

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО И ФАРМАКОНУТРИТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Лысенко В.Г., Захарова Н.Б., Слесаренко С.С.

Саратовский государственный медицинский университет

Тел.: 8 (845-2) 525 661

E-mail: lvg-1@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В данной работе представлены результаты исследования роли биомаркеров патологии иммуно-регуляторных систем и клеточного генома (p53 и sFAS/FASL), а также онкоассоциированных маркеров (раковый эмбриональный антиген и CA19-9) в оценке результатов хирургического лечения и эффективности различных видов клинического питания в раннем послеоперационном периоде у больных раком прямой и ободочной кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки; рак ободочной кишки; колоректальный рак; парентеральное питание; фармаконутритивная терапия; иммуно-регуляторные системы; клеточный геном, апоптоз

SUMMARY

In this article the role of immunoregulative system and cellular genome (p53 and sFAS/FASL) pathology biomarkers and oncological markers (cancer fetal antigene and CA19-9) was estimated in results of surgical treatment in complex with the various kinds of a clinical nutrition in the early postoperative period after colon cancer.

Keyw ords: a colon cancer; parenteral nutrition; pharmakonutritive therapy; immunoregulative systems; cellular a gene; apoptosis

Термин «рак толстой кишки» объединяет различные по форме, локализации и гистологической структуре злокачественные эпителиальные опухоли слепой, ободочной и прямой кишки, а также анального канала. В настоящее время рак толстой кишки (ободочной и прямой) трактуется совместно — и почти всегда применяют термин колоректальный рак, рост заболеваемости которого за последние годы отмечается во всех экономически развитых странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев колоректального рака. Наибольшая заболеваемость отмечается в США, Канаде, странах Западной Европы и России [Горбунова В.А. и др., 2006; Miliaris S.E. et al., 2004; Saliangas K., 2004].

В Великобритании рак прямой кишки составляет 15% всех злокачественных опухолей, уступая лишь раку легкого. Так, в Англии и Уэльсе от рака толстой кишки ежегодно умирает около 16 000 пациентов. Во Франции ежегодно диагностируется 25 000 новых случаев колоректального рака [Hurlstone D.P. et al., 2004]. В США в 2003 г. зарегистрировано 130 200 слу-

чаев рака прямой и ободочной кишки [Bonnelly L., 2004]. Колоректальный рак занимает второе место в структуре женской онкологической заболеваемости, уступая лишь раку молочной железы, и третье место в структуре мужской заболеваемости после рака предстательной железы и легкого [Ривкин В.Л., Файн С.Н., Бронштейн А.С. и др., 2004; Горбунова В.А. и др., 2006; Otchy D., Hyman N., Simmang C. et al., 2004; Mahteme H., Pahlman L., 2005; Tjandra J., Kilkenny J., Buie W. et al., 2005].

В России за последние 20 лет рак толстой кишки переместился с 6-го на 4-е место у женщин и на 3-е у мужчин, уступая лишь раку легкого, желудка и молочной железы. Причем среди заболевших злокачественными новообразованиями мужчин колоректальный рак составляет 8,7%, прочно занимая 3-е место после рака легкого (26,5%) и желудка (14,2%). Среди заболевших женщин соответственно 11,1% вслед за раком молочной железы (18,3%) и кожи (13,7%). Более того, все чаще отмечается, что заболеваемость этой формой рака выходит на второе место после рака легких у мужчин и после рака

молочной железы у женщин. Мужчины заболевают раком прямой кишки в 1,5 раза чаще, чем женщины. Наибольший удельный вес рака обеих локализаций отмечен в возрасте старше 60 лет у мужчин (6,4 и 5,8%) и женщин (9,8 и 7,0%). В структуре смертности от злокачественных новообразований на долю рака ободочной кишки приходится 4,3% у мужчин и 7,9% у женщин, прямой кишки — 4,2 и 6,1% соответственно [Ривкин В.Л., Файн С.Н., Бронштейн А.С. и др., 2004; Горбунова В.А. и др., 2006; Zheng S., Chen K., Liu X. et al., 2003; Bonnelly L., 2004; Hurlstone D.P. et al., 2004; Miliaris S.E. et al., 2004; Saliangas K., 2004].

Тревожным также является тот факт, что на 100 новых больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из них на 1-м году с момента установления диагноза — около 40%. Данное обстоятельство обусловлено тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III–IV стадии) диагностируются у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% в случаях заболевания раком прямой кишки [Ривкин В.Л., Файн С.Н., Бронштейн А.С. и др., 2004].

