

**ДИНАМИКА УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ
КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ**

Безмозгин Б.Г., Бабков О.В., Суров Д.А., Захаренко А.А., Шляпников С.А.,

Савелло В.Е., Тен О.А., Трушин А.А., Батыршин И.М.

Клиника колопроктологии (руководитель – к.м.н. Д.А. Суров)

ГБУ СПб НИИ им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.3.

Отделение онкологии клиники факультетской хирургии

(заведующий – д.м.н. А.А. Захаренко)

ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8

Безмозгин Борис Геннадьевич 8 (921) 366 63 22: e-mail: bezkard@mail.ru.

Резюме. Хирургическое лечение гнойно-септических осложнений колоректального рака (КРР) является одной из наиболее актуальных проблем современной экстренной хирургии, что обусловлено в первую очередь высокой послеоперационной летальностью. Ключевым синдромом, во многом определяющим динамику течения заболевания у данной категории больных, является синдром эндогенной интоксикации. Он представляет собой полиэтиологический и полипатогенетический синдром, характеризующийся накоплением в биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций – избытка продуктов нормального или извращенного обмена веществ или медиаторов клеточного реагирования. Наличие и выраженность синдрома эндогенной интоксикации обуславливает целесообразность применения дополнительных методов лечения, использование которых позволяет в кратчайшие сроки купировать его проявления. В настоящем исследовании был применен метод VAC – терапии и продемонстрировано, что применение данной методики в комплексном лечении распространенного перитонита у больных КРР способствует более быстрому купированию явлений эндотоксикоза.

Ключевые слова: перитонит, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, лейкоцитарный индекс интоксикации, VAC-терапия, колоректальный рак.

DYNEMICS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN COLORECTAL CANCER PATIENTS, COMPLICATED BY PERITONITIS

Bezmozgin B.G., Zacharenko A.A., Surov D.A., Babkov O.V.

Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Surgical treatment of septic complications of colorectal cancer (CRC) is one of the most urgent problems of modern emergency surgery that is primarily due to high postoperative mortality. Key syndrome, largely determines the dynamics of the disease in these patients is endogenous intoxication syndrome. It represents syndrome characterized accumulation in biological fluids endogenous toxic substances - normal or excess products perverted metabolism or cellular response mediators. The presence and severity of endogenous intoxication causes the usefulness of complementary therapies, the use of which allows you to quickly arrest the manifestations of the syndrome. In this study, we used the method VAC - therapy and demonstrated that the use of this technique in the complex treatment of diffuse peritonitis in patients with CRC promotes more rapid relief of phenomena endotoxemia.

Key words: endogenous intoxication, medium-weight molecules, leukocyte index of intoxication, VAC-therapy, colorectal cancer, peritonitis.

Введение. Основным и наиболее эффективным методом лечения больных осложненным КРР в настоящее время является хирургическое вмешательство. Однако послеоперационная летальность и частота послеоперационных осложнений остаются достаточно высокими. При этом у 27,0 % пациентов, оперируемых по неотложным показаниям, диагностируется распространенный перитонит вследствие перфорации злокачественной опухоли толстой кишки. Послеоперационная летальность у данной категории больных достигает 57,0-70,0%, а число осложнений составляет не менее 70,0% [1]. При этом гнойно - септические осложнения КРР, по сути, являются одним из факторов, оказывающих более значимое негативное влияние на ближайший прогноз, чем скорость прогрессирования онкологического процесса. [2].

Наиболее тяжелую группу пациентов составляют больные КРР, осложненным абдоминальным сепсисом, который по данным литературы развивается у 15,4-25,0% пациентов. Необходимо отметить, что частота развития тяжелого сепсиса и септического шока достигает 13,9% случаев, а летальность в данной группе пациентов составляет от 50,0 до 100,0% [3]. В ряде исследований, посвященных поиску путей улучшения непосредственных результатов

хирургического лечения данной категории больных, была показана высокая эффективность тактики этапных санаций брюшной полости. В качестве одного из способов решения проблемы временного закрытия передней брюшной стенки используется VAC-система (Vacuum Assistant Closure). Суть данной методики заключается в формировании отрицательного давления в брюшной полости с последующей непрерывной элиминацией инфицированного экссудата, который является ключевым источником эндогенной интоксикации [4].

С точки зрения патогенеза эндогенная интоксикация является полиэтиологическим и полипатогенитическим синдромом, характеризующимся накоплением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций – избытка продуктов нормального, либо извращенного обмена веществ или медиаторов клеточного реагирования [5].

В данном исследовании для оценки уровня эндогенной интоксикации, ввиду своей доступности и простоты измерения, были выбраны 3 маркера: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), молекулы средней массы (МСМ) и эффективная концентрация альбумина (ЭКА).

