

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ СФИНКТЕРОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ ПО ДАННЫМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проф. В. В. Бойко, С. В. Мороз, д-р мед. наук В. Н. Лыхман

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева» НАМН Украины

Представлены результаты лечения 86 пациентов, перенесших сфинктеросохраняющие операции по поводу рака прямой кишки. У них было изучено состояние клеточного и гуморального иммунитета. Пациенты в зависимости от течения послеоперационного периода были разделены на две группы: первая (контрольная) — 49 пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода и вторая (основная) — 37 больных, у которых в срок до 14 суток после операции развилось воспалительное осложнение.

Ключевые слова: клеточный и гуморальный иммунитет, воспалительные инфильтраты, абсцессы брюшной полости.

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ УСКОДНЕНЬ ПІСЛЯ СФІНКТЕРОЗБЕРІГАЮЩИХ ОПЕРАЦІЙ ІЗ ПРИВОДУ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ ЗА ДАНИМИ ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проф. В. В. Бойко, С. В. Мороз, д-р мед. наук В. М. Лихман

Подано результати лікування 86 пацієнтів, які перенесли сфінктерозберігаючі операції з приводу раку прямої кишки. У них було вивчено стан клітинного та гуморального імунітету. Пацієнтів залежно від перебігу післяопераційного періоду було розподілено на дві групи: перша (контрольна) — 49 пацієнтів із неускладненим перебігом післяопераційного періоду і друга (основна) — 37 хворих, у яких у термін до 14 днів після операції розвинулося запальне ускладнення.

Ключові слова: клітинний і гуморальний імунітет, запальні інфільтрати, абсцеси черевної порожнини.

PREDICTING THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS AFTER SFINKTEROSOHHRANYAYUSCHIH SURGERY FOR CANCER OF THE RECTUM ACCORDING TO IMMUNOLOGICAL STUDIES

V. V. Boyko, S. V. Moroz, V. N. Lihman

Results of treatment of 86 patients who underwent surgery for sfinkterosohranyayuschie colon cancer, have been studied cellular and humoral immunity, which depending on the postoperative course were divided into two groups: the first (control) — 49 patients with uncomplicated postoperative period and the second (main) — 37 patients with up to 14-th day after surgery developed an inflammatory complication.

Keywords: cellular and humoral immunity, inflammatory infiltrates, abdominal abscesses.

В последние годы во всех экономически развитых странах мира, в том числе и в нашей стране, растет заболеваемость раком толстой кишки. Ежегодно в мире регистрируют более 600 тыс. вновь заболевших, а изученный контингент составляет более 3,5 млн человек [4, 5, 7].

В Украине рак толстой кишки занимает 3 место среди всех онкологических заболеваний. При этом частота рака прямой кишки (РПК) составляет 11,6 % среди мужчин и 9,2 % среди женщин на 100 тыс. взрослого населения [3].

Лечение колоректального рака комплексное, индивидуальное для каждого больного в зависимости от степени распространения опухоли, локализации новообразования, общего состояния и наличия осложнений опухолевого процесса. В традиционной схеме лечения колоректального рака

применяются следующие виды лечения: комбинированное и хирургическое, включающие в себя предоперационную дистанционную гамматерапию с последующей операцией. Факторами, оказывающими неблагоприятное влияние на течение послеоперационного периода, являются различной степени выраженности метаболические и иммунологические нарушения, обусловленные как значительной степенью распространения опухолевого процесса, так и различными его осложнениями, — наиболее частые из которых обтурационная кишечная непроходимость и перифокальное воспаление [9].

Частота подобных осложнений колеблется от 28 до 56 % [1, 5]. Само хирургическое вмешательство является достаточно мощным стрессорным воздействием на организм больного, влияя на показатели гуморального и клеточного иммунитета