Таким образом, приведенные статистические данные свидетельствуют о том, что в России и в мире колоректальный рак является чрезвычайно насущной проблемой.

В последние годы пристальное внимание исследователей уделяется определению у таких больных наиболее специфичных и чувствительных на сегодняшний день биомаркеров, характеризующих как течение самого онкологического процесса и состояние иммуно-регуляторных систем, так и эффективность хирургического и других методов лечения с целью более ранней диагностики колоректального рака, снижения частоты его рецидивирования и повышения показателей выживаемости. Так, по данным G. Galizia и соавт. (2004), J-T. Liang и соавт. (2004), наиболее информативными из таких биомаркеров являются уровень экспрессии мутантного гена p53, а также концентрация в сыворотке крови онкоассоциированных маркеров (ОМ) — ракового эмбрионального антигена (РЭА) и СА19-9.

J-I. Kwon, Gi-Y. Kim, K.-Y. Park и соавт. (2008) у больных раком желудка рекомендуют наряду с определением уровня экспрессии p53 исследовать уровень экспрессии таких маркеров апоптоза, как sFAS и FAS-лиганд, так как имеется прямая корреляционная связь между экспрессией данных биомаркеров. При этом sFAS и FASL характеризуют интенсивность апоптоза клеток иммунной системы, а p53 — выраженность онкологического процесса при раке желудка. Данные о наличии такой связи у пациентов раком прямой и ободочной кишки в литературе отсутствуют.

И если непосредственно хирургический способ лечения больных раком прямой и ободочной кишки на сегодняшний день достиг своего совершенства [Hong D. et al., 2001; Pasupathy S. et al., 2001; Tocchi A.

et al., 2001; Kanellos I. et al., 2002; Kressner U. et al., 2002; Kurrum Baig M. et al., 2002; Lumely J. et al., 2002; Pera M. et al., 2002; Scheidbach H. et al., 2002; Yamomoto S. et al., 2002; Bokey E.L. et al., 2003; Knoop M., Vorwerk T., 2003; Lustosa S. et al., 2003; Makela J.T. et al., 2003; Pescatori M., Seow-Choen F., 2003; Fukunaga Y. et al., 2003; Kanellos I., 2004; Kanellos I. et al., 2004; Maurer C.A., 2004; Picardi N., Pescatori M., 2004; Rose J. et al., 2004; Scheidbach H. et al., 2004; Wibe A. et al., 2004; Mahteme H., Pahlman L., 2005], то возможности этиопатогенетической терапии в улучшении результатов оперативного лечения у таких пациентов в полном объеме не используются. Кроме того, за последние годы создано большое количество различных препаратов для химио- и иммунотерапии колоректального рака, детально разработаны различные схемы лечения до операции и в послеоперационном периоде с помощью лекарственной и лучевой терапии [Ривкин В.Л., Файн С.Н., Бронштейн А.С. и др., 2004; Горбунова В.А. и др., 2006; Бунытян К. А., 2007; Otchy D., Human N., Simmang C. et al., 2004; Tjandra J., Kilkenny J., Buie W. et al., 2005]. Однако это не всегда позволяет эффективно бороться с развивающимися в раннем послеоперационном периоде гнойно-септическими осложнениями, частота которых, по данным различных авторов, продолжает сохраняться на уровне до 14,0%, а летальность при этом достигает 2,7% [Жебровский В.В., 2000; Маскин С.С. и др., 2008; Шуркалин Б.К. и др., 2008; Щекочихин С.А. и др., 2008; Kanellos I. et al., 2002; Kressner U. et al., 2002; Kurrum Baig M. et al., 2002; Knoop M., Vorwerk T., 2003; Makela J.T. et al., 2003; Maurer C.A., 2004; Kanellos I., Vasiliadis K. et al., 2004; Rose J. et al., 2004].

Целью настоящего исследования являлась разработка панели маркеров патологии иммуно-регуляторных систем и клеточного генома у больных раком прямой и ободочной кишки для оценки эффективности хирургического лечения на фоне фармаконутритивной терапии в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены результаты хирургического лечения больных раком прямой и ободочной кишки, осложненного хронической толстокишечной непроходимостью, находившихся в клинике факультетской хирургии и онкологии СГМУ с ноября 2007 по февраль 2009 г. Использовались критерии включения, невключения и исключения пациентов из исследования (табл. 1), при использовании которых было отобрано 86 больных с вышеуказанной патологией.