Материалы и методы исследования. В исследование включены больные колоректальным раком, осложненным распространенным перитонитом, проходившие лечение в 2004-2013 гг. в ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе». Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 54 больных КРР, осложненным распространенным перитонитом, за период с 2004 по 2008 гг. С 2009 года в ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе» разработана и активно применяется тактика этапных санаций брюшной полости с использованием VAC-системы. С 2009 по 2013 гг. проведен проспективный анализ результатов лечения 52 больных КРР, осложненным распространенным перитонитом с использованием разработанного лечебно-диагностического алгоритма. В исследование включены больные, у которых индекс брюшной полости (ИБП) на момент первичного оперативного вмешательства составлял 13 и более баллов. ИБП представляет собой интегральный динамически изменяющийся критерий интраоперационной оценки характера поражения органов брюшной полости при перитоните. Данный показатель позволяет оптимизировать выбор лечебной тактики у конкретного больного: релапаротомия «по требованию» (ИБП < 13 баллов) или этапные санации с формированием лапаростомы (ИБП ≥ 13) [6]. В исследование не включались пациенты с признаками септического шока ввиду необходимости применения иной хирургической тактики лечения.

Таким образом, в основную группу вошли 52 пациента, в контрольную - 54. Средний возраст больных основной группы составил $78,5 \pm 5,0$ лет, контрольной - $77,4 \pm 4,5$ (таблица 1).

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Пол и возраст		Контрольная группа (n=54)	Основная группа (n=52)
Пол	мужской	20 (37,0%)	19 (36,5%)
	женский	34 (63,0%)	33 (63,5%)
Возраст		$77,4 \pm 4,5$	$78,5 \pm 5,0$

Статистически значимых различий между группами выявлено не было. В контрольной и основной группах преобладали больные с III стадией заболевания (46,3 % и 46,2% соответственно). Примерно у четверти пациентов в обеих группах диагностирована IV стадия заболевания (таблица 2).

Таблица 2

Распределение больных по стадиям TNM*

Стадия заболевания	Контрольная группа	Основная группа
II стадия (T N M) 3-4 0 0	10 (18,5%)	10 (19,2%)
III стадия (T N M) 1-4 1-2 0	25 (46,3%)	24 (46,2%)
IV стадия (T N M) 1-4 0-2 1	19 (35,2%)	18 (34,6%)
Итого	54 (100%)	52(100%)

*TNM – Classification of malignant tumours, 7th edition

Что касается локализации опухоли, то стоит отметить преобладание рака сигмовидной кишки у пациентов обеих групп (таблица 3).

Таблица 3

Локализация опухоли

Локализация опухоли	Контрольная группа	Основная группа
Слепая кишка	4 (7,4%)	5 (9,6%)
Восходящая ободочная кишка	2 (3,7%)	1 (1,9%)
Печёночный изгиб ободочной кишки	2 (3,7%)	3 (5,9%)
Поперечная ободочная кишка	1 (1,9%)	1 (1,9%)
Селезеночный изгиб ободочной кишки	3 (5,5%)	2 (3,8%)
Нисходящая ободочная кишка	8 (14,8%)	6 (11,5%)
Сигмовидная кишка	22 (40,8%)	21 (40,4%)
Ректосигмоидный отдел толстой кишки	8 (14,8%)	9 (17,3%)
Прямая кишка	4 (7,4%)	4 (7,7%)
Итого	54 (100%)	52 (100%)

Хирургическая тактика лечения больных обеих групп включала следующие основные компоненты: интенсивная терапия в условиях отделения реанимации, оперативное вмешательство с санацией очага инфекции, декомпрессия желудочно-кишечного тракта. При этом принципиальным различием между обеими группами являлся способ окончания оперативного вмешательства: в контрольной группе выполняли ушивание передней брюшной стенки, а в основной формировали лапаростому методом VAC. Через 48-72 часа осуществляли этапную санацию брюшной полости. В случаях отсутствия прогрессирования перитонита (ИБП<10) операцию заканчивали ушиванием брюшной полости.

Всем больным обеих групп на 1, 3, 5, 7 и 10 сутки проводилось измерение уровня ЛИИ, МСМ и ЭКА.

ЛИИ рассчитывали по формуле В.К. Островского:

$$\text{ЛИИ} = \frac{\text{ПК} + \text{М} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С}}{\text{Л} + \text{М} + \text{Э} + \text{Б}}$$

Где: ПК – плазматические клетки, М – миелоциты, Ю – юные, П – палочкоядерные, С – сегментоядерные, Л – лимфоциты, М – моноциты, Э – эозинофилы, Б – базофилы.