и, естественно, на частоту послеоперационных осложнений воспалительной природы, ухудшая непосредственные результаты лечения [2, 6]. Практически при всех хирургических вмешательствах страдают основные компоненты иммунитета: Т-лимфоциты, фагоцитарные клетки, содержание и соотношение антител, система цитокинов [10]. По мнению некоторых авторов, в первые сутки после операции уменьшается в крови содержание общего числа Т-лимфоцитов (CD3+), отмечается, что соотношение CD3+ CD4+ и CD3+ CD8+ субпопуляций Т-клеток чаще всего не изменяется [1, 3, 7]. При этом в ряде случаев при операциях у онкологических больных наблюдалось, напротив, увеличение числа Т-лимфоцитов [4]. Одним из проявлений гнойно-воспалительных осложнений после оперативных вмешательств по поводу РПК является формирование отграниченных воспалительных очагов — инфильтратов с последующим нагноением, формированием интраабдоминальных абсцессов, причем в последние годы, несмотря на использование огромного арсенала методов диагностики и лечения, не наблюдается тенденции к уменьшению их количества [2, 4]. Большой удельный вес среди инфильтратов брюшной полости приходится на энтерогенные инфильтраты. Любой воспалительный очаг в брюшной полости в той или иной степени может являться основополагающим фактором в формировании воспалительного конгломерата с последующей редукцией или его абсцедированием [7]. Без сомнения, не купированный в силу тех или иных причин воспалительный процесс в брюшной полости в раннем послеоперационном периоде может приводить к слипчивому процессу, формируя элементы спаечной непроходимости [5]. Как правило, адгезивные процессы как проявления отграниченного местного перитонита могут способствовать формированию частичной кишечной непроходимости, парезу, усугубляя тяжесть клинических проявлений. Не вызывает сомнения факт причастности иммунных механизмов к глубинной сущности различных по своей природе экзогенных и эндогенных заболеваний. Традиционно неблагоприятное течение гнойно-воспалительного процесса связывается с наличием у пациентов различных состояний, приводящих к общему и местному снижению уровня факторов естественной противомикробной резистентности [4, 7]. Исследование ее динамики у пациентов с РПК, при риске возникновения гнойно-воспалительных осложнений заболеваний органов брюшной полости может позволить прогнозировать их развитие на этапе воспалительного инфильтрата и своевременно выполнить необходимый комплекс профилактических мероприятий, предотвращающий абсцедирование [10].

До настоящего времени не определено место современных иммуномодуляторов в комплексе лечебных мероприятий при гнойно-воспалительных осложнениях [3, 8, 9].

Цель работы — улучшение результатов лечения пациентов, перенесших сфинктеросохраняющие операции по поводу РПК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 86 пациентов, перенесших сфинктеросохраняющие операции по поводу РПК, оперированных в клинике ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины». Изучено состояние клеточного и гуморального иммунитета. В зависимости от течения послеоперационного периода пациенты были разделены на две группы:

- первая (контрольная) — 49 пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода;
- вторая (основная) — 37 больных, у которых в срок до 14 сут после операции развилось воспалительное осложнение.

К сфинктеросохраняющим операциям мы относили: переднюю резекцию прямой кишки, брюшно-анальную резекцию прямой кишки с колостомой, брюшно-анальную резекцию прямой кишки с низведением и формированием колоанального анастомоза, операцию Гартмана (табл. 1).

С целью оценки распространенности опухолевого процесса больные были распределены по стадиям заболевания и в соответствии с классификацией по системе TNM.

Среди оперированных больных наибольший удельный вес составили пациенты с III стадией заболевания (60,7 % во II группе и 40,5 % в I группе)

Таблица 1

Виды сфинктеросохраняющих операций, выполненных в исследуемых группах (n = 86)

Вид операции	Вторая группа (n = 37)		Первая группа (n = 49)		Всего
	Абс.	%	Абс.	%	
Передняя резекция прямой кишки	17	45,9	19	38,8	36 (41,9)
Операция Гартмана	6	16,2	13	26,5	19 (22,1)
Брюшно-анальная резекция прямой кишки с колостомой	9	24,3	13	26,5	22 (25,6)
Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением	5	13,5	4	8,2	9 (10,4)

и со II стадией заболевания (27,8 и 39,4 % соответственно). Пациенты с IV стадией заболевания составили 13,4 и 6,2 %, соответственно по группам.

Метастазы в регионарные лимфатические узлы наблюдались: во II группе в 57,1 % случаев, в I группе — в 34,5 %. Отдаленные метастазы были диагностированы: в основной группе в 4,4 % наблюдений, в контрольной группе — в 2,4 % случаев.

В обеих группах первое исследование иммунограммы проводилось сразу после операции, повторный анализ выполнялся на 7 сут послеоперационного периода. Основной акцент при оценке иммунологического статуса был сделан на изучение основных, наиболее информативных показателей клеточного и гуморального иммунитета. Определяли число Т-общих, Т-активных и В-лимфоцитов, концентрацию основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), уровень провоспалительных цитокинов. Содержание Т-общих и Т-активных лимфоцитов определяли методом розеткообразования. Содержание основных классов иммуноглобулинов в сыворотке оценивали методом радиальной иммунодиффузии.

