

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

О.Ю. Ефимова¹, Ю.Э. Наров¹, М.С. Любарский², Т.В. Овсянникова¹

*Областной онкологический диспансер¹, г. Новосибирск
ГУ НИИК и ЭЛ СО РАМН², г. Новосибирск*

Многофакторность патогенеза рака яичника, отсутствие патогномичных симптомов при ранних стадиях заболевания, широта возрастной группы заболевших женщин – всё это представляет значительные трудности в диагностике и лечении рака яичников. Хирургическое вмешательство является практически обязательным и преимущественно первым этапом комбинированного или комплексного лечения рака яичника. В структуре онкогинекологических операций расширенные вмешательства составляют 50 %. Любое расширение объёма операции, сопровождающееся удалением лимфатического аппарата, приводит к массивному повреждению тканей и большой кровопотере и вызывает большое число послеоперационных осложнений, их частота в зависимости от системы учёта колеблется в пределах от 10 до 70 % [2, 4]. Раневая инфекция у больных с местно-распространёнными формами рака яичников обусловлена изначальным инфицированием распадающихся опухолей, исходным иммунодефицитным состоянием. В связи с множественной ятрогенной травмой органов брюшной полости в процессе комбинированных операций, абдоминальная гистерэктомия, являясь по формальным признакам «условно чистой» операцией, требует антибиотикопрофилактики, принятой при «контаминированных» вмешательствах, что позволяет успешно проводить борьбу с вторичным воспалением у данной категории больных.

Наиболее частыми инфекционными осложнениями (ИО) после хирургических вмешательств в онкогинекологии являются поверхностные и глубокие раневые инфекции (РИ), а также инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Микрофлора, имеющаяся в области женских половых органов, является смешанной аэробно-анаэробной. Большинство авторов сходится на том, что наиболее важным источником послеоперационной инфекции у онкогинекологических больных являются микрофлора влагалища, мочеиспускательного канала, толстой кишки, кожи в области разреза. Развитие патологического процесса ведёт к глубоким нарушениям гемо- и лимфодинамики,

снижению микролимфоциркуляции в лимфатических сосудах и тканях и как следствие к уменьшению барьерной функции лимфатической системы [1, 6].

Опухолевая эндогенная интоксикация, усиленная стрессовой реакцией организма в ответ на операцию, а также интрооперационная травма являются идеальной средой для срыва адаптации, истощения реактивных сил организма, снижения толерантности к воздействию микробного фактора. Следствием всего вышеперечисленного является развитием различного рода осложнений в ранний послеоперационный период. На сегодняшний день существует множество способов профилактики и лечения ранних и поздних послеоперационных осложнений. Но в настоящее время бесспорным признан тот факт, что функциональное состояние лимфатической системы решающим образом влияет на течение воспалительной реакции, распространение инфекции и образование новых метастатических очагов гнойно-воспалительного процесса. Следовательно, снижение количества осложнений, а также степень выраженности эндогенной интоксикации являются одним из приоритетных направлений в хирургии, в частности в онкогинекологии.

Выбор места инъекций лекарственного препарата в данной ситуации определялся по локализации патологического процесса. Доказано, что использование лимфотропного лечения в зонах действия регионарных лимфатических узлов позволяет существенно усилить концентрацию веществ в патологическом очаге, по сравнению с традиционным парентеральным введением препаратов [3]. Регионарная терапия заключается во введении раствора в тканевое депо наружного пахового кольца, в своей структуре несущего круглую маточную связку, вокруг которой расположена богатая сеть паховых лимфатических узлов. Из тканевого депо лекарственный раствор по внеорганической лимфе поступает в развитую капиллярную лимфатическую сеть, а оттуда – в лимфатические узлы. Из них по лимфатическим стволам и коллекторам через устье грудного лимфатического протока, по лимфовенозным интранодулярным ана-

стомозам и шунтам оно поступает также в периферическую венозную систему. В дальнейшем накапливается в органах и тканях по тем же законам и принципам [1, 5, 6].