Для измерения уровня молекул средней массы использован метод

определения МСМ по Н.Г. Габриелян [7]. Суть его заключается в регистрации спектрограммы плазмы крови в монохроматическом световом потоке с длиной волны 254 и 280 нм. Плазма крови получалась путём центрифугирования при 3000 об./мин. в течение 30 мин. После центрифугирования она отбиралась, и производилось осаждение крупномолекулярных белков 10% раствором трихлоруксусной кислоты в соотношении 2:1. В последующем выполнялось спектрофотометрия водного раствора плазмы при указанных выше длинах волн. Измерения проводились на спектрофотометре СФ-25.

Эффективную концентрацию альбумина (ЭКА) определяли с помощью наборов реактивов «ЗОНД-Альбумин» по стандартной методике, прилагаемой к наборам, на анализаторе АКЛ-01 с соответствующими калибраторами.

Результаты и их обсуждения. Уровень ЛИИ в 1 сутки послеоперационного периода был существенно повышен у больных обеих групп (контрольная группа $8,3 \pm 1,1$ у. е., основная группа $9,21 \pm 1,4$ у. е.), что свидетельствует о наличии у пациентов обеих групп выраженной эндогенной интоксикации вследствие распространенного перитонита и распада злокачественной опухоли.

На 3 сутки послеоперационного периода у больных обеих групп происходило снижение ЛИИ. При этом у пациентов основной группы показатели ЛИИ были достоверно меньше (основная группа $4,53 \pm 0,5$ усл. ед., контрольная $5,75 \pm 0,6$ усл. ед. $p < 0,05$), что, по-видимому, связано с положительным эффектом VАС - терапии. На 5 сутки послеоперационного периода у больных основной группы наблюдалось снижение ЛИИ до $4,24 \pm 0,6$ усл. ед., а у пациентов контрольной группы статистически незначимое его повышение до $6,22 \pm 0,7$ усл. ед. Различия исследуемых показателей в данный период наблюдения оказались статистически достоверны ($p < 0,05$). К 7 суткам послеоперационного периода отмечено снижение ЛИИ до $3,5 \pm 0,4$ усл. ед. в основной группе и $5,84 \pm 0,9$ усл. ед. в контрольной ($p < 0,05$). На 10 сутки послеоперационного периода в обеих группах ЛИИ был в пределах нормы ($1,3 \pm 0,4$ у. е. в основной группе и $1,8 \pm 0,5$ у. е. в контрольной). Различия между группами не достоверны ($p > 0,05$). Динамика изменений лейкоцитарного индекса интоксикации в группах сравнения представлена на рис 1.

Рис. 1. Динамика изменений уровня ЛИИ.

Содержание в крови МСМ в 1 сутки послеоперационного периода у больных обеих групп было повышенным и составляло в контрольной группе 0,814

$\pm 0,026$ усл. ед. ($\lambda=280$ нм) и $0,756 \pm 0,029$ усл. ед. ($\lambda=254$ нм), что не имело статистически достоверного различия с основной группой ($0,774 \pm 0,052$ усл. ед. и $0,690 \pm 0,071$ усл. ед. соответственно, $p > 0,05$). Это, безусловно, свидетельствует о выраженной интоксикации вследствие распространенного перитонита. На 3 сутки в обеих группах отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня МСМ (контрольная - $0,717 \pm 0,022 / 0,664 \pm 0,018$ усл. ед.; основная - $0,594 \pm 0,025 / 0,479 \pm 0,035$ усл. ед.). Различия между группами как при $\lambda=280$ нм, так и при $\lambda=254$ являются статистически достоверными ($p < 0,05$), что отражает детоксикационный эффект VAC-терапии, заключающийся в эффективной элиминации патологического экссудата из брюшной полости. На 5 сутки послеоперационного периода содержание в крови МСМ, регистрируемое на обеих длинах световой волны, в основной группе продолжало снижаться и составляло $0,531 \pm 0,025 / 0,40 \pm 0,031$ усл. ед., в то время как в контрольной группе, несмотря на положительную динамику, оно существенно превышало нормальные показатели и составляло $0,638 \pm 0,022 / 0,557 \pm 0,014$ усл. ед. ($p < 0,05$).

Через 7 суток после операции содержание в крови МСМ у больных контрольной и основной групп постепенно снижалось, оставаясь при этом выше нормы ($0,551 \pm 0,021 / 0,470 \pm 0,014$ усл. ед. в контрольной группе, $0,487 \pm 0,032 / 0,354 \pm 0,023$ усл. ед. в основной), $p < 0,05$.

