набора Peninsula Laboratories, Inc. Метод определения концентрации холестерина на липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Прямой колориметрический энзиматический метод в 2 этапа: на первом этапе из сыворотки ферментативно удаляются липопротеины низкой плотности, после чего на втором этапе ферментативно окрашивается и фотометрически определяется оставшийся в растворе холестерин липопротеинов высокой плотности на биохимическом анализаторе STATFAX 1904 PLUS при $\lambda = 492$ нм.

Результаты исследований и их обсуждение

В ГУ «Институт общей и неотложной хирургии» АМН Украины на протяжении многих лет оказывается лечебная помощь больным со злокачественными новообразованиями желудка, преимущественно с развитием острых жизнеугрожающих осложнений, таких как кровотечение, стеноз и перфорация. У 168 (40,2%) больных выполнены комбинированные гастрэктомии с лимфодиссекцией в объеме D2 (из них у 106 больных основной группы). Комбинированная гастрэктомия с резекцией поперечной ободочной кишки и ее брыжейки выполнена – у 36 (8,6%) больных, с резекцией печени – у 35 (8,3%) больных, резекцией поджелудочной железы в сочетании со спленэктомией и без нее – у 32 (7,6%) больных, спленэктомией – у 14 (3,3%), еще у 51 (12,2%) больного выполнены мультивисцеральные резекции.

Исследования показателей первичной резистентности в дооперационном периоде выявили нарушения процессов кислороднезависимого фагоцитоза, выражающиеся повышением фагоцитарного индекса, у всех больных. На 3-5 сутки в группе сравнения, с гнойно-воспалительными осложнениями, отмечено достоверное снижение фагоцитарного индекса и повышение фагоцитарного числа, при этом индекс завершенности снизился до значения $0,82 \pm 0,07$. В группах больных, у которых послеоперационный период протекал без осложнений, показатели активности фагоцитоза достоверно не изменялись. К 8-10 суткам после-

операційного періоду стан клітинної неспецифічної резистентності у різних групах хворих характеризувався наступним чином (табл. 1): фагоцитарне число, що відображає інтенсивність поглинання антигену, у хворих з гнійно-воспалювальними ускладненнями в групі порівняння залишалося підвищеним при зниженому індексі завершеності ($1,03 \pm 0,08$). У хворих групи порівняння, у яких післяопераційний період протікав без ускладнень, значення фагоцитарного числа нормалізувалося, однак індекс завершеності був недостатнім.

У основній групі хворих з ускладненнями в післяопераційному періоді на 8-10 днів значення фагоцитарного числа залишалося підвищеним при зниженому індексі завершеності фагоцитозу. В основній групі хворих без ускладнень в післяопераційному періоді спостерігали нормалізацію процесів ендоцитозу, що свідчить про фагоцитарне число (табл.1.).

В доопераційному періоді у всіх хворих досліджуваних груп відзначено порушення в гуморальному ланці імунітету, супроводжується підвищеним вмістом лімфотоксических аутоімунних антител, циркулюючих імунних комплексів при зниженій ЦИК константі, високій концентрації пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ).

В ранньому післяопераційному періоді (на 3-5 днів) у хворих групи порівняння, які мали в післяопераційному періоді гнійно-воспалювальні ускладнення, відзначали

достовірне підвищення ПСММ до значення ($0,559 \pm 0,04$) од. Е, що вказує на розвиток важкої токсемії у цій категорії пацієнтів. При цьому константа ЦИК знизилася до ($0,82 \pm 0,06$). В цій же групі хворих концентрація ЦИК на 8-10-і післяопераційні дні була максимальною і становила значення $235,0 \pm 24,0$ (табл. 2).

Проведені нами дослідження показали, що концентрація пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ) – маркера, що характеризує ступінь ендогенної інтоксикації, в сировотці крові пацієнтів досліджуваних груп достовірно відрізнялася в післяопераційному періоді. Максимальне підвищення цього показника спостерігали на 3-5 днів в групі порівняння, які мали ускладнення після операції. На 8-10 днів ступінь ендогенної інтоксикації в цій групі також була максимальною. В основній групі хворих, оперованих удосконаленими методами, вміст ПСММ на 8-10 днів знизився до ($0,287 \pm 0,03$) од. Е і був мінімальним порівняно з іншими досліджуваними групами.