Исходя из этого, была сформулирована цель исследования: изучить течение периоперационного периода у больных со злокачественными образованиями яичников, при использовании методики лимфотропной терапии, а также провести сравнительную оценку эффективности лимфотропной терапии по сравнению с традиционным лечением.

Под наблюдением находилось 40 пациенток, получавших стационарное лечение в условиях гинекологического отделения Областного онкологического диспансера. Методика лечения использована у пациенток, которым первым этапом выполнялась первичная циторедуктивная операция по поводу рака яичников. Все больные проживали в г. Новосибирске и Новосибирской области. До поступления в стационар данная категория больных какого-либо специального лечения (полихимиотерапии) и другого лечения не получала. Все пациентки были выявлены первично.

Объём оперативного вмешательства определялся с учётом стадии заболевания, распространённости процесса, возраста больных и тяжести сопутствующей патологии. Лечение получали больные с распространённостью опухолевого процесса не выше III А стадии. Возраст больных раком яичников колебался от 18 до 75 лет (в среднем – $56,8 \pm 1,15$). Распределение больных по возрасту представлено в табл. 1.

Т а б л и ц а 1
Распределение больных по возрасту

	18–30 лет	31–40 лет	41–50 лет	51–60 лет	61–75 лет
Контр. гр (ИК)	1	1	7	3	6
Осн. гр (ЛАБТ)	1	2	5	5	7
Всего	2(6,25%)	3(7,5%)	12(30%)	8(25%)	13 (31,25%)

Практически все больные в контрольной и основной группах имели сопутствующие заболевания. Среди сопутствующих заболеваний лидирующее место занимала патология сердечно-сосудистой системы. Клинический диагноз у обследуемых больных верифицировался на базе Областного онкологического диспансера, в соответствии с классификацией и стадированием рака яичников (FIGO) и по системе (TNM). В основной группе I стадию заболевания имели 17 % больных, II стадию – 61 %, III – 22 %. В контрольной

группе I стадия была у 21 % пациенток, II – у 68 %, III – у 11 %. У 67 % пациенток обеих групп определялась высокая или умеренная степень дифференцировки аденокарциномы. Все больные, находившиеся под нашим наблюдением, были оперированы в экстренном или плановом порядке. Виды выполненных операций представлены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2
Распределение больных по объёму оперативного лечения

Объём операции	Количество случаев (%)
Экстирпация матки с придатками и экстирпация сальника	12 (30)
Надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекция или экстирпация сальника	21 (51,25)
Удаление придатков и резекция или экстирпация сальника	5 (15)
Расширенная экстирпация матки с придатками с подвздошной лимфаденэктомией и резекция или экстирпация сальника	2 (3,75)
Дренирование брюшной полости, в сочетании с объёмами операции	14 (35% от общего числа операции)

Объём интраоперационной кровопотери зависел от двух основных факторов: распространённости злокачественного процесса; объёма оперативного вмешательства. Достоверных различий показателя интраоперационной кровопотери при сравнении групп нами не было выявлено.

В зависимости от способа ведения в до- и послеоперационном периоде были сформированы 2 группы больных. Основная группа состояла из 20 пациенток, получавших лимфотропную антибактериальную терапию в проекцию круглой маточной связки в течение 5 дней, 1 раз в сут, за два дня до оперативного лечения и три дня после операции. Комплексная лекарственная смесь включала в себя следующие препараты: цефалоспорин (любой из 2–3-го поколения) 1,0 г; 2 % лидокаин 4,0 мл; кетонала 100 мг; с добавлением раствора глюкозы до 6,0 мл. Введение осуществлялось в половинной дозе с обеих сторон. Выбор места инъекций лекарственного препарата в данной ситуации определялся по локализации патологического процесса. Противопоказаниями для введения являлись индивидуальная непереносимость какого-либо составляющего данной смеси; гнойно-воспалительные заболевания в месте инъекций.

В контрольную группу вошло 20 пациенток с традиционной антибактериальной терапией в после-

операционном периоде. Из антибиотиков использовались стандартные дозировки цефалоспоринов (Нацеф, Цефазолин 2–3 г в сут) в сочетании с инфузионной терапией послеоперационного периода (объём инфузии определялся индивидуально с учётом массы тела и особенностями соматической патологии).

