

## ОЦЕНКА УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Беляев А.М., Луфт В.М., Бабков О.В., Захаренко А.А., Суров Д.А., Алексеев В.В.,  
Кондрацов С.А., Рудаков Д.А., Иваницкий С.А., Лапицкий А.В.

*Клиника неотложной онкологии (руководитель – проф. А.М. Беляев)*

*ГУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.3.*

*Бабков Олег Владимирович 8 (911) 281 31 97: e-mail: oleg.babckov@yandex.ru.*

**Резюме.** В современной хирургии колоректального рака (КРР) наблюдается большое количество инфекционно-воспалительных осложнений и высокая летальность в послеоперационном периоде. Такая ситуация объясняется развитием, а затем и прогрессированием у данной группы больных в послеоперационном периоде синдрома эндогенной интоксикации. Это полиэтиологический и полипатогенетический синдром характеризующийся накоплением в биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций – избытка продуктов нормального или извращенного обмена веществ или клеточного реагирования. Наличие синдрома эндогенной интоксикации у данной категории пациентов создают предпосылки для применения дополнительных методов лечения в послеоперационном периоде, при использовании которых будет наблюдаться купирование данного синдрома. В данном случае был применён метод ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки. В ходе исследования опытным путем было доказано, что применение данной методики в комплексном лечении опухолевой кишечной непроходимости способствует более быстрому купированию явлений эндотоксикоза.

**Ключевые слова:** эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, лейкоцитарный индекс интоксикации, энтеральная терапия, нутриционная поддержка, колоректальный рак, инфекционно-воспалительные осложнения, кишечная непроходимость.

## ASSESS THE LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN TUMOR INTESTINAL OBSTRUCTION

Belayev A.M., Luft, V.M., Babkov O.V., Zacharenko A.A., Surov D.A., Alekseev V.V.,  
Kondratsov S.A., Rudakov D.A., Ivanitskii S.A., Lapitskii A.V.

Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

**Abstract.** In modern colorectal cancer surgery a large number of inflammatory complications and high mortality in the postoperative period are observed. This situation is explained by the development and later progression of endogenous intoxication in this group of patients during the postoperative period. This is a polyetiological and polypathogenetic syndrome characterized by the accumulation of endogenous toxic substances - an excess of products of normal or perverted metabolism or cellular response - in body fluids. The presence of endogenous intoxication in these patients provides the prerequisites for the application of complementary therapies in the postoperative period, using which we will observe reduction of the syndrome. In this case, the method of early enteral therapy and nutritional support was used. The study empirically proved that the use of this technique for the malignant intestinal obstruction managing promotes a faster reduction of the endotoxemia effects.

**Key words:** endogenous intoxication, molecules of average weight, WBC intoxication index, enteric therapy, nutritional support, colorectal cancer, inflammatory complications, intestinal obstruction.

**Введение.** Основным и наиболее эффективным методом лечения колоректального рака по настоящее время является хирургическое вмешательство. Однако послеоперационная летальность и частота послеоперационных осложнений остаются достаточно высокими. По данным литературы летальность при данной патологии достигает 15 – 50% [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Частота послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений при выполнении операций на высоте острой кишечной непроходимости составляет 38 – 80% [1, 2, 7]. Последние годы показана высокая эффективность ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки хирургических больных в профилактике различных инфекционно-воспалительных осложнений и связанных с ними летальных исходов в послеоперационном периоде [8, 9, 10, 11, 12, 13].

Показателем тяжести протекающего процесса служит уровень эндогенной интоксикации [14, 15, 16].

Эндогенная интоксикация есть полиэтиологичный и полипатогенитический синдром, характеризующийся накоплением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций – избытка продуктов нормального или извращенного обмена веществ или клеточного реагирования [16].

В данном исследовании, для оценки уровня эндогенной интоксикации, ввиду своей доступности и простоты измерения были выбраны 2 маркера: лейкоцитарный индекс интоксикации и молекулы средней массы.

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено на основе проспективного анализа лечения 69 больных с диагнозом колоректальный рак, оперированных по поводу острой кишечной непроходимости в клинике неотложной онкологии НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2009 году. Среди них было 39 женщин и 30 мужчин, в возрасте от 30 до 90 лет. Все больные были разделены на контрольную и основную группы. В контрольную группу вошли 32 пациентов, которым в послеоперационном периоде проводилась стандартная инфузионная, антибактериальная терапия. Основную группу составили 37 больных, у которых дополнительно проводились мероприятия ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки.