Лімфотоксичність, що характеризує інтенсивність деструктивних процесів в тканині, перевищала референтні значення у всіх групах. В основній групі з ускладненнями цей показник значно перевищував контрольні значення і в середньому становив ($58,1 \pm 4,6$) %. Однак, на 8-10 післяопераційних днів, у хворих з неосложненим перебігом післяопераційного періоду, концентрація агресивних антител знизилася, і в середньому становила ($39,2 \pm 4,3$) %.

Таблиця 1.

Показатели фагоцитоза и содержания С-реактивного белка у обследованных групп пациентов на 8-10 сутки операции

Показатели, ед. измерения	Контрольная группа	Группа сравнения		Основная группа	
		Осложнения	Без осложнений	Осложнения	Без осложнений
Фагоцитарный индекс, %	73,1±9,0	64,5±3,0	78,2±8,1	66,6±9,2	84,1±7,9
Фагоцитарное число	3,6±0,1	4,3±0,4	3,75±0,3	4,6±0,3	3,7±0,3
Индекс завершенности фагоцитоза	1,1±0,08	1,03±0,08	1,01±0,1	0,96±0,09	1,08±0,2
С-реактивный белок	3,0±2,8	88,9±10,1	36,2±4,2	58,2±4,6	16,2±2,4

Таблиця 2.

Показатели гуморального иммунитета у больных раком желудка на 8-10 сутки после операции

Группы	Показатели гуморального иммунитета						
	ЛЦТ, %	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	ЦИК, ед.Е.	ЦИКк, усл.ед.	ПСММ, ед. Е.
Контрольная группа	31,2±2,8	2,5±0,3	0,9±0,1	11,6±3,4	88,9±9,0	1,3±0,1	0,244±0,01
Группа сравнения с осложнениями	55,8±6,2	4,8±0,36	1,9±0,09	12,3±2,2	235,0±24,0	0,72±0,06	0,459±0,04
Группа сравнения без осложнений	45,4±5,3	2,8±0,18	2,1±0,3	13,4±1,8	139,5±15,5	0,9±0,08	0,345±0,03
Основная группа с осложнениями	58,1±4,6	2,6±0,3	1,4±0,5	10,7±2,1	211,4±21,6	0,95±0,06	0,352±0,02
Основная группа без осложнений	39,2±4,3	2,1±0,1	1,2±0,2	12,6±2,6	114,1±10,3	1,08±0,1	0,287±0,03



Оценка гуморального звена выявила диагностически значимыми следующие показатели – двукратное повышение содержания ПСММ, константа ЦИК ниже значения 0,9 усл. ед., двукратное повышение концентрации IgA, свидетельствующие о развитии осложнений и являющиеся неблагоприятным прогнозом.

При исследовании липидных фракций сыворотки крови выявили различия в исходном содержании фракции холестерина. В связи с этим, были выделены две группы больных: первая – с исходно низким значением концентрации холестерина (менее 4,0ммоль/л) и вторая – с исходной концентрацией холестерина выше 4,0ммоль/л. Результаты исследования липидного обмена у больных раком желудка представлены в таблице 3.

При сопоставлении клинических данных выявлено, что группа больных со сниженными концентрациями общего холестерина [до (2,65±0,19) ммоль/л] и ЛПНП [до (0,7±0,1) ммоль/л] более тяжелая. Снижение концентрации общего холестерина может стать прогностическим маркером неблагоприятного исхода послеоперационного течения у онкологических больных с поражением органов ЖКТ.

Таким образом, в исследуемых группах выявлены достоверные отличия липидных фракций, характер которых коррелировал с исходом лечения.

В плазме крови больных изучали содержание эндотелина-1 до операции и в раннем послеоперационном периоде.