Группы исследования были сформированы по принципу парного контроля и были сопоставимы по учётным признакам – возрасту, локализации и распространённости опухолевого процесса, гистологическому строению опухоли, объёму оперативного вмешательства, сопутствующей соматической патологии.

Проводился лабораторный контроль, включающий в себя исходные показатели до операции, затем исследование проводилось в первый день операции, соответственно это был третий день лимфотропной терапии, и затем на третий, пятый, седьмой день послеоперационных сут. Оценивали следующие показатели:

1) выраженность анемии, тромбоцитопении, уровень СОЭ, уровень фибриногена;

2) лейкоцитарные индексы интоксикации (лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальф-Калиф (1941), ЛИИ Островского, ЛИИ С.Ф. Химич, ЛИИ Рейса, лимфоцитарный индекс по Гаркаеву (1989);

3) индекс ядерного сдвига;

4) индекс лейкоцитов крови;

5) индекс иммунной реактивности по Иванову (2000);

6) ядерный индекс степени эндотоксикоза по Дашта-таянц;

7) индекс аллергизации;

8) индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам (ИСЛМ);

9) индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ);

10) индекс соотношения лимфоцитов к эозинофилам (ИСЛЭ);

11) индекс соотношения уровня лейкоцитов к СОЭ.

В рамках оценки степени выраженности токсико-анемического синдрома у больных перед операцией были изучены показатели общего анализа крови. Исходные данные говорили о незначительных изменениях в показателях красной крови. В сравниваемых группах показатели эритроцитов и гемоглобина оставались в пределах нормы. По-видимому, это связано с тем, что пациенты имели в основном начальные стадии заболевания, когда признаки токсико-анемического синдрома не были явными.

В последующие дни послеоперационного периода отмечено снижение показателей эритроцитов и

гемоглобина, и связано это в большей степени с объёмом кровопотери. Хотя в основной группе отмечена стабилизация показателей Эр и НВ к 6-м сут после операции в сравнении с контрольной группой, в которой признаки анемии сохранялись на протяжении всего послеоперационного периода. Отличия между контрольной и основной группой после окончания лечения носили достоверный характер (табл. 3, 4).

Т а б л и ц а 3

Динамика количества эритроцитов в периферической крови ($\times 10^9/\text{л}$) у пациенток при различных способах коррекции эндотоксикоза ($M \pm m$)

Группы	Сроки			
	Исходные	1-е сут после операции	3-и сут после операции	7-е сут после операции
Контроль	4,02 $\pm$ 0,76	3,88 $\pm$ 0,7 ²	3,57 $\pm$ 0,39 ²	3,51 $\pm$ 0,47 ²
Основная	4,44 $\pm$ 0,64	4,3 $\pm$ 0,72 ²	3,8 $\pm$ 0,51	3,8 $\pm$ 0,51 ¹

Примечание. ¹ – отличия достоверны ($p < 0.05$) по отношению к контрольной группе; ² – отличия достоверны ($p < 0.05$) по отношению к исходным данным.

Т а б л и ц а 4

Динамика количества гемоглобина в периферической крови (г/л) у пациенток при различных способах коррекции эндотоксикоза ($M \pm m$)

Группы	Сроки			
	Исходные	1-е сут после операции	3-и сут после операции	7-е сут после операции
Контроль	116,84 $\pm$ 18,81	119 $\pm$ 15,75	107,75 $\pm$ 13,83	104,65 $\pm$ 13,47 ²
Основная	126,35 $\pm$ 17,24	123 $\pm$ 18,82	112,4 $\pm$ 14,09	112,95 $\pm$ 13,73 ¹

Примечание. ¹ – отличия достоверны ($p < 0.05$) по отношению к контрольной группе; ² – отличия достоверны ($p < 0.05$) по отношению к исходным данным.