Энтеральная терапия и нутриционная поддержка осуществлялись с помощью зонда Эббота-Миллера, либо с помощью силиконового зонда (ЗКС-15), установленного интраоперационно на 30-40 см дистальнее связки Трейтца. Одновременно с этим для декомпрессии желудка устанавливался желудочный зонд. Энтеральная терапия начиналась интраоперационно. После установки интестинального зонда проводилась эвакуация кишечного содержимого, затем осуществлялся кишечный лаваж глюкозо-электролитным раствором (Регидрон), содержащим 1г аскорбиновой кислоты и 10 мл Цитофлавина.

Энтеральная терапия в первые сутки послеоперационного периода включала в себя декомпрессию желудка, кишечный лаваж и энтеросорбцию (Смекта). Кишечный лаваж осуществлялся путем фракционного (капельного) введения указанного ГЭР со скоростью 90-100 мл/час в объеме 500,0 мл трехкратно в течение первых суток с последующим пассивным оттоком кишечного содержимого.

Для обеспечения внутрипросветной регенераторной трофики кишки и сохранения кишечного барьера, начиная с первых суток, к ГЭР добавляли минимальное количество (200,0 мл) 20% олигомерной питательной смеси Нутриэн Элементаль. Инфузия осуществлялась в назоинтестинальный зонд со скоростью 60 мл/ч, с последующим пассивным оттоком кишечного содержимого. Контроль усвоения питательной смеси производился по определению остаточного объема. В случае если сброс по кишечному зонду составлял более 50 % введенного за 1 час объема питательной смеси, сохранялся прежний темп интестинальных инфузий в режиме лаважа.

При усвоении питательной смеси (сброс менее 50%) на следующие сутки количество вводимой изокалорической олигомерной смеси увеличивали до 600-800 мл/сут (10,0 ккал/кг), с обязательным контролем остаточного объема, что, как правило, составляло около 40% от расчетной величины суточной потребности больных.

При хорошей переносимости больными олигомерной питательной смеси на третьи сутки переходили на введение изокалорической полимерной сбалансированной смеси в объеме 1000,0 мл (Нутризон Стандарт - 15,0 ккал/кг) с одновременным увеличением скорости инфузии до 90 мл/ч. При этом объем субстратного обеспечения больных составлял 50-60% от расчетной величины.

На четвертые сутки послеоперационного периода при хорошей переносимости зондового питания переходили на введение гиперкалорической гипернитрогенной полимерной питательной смеси в объеме 1000,0 мл (Нутризон Энергия с пищевыми волокнами 20,0 ккал/кг) с сохранением прежней скорости инфузии. Объем субстратного обеспечения при этом, как правило, достигал 70-80% от расчетной величины.

На пятые сутки при осознанной возможности больного самостоятельно питаться назоинтестинальный зонд извлекался, назначался лечебный рацион (диета №1 по Певзнеру) с дополнительным приемом гиперкалорической гипернитрогенной полимерной ПС по 200,0 мл 3 раза в сутки (Нутризон Энергия с пищевыми волокнами 10-15 ккал/кг) методом сипинга. Объем субстратного обеспечения при этом у большинства больных практически достигал 100% от расчетной величины.

Всем больным обеих групп на 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки проводилось измерение уровня лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и молекул средней массы (МСМ).

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 скрининговый метод определения МСМ по Н.Г. Габриелян [15]. Суть его заключается в регистрации спектрограммы супернатанта плазмы крови в монохроматическом световом потоке с длиной волны 254 и 280 нм. Плазма крови получалась путём центрифугирования при 3 000 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 супернатанта при указанных выше длинах волн. Измерения проводились на спектрофотометре СФ-25.

**Результаты и их обсуждения.** Уровень ЛИИ в предоперационном периоде у больных обеих групп был повышен и не имел статистически значимых различий. Так в основной группе он составил  $4,28 \pm 0,8$  у. е., а в контрольной  $5,24 \pm 0,7$  у. е. ( $p > 0,05$ ). В первые сутки послеоперационного периода отмечалось дальнейшее повышение ЛИИ в обеих группах (контрольная группа  $6,3 \pm 1,1$  у. е., основная группа  $7,21 \pm 1,4$  у. е.). наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Такой подъем уровня ЛИИ, по-видимому, связан с перенесенным травматичным оперативным вмешательством.