У всех обследованных больных до операции выявили повышенную концентрацию эндотелина-1 (в среднем около 16 нг/мл). В раннем послеоперационном периоде у больных группы сравнения, имеющих необратимые осложнения – некроз тканей и несостоятельность анастомозов, концентрация эндотелина-1 повысилась в среднем до (26,5±0,5) нг/мл, и к 10 суткам оставалась высокой. У больных основной группы с такими же осложнениями содержание ЭТ-1 соответствовало значению (17,6±0,4) нг/мл. В основной группе больных с благоприятным послеоперационным течением на 3-5 сутки концентрация ЭТ-1 снизилась почти вдвое, а к 10 суткам составила в среднем (7,0±0,2) нг/мл, приблизившись к референтным значениям (рис. 1).

Таким образом, нарушения микроциркуляции поврежденных тканей обусловлены повышением вазоконстрикции сосудов, индуциро-

Таблица 3

Липидные фракции сыворотки крови больных раком желудка

Группы	Показатели липидного обмена			
	Общий холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП ммоль/л
Контрольная группа	3,71 ± 0,18	1,24 ± 0,11	1,39 ± 0,19	2,89 ± 0,32
Группа сравнения с осложнениями	2,65 ± 0,13	1,2±0,15	0,8 ± 0,16	0,7±0,1
Группа сравнения без осложнений	3,0±0,19	1,4 ± 0,23	1,63 ± 0,22	1,07 ± 0,2
Основная группа с осложнениями	4,5±0,25	1,8±0,17	1,1 ±0,2	2,5 ±0,3
Основная группа без осложнений	5,3 ± 0,18*	2,6 ± 0,26*	1,36 ± 0,19	3,43 ± 0,31*

Примечание: * - отличия достоверны от контроля, p<0,05; ** - отличия достоверны в группах, p<0,05

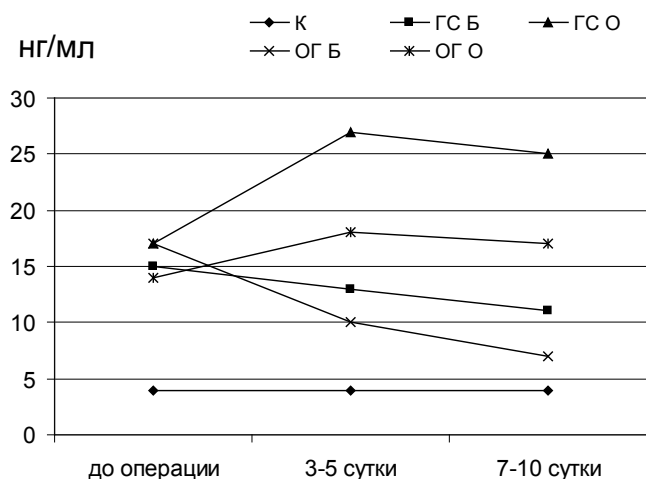


Рис. 1. Концентрация эндотелина-1 у больных различных групп: к – контрольная группа; ГС О – группа сравнения с осложнениями; ГС Б – группа сравнения без осложнений; ОГ О – основная группа с осложнениями; ОГ Б – основная группа без осложнений



ванной действием повышенной концентрации эндотелина-1. Динамика изменений метаболических показателей может иметь диагностическую и прогностическую значимость относительно риска развития послеоперационных осложнений у онкологических больных.

Всего послеоперационные осложнения возникли у 82 (19,6%) больных, послеоперационная летальность составила 7,2% (30 больных).

Выводы

1. Анализ результатов исследования позволил выявить маркеры риска развития осложнений у больных исследуемых групп: фагоцитарный индекс у больных с осложнениями был достоверно ниже чем в контрольной группе, а у больных без осложнений данный показатель не отличался или даже был выше контрольных значений.

2. Выявленные отличия в реакциях фагоцитоза у исследуемых групп больных, оперированных по поводу рака желудка, свидетельствуют о том, что в развитии послеоперационных осложнений определенная роль принадлежит

нарушениям процессов фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов периферической крови.

3. Лимфоцитотоксичность у больных с осложнениями была почти в 2 раза выше контроля, в то же время у больных без осложнений – достоверно ниже по сравнению с больными с осложнениями, хотя и выше контрольных значений.

4. Концентрация ПСММ – маркера, характеризующего степень эндогенной интоксикации, в сыворотке крови пациентов исследуемых групп достоверно отличалась в послеоперационном периоде и была выше в группах с гнойно-воспалительными осложнениями.