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) осуществляли методом преципитации с 3,5 и 7 % полиэтиленгликолем. Всем больным во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде проводилась плановая антибактериальная терапия по принятым методикам, инфузионно-трансфузионная терапия, вводились антикоагулянтные и обезболивающие препараты.

Статистической обработкой материала предусмотрено получение комбинационных таблиц, диаграмм, графиков и аналитических показателей: структуры (р), средних величин (М) и стандартных отклонений. В ходе анализа использовались три уровня значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ — достоверность различий 95, 99 и 99,9 %, соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что как в первой, так и во второй группах в первые сутки после операции, независимо от ее объема, практически все показатели специфической защиты у больных не отличались от аналогичных показателей у здоровых пациентов. Содержание Т-лимфоцитов, лейкоцитов и В-лимфоцитов было снижено в обеих группах.

К 7 дню после операции у пациентов I группы снижалось общее количество лейкоцитов. Относительное и абсолютное число лимфоцитов значимым изменениям не подвергалось. В то же время отмечалось увеличение количества Т-общих и снижение Т-активных лимфоцитов. Следует отметить, что у больных первой группы после традиционной терапии большинство изучаемых показателей находились в пределах физиологической нормы, хотя и были подвержены определенным колебаниям. Исключение составляет лишь число Т-лимфоцитов и Т-активных лимфоцитов, уровень которых оказался ниже нормы. То есть у больных с неосложненным послеоперационным периодом к 7 дню имела явная тенденция к восстановлению показателей клеточного иммунитета, которые приближались к нормальным значениям. Что касается иммуноглобулинов, то содержание их в обеих сериях исследований оставалось в пределах нормы и каким-либо значимым колебаниям не подвергалось. Не изменялась у обследованных больных и величина процентного содержания ЦИК.

Во II группе больных при первом исследовании выявлялось снижение числа Т-общих и T_a -лимфоцитов, при увеличении количества лейкоцитов и В-лимфоцитов ($p < 0,05$), остальные показатели клеточного иммунитета практически не отличались от нормы. Явное уменьшение числа Т-активных лимфоцитов наблюдалось и по сравнению с показателем I группы ($p < 0,05$). К 7 дню послеоперационного периода в этой группе больных происходило значительное

Таблица 2

Показатели клеточного и гуморального иммунитета в исследуемых группах

Показатели иммунитета	Норма	Первая группа (n = 49)		Вторая группа (n = 37)	
		1 сут	7 сут	1 сут	7 сут
Лейкоциты 10^9 /л	$6,8 \pm 1,8$	$*9,6 \pm 0,6$	$**7,1 \pm 0,6$	$*11,7 \pm 0,73$	$***13,4 \pm 1,25$
Лимфоциты %	$28 \pm 2,9$	$24 \pm 3,7$	$29 \pm 2,4$	29 ± 3	26 ± 3
Лимфоциты 10^9 /л	$1,9 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,36$	$2,03 \pm 0,22$	$2,6 \pm 0,38$	$1,7 \pm 0,19$
Т-лимфоциты 10^9 /л	$1,3 \pm 0,1$	$*0,78 \pm 0,04$	$***0,92 \pm 0,05$	$*0,81 \pm 0,04$	$** ***0,56 \pm 0,06$
T_a -лимфоциты 10^9 /л	$0,59 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,05$	$* **0,47 \pm 0,06$	$0,42 \pm 0,06$	$0,33 \pm 0,05$
В-лимфоциты 10^9 /л	$0,32 \pm 0,03$	$*0,45 \pm 0,05$	$*0,5 \pm 0,06$	$*0,47 \pm 0,04$	$** ***0,31 \pm 0,03$
ЦИК %	$93 \pm 2,5$	$91,2 \pm 3,6$	$91,2 \pm 5,8$	$95,4 \pm 6,2$	$93,4 \pm 3,6$
IgM г/л	$1,21 \pm 0,16$	$1,17 \pm 0,16$	$1,27 \pm 0,23$	$1,19 \pm 0,2$	$1,57 \pm 0,3$
IgG г/л	$11,4 \pm 1,8$	$10,9 \pm 1,8$	$10,6 \pm 2,1$	$9,8 \pm 1,1$	$10,2 \pm 2,0$
IgA г/л	$1,94 \pm 0,08$	$1,91 \pm 0,44$	$1,89 \pm 0,51$	$1,92 \pm 0,2$	$2,02 \pm 0,4$

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с нормальным показателем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с результатом предыдущего исследования; *** — $p < 0,05$ показателя во II группе по сравнению с I группой.