Выраженный защитный эффект при использовании лимфотропной терапии при коррекции эндотоксикоза можно отметить на примере динамики показателей фибриногена и СОЭ. Уровень фибриногена исходно был выше нормы в обеих группах, что говорит о нарушении системы свёртывания крови и формировании возможности тромбогеморрагических осложнений в послеоперационном периоде (табл. 5, 6). В основной группе максимальное повышение фибриногена отмечалось на 3-и сут после операции (9,33 $\pm$ 2,62), к 5-м сут показатель уменьшался

Т а б л и ц а 5
Динамика фибриногена у пациенток при различных способах коррекции эндотоксикоза ($M \pm m$)

Группы	Сроки			
	Исходные	1-е сут после операции	3-е сут после операции	7-е сут после операции
Контроль	8,55±5,46	11±0 ¹	16,67±4,99	12,2±6,94 ²
Основная	7,02±2,96	7,33±2,36	9,33±2,62 ¹	8,56±5,38 ¹

Примечание. ¹ – отличия достоверны ($p \leq 0,05$) по отношению к контрольной группе; ² – отличия достоверны ($p \leq 0,05$) по отношению к исходным данным.

Т а б л и ц а 6
Динамика СОЭ (мм/час) у пациентов при различных

Группы	Сроки			
	Исходные	1-е сут после операции	3-е сут после операции	7-е сут после операции
Контроль	26,35±21,91	29,83±6,28	25,74±9,97 ¹	35,1±15,62 ²
Основная	29,85±20,34	32,33±8,54	25,74±9,97 ¹	21,45±9,1 ^{1,2}

Примечание. ¹ – отличия достоверны ($p \leq 0,05$) по отношению к контрольной группе; ² – отличия достоверны ($p \leq 0,05$) по отношению к исходным данным.

до $8,56 \pm 3,52$, что на 30 % ниже, чем в контрольной группе. В группе контроля уровень фибриногена резко возрастал уже с 1-х сут после операции и составил $11 \pm 1,0$, на 3-и сут – $16,67 \pm 4,9$; на 7-е – $12,2 \pm 6,9$. К 11–13-м сут послеоперационного периода отмечалось медленное снижение рассматриваемого показателя или он оставался повышенным. Показатель СОЭ исходно был выше нормы, в течение всего послеоперационного периода в обеих группах с постепенным ростом к 5-м сут после операции. Важно отметить, что ежедневный прирост показателя СОЭ в основной группе 6,7–7,0 %, в контрольной – 8–12 %.

Исходное число лейкоцитов крови у больных раком яичника перед операцией было приблизительно одинаковым, находилось в границах нормы, достоверных различий не было, это говорит о том, что уровень лейкоцитов крови при злокачественных опухолях яичника не всегда отражает истинную картину заболевания и говорит, что имеется низкая реактивность больного организма. На 1-е сут после опера-

ции отмечено резкое повышение уровня лейкоцитов крови, причём в основной группе этот показатель равнялся $2,5 \pm 4,3$, в контрольной – $10,4 \pm 4,1$. В дальнейшем уже на третьи сутки показатели лейкоцитоза в обеих группах существенно не отличались и носили достоверный характер. Нормализация показателей белой крови у больных основной группы происходила на 5–6-е сут послеоперационного периода, в контрольной группе – на 6–7-е сут (табл. 7).

Т а б л и ц а 7
Динамика числа лейкоцитов в периферической крови ($\times 10^2/\text{мкл}$) у пациентов при различных способах коррекции эндотоксикоза ($M \pm m$)

Группы	Сроки			
	Исходные	1-е сут после операции	3-е сут после операции	7-е сут после операции
Контроль	6,59±2,76	10,45±4,95 ²	9,42±3,31	7,69±2,1 ²
Основная	7,42±2,78	12,52±5 ²	9,47±2,43 ¹	7,29±1,49 ^{1,2}

Примечание. ¹ – отличия достоверны ($p \leq 0,05$) по отношению к контрольной группе; ² – отличия достоверны ($p \leq 0,05$) по отношению к исходным данным.