Исследования, проведенные на 10 сутки послеоперационного периода, статистических различий в группах не выявили. В основной группе показатели МСМ сохранялись в нормальном диапазоне и составляли $0,264 \pm 0,043 / 0,243 \pm 0,041$ усл. ед.. В контрольной группе показатели МСМ не превышали норму ($0,258 \pm 0,045$ усл. ед. / $0,23 \pm 0,022$ усл. ед.). Динамика изменений содержания в крови МСМ отражена на рис. 2 и 3.

Рис. 2. Динамика изменений уровня МСМ (длина волны $\lambda=280$ нм).

Рис. 3. Динамика изменений уровня МСМ (длина волны $\lambda=254$ нм).

При определении динамики ЭКА на 1 сутки после операции у пациентов основной и контрольной групп выявлены низкие показатели: $13,9 \pm 1,3$ г/л в основной группе и $12,5 \pm 1,2$ г/л в контрольной ($p > 0,05$). Снижение показателей ЭКА у пациентов с распространенным перитонитом свидетельствует о выраженной интоксикации и истощении дезинтоксикационной функции альбуминовой фракции белков крови. На 3 сутки отмечен рост показателей ЭКА у пациентов обеих групп,

однако, в основной группе значения ЭКА оказались существенно выше, чем в контрольной ($20,2 \pm 0,9$ против $13,9 \pm 1,2$ соответственно), что так же можно объяснить положительным эффектом VAC-терапии. На 5 и 7 сутки отмечено дальнейшее увеличение показателей ЭКА у пациентов обеих групп. На 10 сутки в основной группе показатели ЭКА достигли нижней границы нормы ($34,1 \pm 1,4$ г/л). У пациентов контрольной группы к этому времени нормализации ЭКА не произошло ($29,8 \pm 1,3$ г/л), что свидетельствует о более выраженном интоксикационном синдроме у больных данной группы. На 12 сутки ЭКА была в пределах нормы у пациентов обеих групп ($36,4 \pm 1,5$ г/л в основной группе и $35,2 \pm 1,3$ в контрольной). Различия статистически не достоверны ($p > 0,05$). Анализируя вышеизложенное, можно сделать вывод о наличии в эти сроки послеоперационного периода у больных контрольной группы более выраженной эндогенной интоксикации по сравнению с пациентами основной группы, в которой нормализация ЭКА происходила значительно раньше (рис. 4).

Рис. 4. Динамика изменений уровня ЭКА.

Выводы:

1. У больных колоректальным раком, осложненным распространенным перитонитом, в послеоперационном периоде имеет место выраженная эндогенная интоксикация.
2. Хирургическая тактика этапных санаций брюшной полости с использованием VAC-терапии обеспечивает более быстрое купирование эндогенной интоксикации. Детоксикационный эффект VAC – терапии обусловлен в первую очередь эффективной элиминации инфицированного экссудата из брюшной полости.
3. Ушивание раны передней брюшной стенки и традиционное пассивное дренирование брюшной полости создает предпосылки для задержки патологического экссудата и, как следствие, длительно сохраняющейся эндогенной интоксикации у больных КРР, осложненным распространенным перитонитом.

Литература.

1. Зубрицкий В.Ф., Киселевский М.В., Минский Р.В.. Анализ результатов хирургического лечения больных колоректальным раком, осложненным перфорацией опухоли // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Достижения и перспективы лечения и реабилитации в колопроктологии».- СПб.,2007.- 168с.- С.160.
2. Яицкий, Н.А. Современные проблемы лечения рака прямой кишки Ч. 1 / Н.А.

- Яицкий, И.А. Нечай // Вест. хирургии. – 2002. – Т.161, №1. – С. 115– 119.
3. Результаты хирургического лечения больных колоректальным раком, осложненным перфорацией опухоли / В.Ф. Зубрицкий, М.Д. Ханевич, М.А. Шашолин и др.. Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ (14-16 мая 2008 г.) - Ташкент, 2008. – 295с.
 4. Stone P. A., Hass S. M., Flaherty S. K., DeLuca J. A., Lucente F. C., Kusminsky R. E.. Vacuum-assisted fascial closure for patients with abdominal trauma. Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care. 2004; 57:1082-1086
 5. Матвеев, С.Б. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме / С.Б. Матвеев, Е.В. Клычникова, С.В. Смирнов // Клин. лаб. диагностика – №10. – 2003. – С. 3 – 6.
 6. Перитонит: Практическое руководство / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, М. И. Филимонова — М.: Литтерра, 2006. —208 с. — (Серия «Практические руководства»).
 7. Габриэлян, Н.И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. рекомендации / Н.И. Габриэлян, Э.Р. Левицкий, А.А. Дмитриев и др. – М.: Б. И., 1985. – 18 с.