увеличение в крови числа лейкоцитов. При этом не наступало существенных изменений абсолютного и относительного количества лимфоцитов.

Наибольшие изменения претерпевало содержание Т-общих и Т-активных лимфоцитов, число которых оказалось не только ниже нормы, но и снизилось по отношению к первому исследованию. Кроме того, в периферической крови у обследованных больных отмечалось восстановление до нормы количества В-лимфоцитов ($p < 0,05$). Содержание иммуноглобулинов, процент ЦИК у больных в этой группе каким-либо существенным колебаниям не подвергались и в большинстве случаев находились в пределах нормы.

Вместе с тем, во второй серии исследований проявилась тенденция к возрастанию уровня IgM ($p < 0,05$ по сравнению со всеми аналогичными показателями). Полученные данные интерпретировали следующим образом: у больных первой группы после операции на фоне проводимой терапии происходила стимуляция специфической защиты, выражавшаяся в тенденции к возвращению изучаемых показателей клеточного и гуморального иммунитета к норме. Во второй группе больных отмечалось прогрессивное снижение показателей клеточного иммунитета с одновременным нарастанием лейкоцитоза по сравнению с соответствующими тестами в I группе. Следует обратить внимание на тот факт, что во II группе пациентов уже при первом исследовании отмечалось уменьшение Т-лимфоцитов и тенденция к снижению числа Т-активных лимфоцитов. Совокупность этих признаков явилась предвестником развития воспалительных инфильтратов брюшной полости,

подтвержденных данными дополнительного обследования пациентов. Во II группе пациентов были оценены показатели иммунограммы на 10 сут после повторной операции. Несмотря на благоприятные результаты лечения, восстановление показателей клеточного и гуморального иммунитета у таких больных, на фоне проводимой терапии, не наступало. При нормализации уровня лейкоцитов, количество Т-общих и Т-активных лимфоцитов оставалось примерно в 2 раза ниже нормы. В то же время у этих больных наблюдалась тенденция к увеличению всех классов иммуноглобулинов, особенно Ig M ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Анализ полученных данных позволил сделать вывод, что степень иммунодепрессии была более выраженной у больных с распространенным опухолевым процессом, что оказывало непосредственное влияние на частоту и характер послеоперационных инфекционных осложнений.

Использование методов традиционного лечения, особенно антибактериальных препаратов, приводит к формированию у всех больных с гнойно-воспалительными осложнениями вторичного иммунодефицита. Это указывает на обоснованность включения в комплекс лечебных мероприятий у пациентов, перенесших сфинктеросохраняющие операции по поводу РПК, иммуномодулирующих препаратов, учитывая риск развития воспалительных инфильтратов брюшной полости, что позволит в перспективе предотвратить формирование абсцессов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Винницкий Л. И. Галавит в лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных / Л. И. Винницкий, К. А. Бунатян, Е. В. Инвиева // IX Росс. национ. конгресс «Человек и лекарство»: тез. докл. — М., 2002. — С. 84.
2. Гришина Т. И. Клиническое значение нарушения иммунитета при хирургических вмешательствах / Т. И. Гришина // Андрология и генитальная хирургия. — 2000. — № 2. — С. 35–38.
3. Галактионов В. Г. Иммунитет к опухолям / В. Г. Галактионов // Иммунология. — М.: Изд-во Москов. гос. ун-та, 1998. — 348 с.
4. Добрица В. П. Современные иммуномодуляторы для практического применения / В. П. Добрица, Н. М. Ботерашвили, Е. В. Добрица. — СПб: Политехника, 2001. — 200 с.
5. Трапезников Н. Н. Онкология / Н. Н. Трапезников, А. А. Шайн. — М.: Медицина, 1992. — 400 с.
6. Хаитов Р. М. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Анналы хирург. гепатологии. — 1990. — Т. 3. — № 2. — С. 100–110.
7. Черенков В. Г. Клиническая онкология / В. Г. Черенков // М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. — 384 с.
8. Якубовская Р. И. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза и опухолевой прогрессии как основа для разработки новых методов терапии злокачественных новообразований / Р. И. Якубовская // Росс. онколог. журнал. — 2000. — № 6. — С. 42.
9. Ярилин А. А. Патология иммунной системы / А. А. Ярилин // Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.