На 3 сутки послеоперационного периода в обеих группах происходило снижение ЛИИ, но у больных получавших раннюю энтеральную терапию и нутриционную поддержку показатели ЛИИ были достоверно меньше (основная группа  $2,53 \pm 0,5$  усл. ед., контрольная  $3,75 \pm 0,6$  усл. ед.  $p < 0,05$ ), что связано с положительным влиянием проводимой терапии. На 5-е сутки послеоперационного периода у больных основной группы наблюдалось снижение ЛИИ до  $2,24 \pm 0,6$  усл. ед., а у больных контрольной группы статистически незначимое его повышение до  $4,22 \pm 0,7$  усл. ед. Разница между группами достоверна ( $p < 0,05$ ). К седьмым суткам послеоперационного периода у больных основной группы ЛИИ соответствовал норме ( $1,5 \pm 0,4$  усл. ед.), в отличие от контрольной ( $3,84 \pm 0,9$  усл. ед.), где он оставался повышенным вплоть до 10-х суток послеоперационного периода ( $1,3 \pm 0,4$  у. е. и -  $3,13 \pm 0,7$  у. е. соответственно). Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ). Динамика изменений лейкоцитарного индекса

интоксикации в группах сравнения представлена на рис 1.

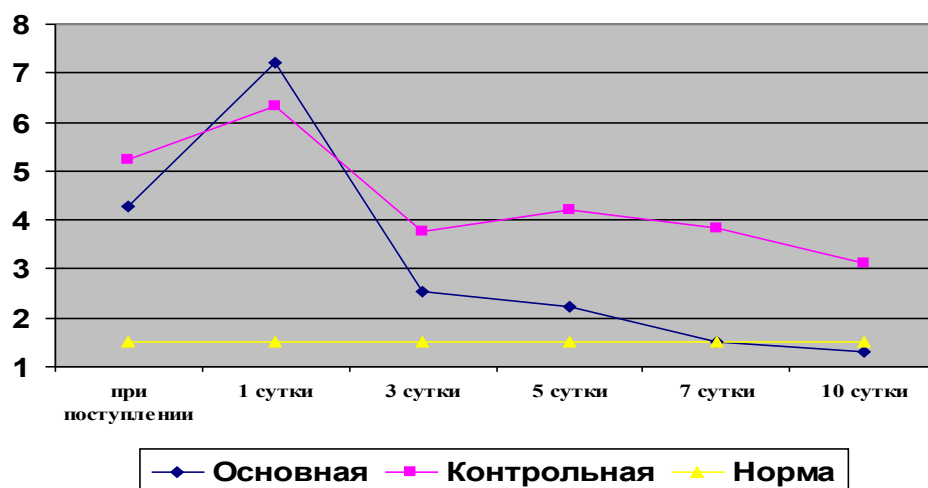


Рис. 1. Динамика изменений уровня ЛИИ.

Содержание в крови МСМ в первые сутки послеоперационного периода у всех больных было повышенным и составляло в контрольной группе  $0,614 \pm 0,026$  усл. ед. ( $\lambda=280$  нм) и  $0,556 \pm 0,029$  усл. ед. ( $\lambda=254$  нм) и не имело статистически достоверной разницы с основной группой ( $0,574 \pm 0,052$  усл. ед. и  $0,490 \pm 0,071$  усл. ед. соответственно,  $p > 0,05$ ). На третьи сутки в обеих группах отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня МСМ (контрольная  $0,517 \pm 0,022$  /  $0,464 \pm 0,018$  усл. ед.; основная  $0,394 \pm 0,025$  /  $0,279 \pm 0,035$  усл. ед.). Различия между группами как при  $\lambda=280$  нм, так и при  $\lambda=254$  являются статистически достоверными ( $p < 0,05$ ), что также подтверждает положительное влияние ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки на снижение уровня эндогенной интоксикации. На 5 сутки послеоперационного периода содержание в крови МСМ регистрируемых на обеих длинах световой волны в основной группе приближалось к нормальным значениям и составляло  $0,331 \pm 0,025$  /  $0,20 \pm 0,031$  усл. ед., в то время как в контрольной группе, несмотря на положительную динамику, оно превышало нормальные показатели и составляло  $0,438 \pm 0,022$  /  $0,357 \pm 0,014$  усл. ед. (различия статистически достоверны,  $p < 0,05$ ).