Женщин было 47, мужчин — 39. Средний возраст оперированных больных составил $52,84 \pm 8,25$ года. Большинство больных были в возрасте от

Таблица 1

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ, НЕВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ		
Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
<p>1. Поражение онкологическим процессом одного из отделов прямой или ободочной кишки.</p> <p>2. Стадия онкологического процесса: T₂₋₃N₀₋₁M₀.</p> <p>3. Характеристика нутриционного статуса — гипотрофия I–II степени.</p> <p>4. Вид оперативного вмешательства: различные виды резекций прямой, сигмовидной, ободочной и слепой кишки с наложением межкишечных анастомозов и сохранением непрерывности просвета кишки.</p>	<p>1. Поражение опухолью двух и более отделов толстой кишки.</p> <p>2. Стадия онкологического процесса: T₄N₀₋₁M₀₋₁.</p> <p>3. Характеристика нутриционного статуса — кахексия.</p> <p>4. Наличие у больных сахарного диабета.</p> <p>5. Проведение оперативных вмешательств: резекции с наложением стомы или паллиативные вмешательства.</p> <p>6. Наличие сопутствующей патологии, требующей хирургического лечения.</p>	<p>1. Непереносимость большими растворами для парентерального питания и питательных смесей (аллергические реакции).</p> <p>2. Отказ больных от проведения нутриционной поддержки.</p> <p>3. Возникновение выраженной сопутствующей патологии в послеоперационном периоде (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, желудочно-кишечные кровотечения, отек легкого и др.).</p>

51 до 70 лет — 54 человека (62,79 %). Степень тяжести сопутствующих заболеваний, наличие обострений учитывались при выполнении операций, проведении анестезиологического обеспечения и ведении послеоперационного периода. Анестезиологическое обеспечение, схемы проведения интенсивной терапии в восстановительном периоде и антибиотикотерапия [Белобородов В.Б., 2006] с целью профилактики развития послеоперационных гнойно-септических осложнений проводились по общепринятым методикам. По этим критериям различий у исследуемых больных не отмечалось.

Вышеуказанные 86 пациентов, соответствующие критериям включения, были распределены на две группы. Группу сравнения составили 36 пациентов. Основную группу — 50 больных. По полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, видам оперативных вмешательств, ведению послеоперационного периода данные группы были однородными.

Больным группы сравнения со вторых суток послеоперационного периода в течение в среднем 5–7 суток проводилось частичное парентеральное питание растворами аминокислот («Инфезол 100» 500,0 мл/сут, что составляло 50 г/сут аминокислот; или «Хаймикс»

800,0 мл/сут 8%-ного раствора, что соответствовало 64 г/сут аминокислот) и концентрированными растворами глюкозы (20%-ный раствор 800,0 мл/сут, что составляло 160 г/сут глюкозы). Скорость введения растворов аминокислот не превышала 100,0 мл/ч, скорость введения глюкозы не превышала 80,0 мл/ч.

Больным основной группы со вторых суток послеоперационного периода в течение в среднем 5–7 дней проводилось полное парентеральное питание системами «все в одном» («Кабивен-центральный» 2053,0 мл/сут (1900,0 ккал/сут) или «Оликлиномель № 7-1000» 2000,0 мл/сут (2080,0 ккал/сут) с введенным в него 100,0 мл/сут 20%-ного раствора дипептида L-аланин-L-глутамин «Дипептивен»). Введение вышеуказанных средств осуществлялось в центральную вену. Скорость введения не превышала 100,0 мл/ч.

При разработке дизайна исследования (см рис. 1) мы руководствовались рекомендациями Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) за 2006 г., согласно которым «исследования, в ходе которых изучалось бы максимальное время выживаемости пациентов без нутриционной поддержки, являются неэтичными» (Clinical Nutrition. — 2006. — Vol. 25. — P. 210–223).