Изучение интегральных индексов воспаления показало, что они характеризуют реакцию системы крови и могут быть использованы в качестве косвенного признака состояния иммунокомпетентной системы и ее реактивности. Состояние «эндогенной интоксикации» можно определить как структурно-временное образование, которое возникает в организме в ответ на действие токсических веществ. Эндогенная интоксикация, как правило, возникает на ранних этапах заболевания, и своевременное ее выявление и коррекция, как нам представляется, могут способствовать предупреждению появления осложнений и повышению эффективности лимфотропной терапии. Оценка изменения в индексах эндотоксикоза, на наш взгляд, позволяет более широко представить степень выраженности изменений у данной категории больных.

Исследование индексов Кальф-Калифа, Островского, Рейса, Химича, а также ИСЛК показало сходный характер изменений в обеих группах (табл. 8). Находясь в пределах допустимой нормы в исходных показателях, с резким повышением в 1–3-и сут послеоперационного периода (различия статистически достоверны) и с постепенным снижением в дальнейшем. Сравнивая, можно отметить достоверную разницу в сроках и темпе регресса показателя на фоне

Т а б л и ц а 8
Динамика индексов Кальфа-Калифа, Рейса,
Островского, Химича (М±m)

Группы	Сроки			
	Исходные	1-е сут после операции	3-и сут после операции	7-е сут после операции
Кальф- Калиф				
Контроль	1,08±1,33	4,08±4,7 ²	3,05±3,44 ²	1±1,07
Основная	1,11±1,47	5,08±3,92 ²	2,54±2,64	2,54±1,43 ²
Рейса				
Контроль	1,9±1,48	4,3±4,12 ²	3,49±2,7	2,37±1,61
Основная	1,67±0,67	5,43±3,37 ²	3,72±2,08	2,37±1,61
Островского				
Контроль	1,9±1,48	4,3±4,12 ²	3,49±2,7	2,55±1,43
Основная	1,67±0,67	5,43±3,37 ²	3,72±2,08	2,37±1,61
Химича				
Контроль	1,23±1,08	4,97±5,79 ²	3,92±4,37	2,09±1,42
Основная	1,39±1,07	7,72±6,36 ²	2,67±2,64	1,75±1,44

Примечание. ¹ – отличия достоверны (p<0,05) по отношению к контрольной группе; ² – отличия достоверны (p<0,05) по отношению к исходным данным.

использования лимфотропного лечения в проекцию круглой связки матки. Так, в основной группе уже на 3-и сут после операции отмечены уменьшение показателя ЛИИ в 1,5 раза в сравнении с контрольной группой и нормализация показателя к 5-м сут.

При анализе динамики таких показателей, как ИЯС, ИИР, ЯИ по Даштаянц, индекс аллергизации, отмечен стабильно повышенный уровень вышеперечисленных показателей (табл. 9). Это говорит о признаках хронического эндотоксикоза. Достоверных колебаний этих индексов в периперационный период у больных двух групп не отмечено. Возможно, данные показатели проявляют себя более ярко при продолжительном скрининге.

Хотелось отдельно остановиться на тех особенностях клинической картины, наблюдавшихся при использовании лимфотропной терапии. В группе получавших традиционное лечение послеоперационные осложнения наблюдались в 20 % случаев. В том числе у 2 пациенток отмечено нагноение послеоперационной раны, у 1 – некроз культи влагалища, у 1 развился стойкий парез кишечника с исходом в перитонит, что потребовало релапаротомии. Швы больным снимали в среднем на 8,7 ± 1,3 сут. Специальное лечение (полихимиотерапию) начинали с 10–11-х сут.

Т а б л и ц а 9
Динамика ИЯС, ИИР, ИСЛК, ЯИ,
Индекс Аллергизации (М±m)

Группы	Сроки			
	Исходные	1-е сут после операции	3-и сут после операции	7-е сут после операции
ИЯС				
Контроль	0,02±0,01	0,07±0,01	0,1±0,02	0,03±0,01
Основная	0,02±0,01	0,03±0,01 ¹	0,05±0,01	0,03±0,005
ИИР				
Контроль	5,02±0,15	4,18±0,45	3,6±0,45	3,46±0,45
Основная	6,24±0,15	1,3±0,39 ^{1,2}	5,32±0,15	4,74±0,15
ИСЛК				
Контроль	2,08±0,5	4,49±0,5 ²	3,7±0,12	3,05±0,4
Основная	2,2±0,5	5,51±3,31 ²	4,12±0,1	2,84±0,5
ЯИ				
Контроль	0,17±0,01	0,15±0,02	0,2±0,01	0,17±0,02
Основная	0,22±0,01	0,15±0,03	0,13±0,03	0,17±0,01
Индекс аллергизации				
Контроль	0,95±0,01	0,56±0,02	0,7±0,02	0,79±0,01
Основная	1,05±0,01	0,32±0,22	0,64±0,01	0,92±0,05