Через 7 суток после операции содержание в крови МСМ в контрольной группе постепенно снижалось, однако оставаясь при этом выше нормы ( $0,351 \pm 0,021 / 0,270 \pm 0,014$  усл. ед.). В основной группе уровень МСМ соответствовал нормальным значениям ( $0,287 \pm 0,032 / 0,154 \pm 0,023$  усл. ед.), что свидетельствовало о купировании явлений эндогенной интоксикации на фоне проведения ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки (различия статистически достоверны,  $p < 0,05$ ).

Исследования, проведённые на 10 сутки послеоперационного периода, статистических различий в группах не выявили. В основной группе показатели МСМ сохранялись в нормальном диапазоне и составляли  $0,264 \pm 0,043 / 0,153 \pm 0,041$  усл. ед. В контрольной группе показатель уровня МСМ превышал норму на длине волны 280 нм, составляя  $0,338 \pm 0,045$  усл. ед. При измерении на длине волны 254 нм показатель МСМ соответствовал диапазону нормы и составлял  $0,21 \pm 0,022$  усл. ед. ( $p > 0,05$ ). Динамика изменений содержания в крови МСМ отражена на рис. 2 и 3.

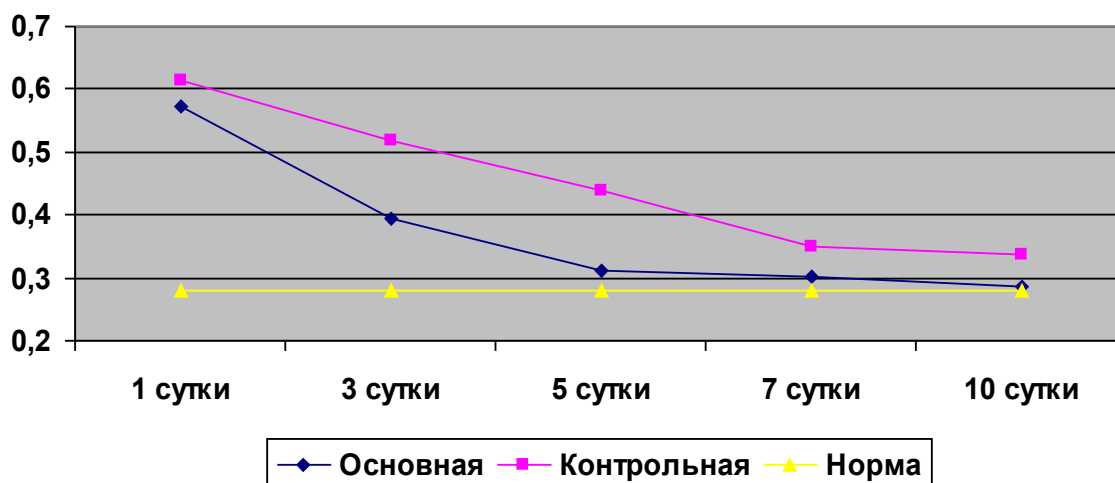


Рис. 2. Динамика изменений уровня МСМ (длина волны  $\lambda=280$  нм).

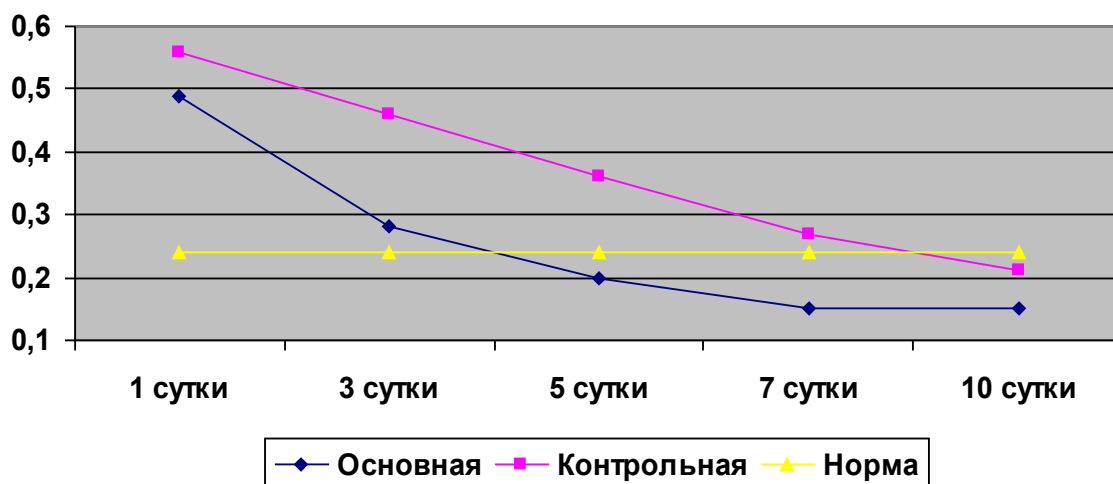


Рис. 3. Динамика изменений уровня МСМ (длина волны  $\lambda=254$  нм).