5. Повышение антител к эластину отмечено на фоне снижения некоторых липидных фракций – общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Наибольшее снижение (в 2 раза) фракции липидов наблюдали у тех больных, у которых в раннем послеоперационном периоде выявлены антитела к коллагену – у них развивалась несостоятельность швов в зоне анастомозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь В.Г. Комбинированное вмешательство по поводу местнораспространенного рака дистального отдела желудка / В.Г. Бондарь // Клінічна хірургія. – 2004. - № 1. - С. 24-26.
2. Бойко В.В. Лечение миастении с учетом иммунофизиологических фенотипов. / В.В. Бойко, Е.М. Климова, А.Н. Кудревич // – Харьков: Издательство Шейниной Е.В., 2008. – 424 с.
3. Гешелин С.А. Неотложная онкохирургия //К. – «Здоров'я». – 1988. – 200 с.
4. Диагностика и лечение распространенного рака желудка / М.С. Громов, Д.А. Александров, А.А. Кулаков [и др.] // Хирургия - 2003. – № 4. - С. 20-23.
5. Диагностическая значимость показателей иммунореактивности для прогноза несостоятельности анастомозов у больных с колоректальным раком / Е.М. Климова, И.В. Криворотко, Т.И. Кордон, Л.А. Дроздова // Харківська хірургічна школа – 2011. - №1 (46). – с. 15 – 20.
6. Острые желудочно-кишечные кровотечения опухолевой этиологии / А.П.Михайлов, А.М. Данилов, А.Н. Напалков [и др.] // Вестник хирургии. - № 4. - 2006.- С 79-81.
7. Радикальное хирургическое лечение рака желудка, осложненного профузным кровотечением / С.А. Поликарпов, А.Н. Лисицкий, Н.Н. Иров [и др.] // Хирургия – 2008. – № 7. - С. 24-26.
8. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения / М.И.Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов, А.Н. Абдихакимов, А.Н. Марчук // Практик. онкол. – 2001. - №3(7). – С. 18-24.
9. Хірургічні аспекти кардіоезофагеального раку, що гостро кровоточить / Фомін П.Д., Іванчов П.В., Заплавський О.В. // Харківська хірургічна школа – 2009. - №4.1. (36) - С. 303-305.



ІМУННО-
БІОХІМІЧНИЙ ПІДХІД
В ПРОГНОЗУВАННІ
ПЕРЕБІГУ ТА
ВИБОРУ ТАКТИКИ
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
УСКЛАДНЕНИЙ МІСЦЕВО-
РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ РАК
ШЛУНКУ

*V. V. Boyko, O. M. Klimova,
V. O. Lazirskiy*

Резюме. Робота базується на аналізі результатів оперативного лікування 418 хворих на ускладнений місцево-розповсюджений рак шлунку. Радикальні оперативні втручання були виконані у 168 (40,2%) хворих, у 250 (59,8%) - паліативні та симптоматичні операції. Післяопераційні ускладнення виникли у 82 хворих (19,6%), післяопераційна летальність склала 7,2% (30 хворих). Аналіз результатів імунно-біохімічних досліджень дозволив виявити маркери ризику розвитку ускладнень у хворих досліджуваних груп.

Ключові слова: *ускладнений місцево-розповсюджений рак шлунку, імунологічні порушення.*

IMMUNE-BIOCHEMICAL
APPROACH IN THE
PROGNOSIS OF THE
COURSE AND THE
CHOICE OF TREATMENT
TACTICS FOR PATIENTS
WITH COMPLICATIONS
OF LOCALLY ADVANCED
GASTRIC CANCER

*V. V. Boyko, E. M. Klimova,
V. A. Lasirskiy*

Summary. The study is based on results of operative treatment of 418 patients with complicated locally advanced gastric cancer. Radical surgery was performed in 168 (40.2%), in 250 (59.8%) – palliative and symptomatic operations. Postoperative complications were in 19.6% (82) patients) and postoperative mortality to 7.2% (30 patients). The analysis of the results of immuno-biochemical studies made it possible to identify risk markers of the complications in patients of the study groups.

Key words: *complicated locally advanced gastric cancer, immunological disorders.*