Примечание. ¹ – отличия достоверны (p<0,05) по отношению к контрольной группе; ² – отличия достоверны (p<0,05) по отношению к исходным данным.

В основной группе в послеоперационном периоде отмечено 1 (5 %) осложнение, в виде нагноения послеоперационной раны, что и потребовало увеличения дозы и кратности антибиотика. Швы снимали в среднем на 7,6 ± 0,4 сут. Специальное лечение проводилось с 8-х сут всем больным. Отмечено достоверное уменьшение количества и кратности обезболивающих средств. В одном случае это позволило избежать использования наркотических анальгетиков. При этом кратность введения комплексной смеси, а также уменьшение дозы антибиотиков не привели к увеличению количества осложнений.

Таким образом, изучая течение периперационного периода, степень выраженности эндотоксикоза у пациентов контрольной группы, где проводилось традиционное лечение в послеоперационный период, мы отметили следующие разнонаправленные изменения лабораторных показателей:

1) снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, с тенденцией к стойкой анемии;

2) прирост СОЭ на 69,4 % к 6-м сут после операции;
3) при исходно высоком показателе фибриногена происходил его прирост к 7-м сут на 69,2 %;

4) возрастание ЛИИ Рейса и ЛИИ Островского в 1,27 раза, в ЛИИ Кальфа-Калифа – в 1,3 раза;

5) прирост ИСЛК составил 68,1 %;

6) ИСЛф/Мо уменьшился в 1,5 раза, ИСЛф/Эо – в 1,55 раза; ИСНей/Мо, наоборот, вырос в 1,81 раза.

Тогда как в основной группе наблюдалось:

1) снижение количества эритроцитов и гемоглобина, с тенденцией к росту на 5-е сут раннего послеоперационного периода,

2) уменьшение уровня СОЭ на 26,1 % от исходного,

3) снижение уровня фибриногена 18,4 % к 7-м сут после операции,

4) восстановление ЛИИ Кальфа-Калифа до нормы на 7-е сут; ЛИИ Островского и ЛИИ Рейса оставался выше на 29,6 %,;

5) уменьшение ИСЛК на 43,6 %,;

6) снижение ИСЛф/Мо в 1,3 раза, ИСЛф/Эо – в 1,37 раза, ИСНей/Мо вырос 1,2 раза.

Таким образом, использование лимфотропной терапии у больных раком яичника в периоперационный период позволяет сократить риск развития послеоперационных осложнений, потенцировать протективный эффект, снижать признаки токсического вли-

яния опухоли, а также повышает порог переносимости пациентками полихимиотерапии, улучшает качество жизни пациентов. Данная методика проста в исполнении, не требует специальной подготовки и может быть применена во всех лечебных учреждениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Любарский М.С. и др. Очерки по клинической лимфологии / Под ред. Ю.И. Бородина. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2001. 192 с.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 342 с.
3. Буянов В.М., Ступин И.В., Данилов К.Ю. и др. Накопление гентамицина в биологических жидкостях, органах и тканях при лимфотропной регионарной антибиотикотерапии // Антибиотики и химиотерапия. 1989. № 4. С. 294–298.
4. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. СПб., 2004. С. 247–265.
5. Джумабаев С.У., Буянов В.М., Данилов К.Ю. Экспериментальное и клиническое обоснование лимфотропной антибиотикотерапии в хирургии // Клини. хирургия. 1987. № 7. С. 14–17.
6. Любарский М.С., Летягин А.Ю., Габитов В.Х. Сочетанная лимфотропная и сорбционная терапия гнойных ран. Бишкек; Новосибирск, 1995.

Поступила 12.01.06