Таким образом, у больных, получавших раннюю энтеральную терапию и нутриционную поддержку, снижение уровня ЛИИ и МСМ происходило значительно быстрее, нормализуясь уже к 5-7 суткам послеоперационного периода, в то время как у пациентов контрольной группы повышенный уровень МСМ сохранялся вплоть до 10-х суток послеоперационного периода.

#### **Выводы:**

1. У больных колоректальным раком, осложненным острой кишечной непроходимостью в послеоперационном периоде имеет место выраженная эндогенная интоксикация.
2. На фоне применения ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки у больных опухолевой кишечной непроходимостью отмечается более быстрое купирование эндогенной интоксикации.

#### **Литература.**

1. Беляев, А.М. Результаты лечения больных колоректальным раком, осложненным острой кишечной непроходимостью / А.М. Беляев, В.М. Луфт, О.В. Бабков и др. // Вестник Российской Военно-медицинской академии – 2009. – № 1(25). – Прил. часть II. – С. 690.
2. Беляев, А.М. Эффективность энтерального зондового питания больных колоректальным раком, осложненным острой кишечной непроходимостью в

послеоперационном периоде / А.М. Беляев, В.М. Луфт, О.В. Бабков и др. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – № 1(25). – Прил. часть II. – С. 731.

3. Мохов, Е.М. Особенности лечения опухолевой кишечной непроходимости у больных пожилого и старческого возраста / Е.М. Мохов, М.А. Мурадалиев // Международный хирургический конгресс «Актуальные проблемы современной хирургии». – М., 2002. – С. 123.

4. Тотиков, В.З. Хирургическое лечение обтурационной непроходимости ободочной кишки / В.З. Тотиков, А.К. Хестанов, К.Э. Зураев и др. // Хирургия. – 2001. – №8. – С. 51–54.

5. 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.

6. Borie, F. Management and prognosis of colon cancer in patients with intestinal obstructions or peritonitis: A French population-based study / F. Borie, B. Tretarre, E. Marchigano et al. // Med. Sci. Monit. – 2005.– Vol.11, №6.–P. CR 266 – CR 273.

7. Брюсов, П.Г. Эволюция подходов к хирургическому лечению больных раком ободочной кишки, осложненным острой обтурационной кишечной непроходимостью / П.Г. Брюсов, Ю.П. Малахов // Рос. онкол. журн. – 2004. – №5. – С. 4 – 8.

8. Захарова, Е.В. Эффективность ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки у больных острым деструктивным панкреатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Е.В. Захарова. – СПб., 2008. – 23 с.

9. Юдин, А.Б. Ранняя энтеральная терапия как элемент патогенетического лечения больных оперированных по поводу острой спаечной тонкокишечной непроходимости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Б. Юдин. – СПб, 2008. – 21 с.

10. Bozzetti, F. Effects of artificial nutrition on the nutritional status of cancer patients / F. Bozzetti // J. Parenter. Enteral Nutr. – 1989. – Vol.13, №4. – P.406 – 420.

11. Kompan, L. Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury / L. Kompan, B. Kremzar, E. Gadzijeve et al. // Intensive Care Med. – 1999. – Vol. 25, №2. – P.157 – 161.
12. Minard, G. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries / G. Minard, K.A. Kudsk, S. Melton et al. // JPEN – 2000. – Vol.24, №3 – P.145 – 149.
13. Pupelis, G. Jejunal feeding, even when instituted late, improve outcome in patients with severe pancreatitis and peritonitis / G. Pupelis, G. Selga, E. Austrums // Nutrition. – 2001. – Vol.17, №2. – P.91 – 94.
14. Белевитин, А.Б. Клиническая интерпретация лабораторных исследований / А.Б. Белевитин, С.Г. Щербак. – СПб., 2006 – С. 108 – 109.
15. 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.
16. 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.