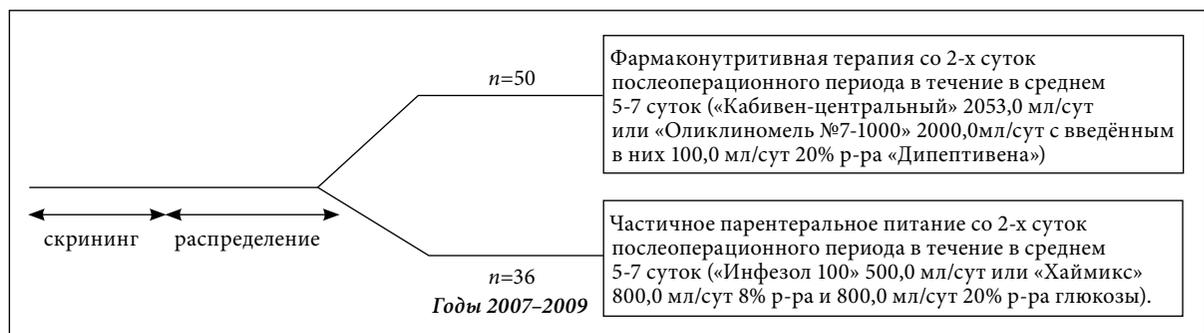


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСНОВНЫХ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ (N = 30)			
Исследуемый показатель	Фирма — изготовитель набора	Величина нормы (фирма-изготовитель)	Величина нормы (результаты исследования практически здоровых лиц)
РЭА	«Вектор-Бест» (Россия)	0–5 нг/мл (средняя 1,77)	3,64 ± 2,06 нг/мл
СА19-9	«Вектор-Бест» (Россия)	0–45 Ед/мл (средняя 6,7)	5,37 ± 2,47 нг/мл
sFAS	Bender MedSystems (Австрия)	0,1 нг/мл	67,45 ± 7,14 нг/мл
FASL	Bender MedSystems (Австрия)	0,1 нг/мл	0,01 ± 0,03 нг/мл
p53	Bender MedSystems (Австрия)	0,25 U/ml	2,01 ± 0,91 U/ml

У всех больных до операции, в первые сутки после нее и на 7-е сутки послеоперационного периода определялись соматометрические (индекс массы тела (ИМТ), окружность плеча (ОП), окружность мышц плеча (ОМП), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ) и лабораторные показатели (альбумин сыворотки крови, трансферрин сыворотки крови, абсолютное количество лимфоцитов периферической крови) нутриционного статуса. Степень нарушения состояния питания оценивалась в баллах [Хорошилов И.Е., 2000].

Забор крови у всех вышеуказанных больных колоректальным раком производили натощак, в утренние часы, перед операцией, в первые сутки после нее и на 7-е сутки послеоперационного периода. С целью стандартизации использовали пробирки для забора крови *Vacurette* с разными химическими наполнителями:

- для исследования сыворотки — пробирки с активатором свертывания (кремнеземом) и разделительным гелем, образующим барьер между сывороткой и свернувшейся кровью после центрифугирования;
- для исследования цельной крови — пробирки с К2ЭДТА (1,8 мг/мл);
- для выделения и исследования мононуклеаров из крови — пробирки с 0,1 М цитрата натрия, разделительным гелем и раствором фикола для создания градиента плотности (*BD Vacutainer CPT*, Италия).

С целью выделения фракции мононуклеаров после взятия крови пробирки центрифугировали в течение 20 минут при 1500–1800 g. После этого выделяли вместе с плазмой над разделительным гелем кольцо, содержащее мононуклеары (лимфоциты и моноциты). Готовили суспензию мононуклеаров в плазме и проводили подсчет количества выделенных клеток и их состав с помощью гематологического анализатора. В полученной взвеси

определяли содержание факторов апоптоза (растворимый FAS-рецептор и FAS-лиганд) и показателя состояния инактивации опухоли-подавляющего генома — гена p53 с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы *Bender MedSystems* (Австрия). Единицы измерения FAS-рецептора и FAS-лиганда — нг/мл. Единицы измерения гена p53 — U/ml. Определение онкоассоциированных маркеров — ракового эмбрионального антигена (РЭА) и СА19-9 — осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Единицы измерения — нг/мл.

Результаты исследований вышеуказанных показателей у больных колоректальным раком перед операций сравнивали с таковыми у практически здоровых доноров (см. табл. 2).

Кроме того, у больных обеих групп сравнивали частоту, характер и степень тяжести послеоперационных осложнений, средний койко-день и летальность.

Все исследования проводились с добровольного согласия больных («Информированное добровольное согласие») на основании статей 31, 32 и 33 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан Российской Федерации» (1993 г.).

Для анализа полученных данных нами применен пакет программ статистической обработки результатов *Statistika 6.0*. Были использованы следующие статистические методы:

1. Вычисление средней, ошибки, доверительного интервала, асимметрии, эксцесса, максимального и минимального значения. Доверительный интервал (95%), при его вычислении предполагался нормальный закон распределения случайной величины.
2. *t*-критерий Стьюдента. Применялся для получения критерия при сравнении средних значений. При сомнениях в правомерности примене-

Таблица 3

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА КЛИНИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ РАКОМ ПРЯМОЙ И ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННЫМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ									
Показатели	До операции			Послеоперационный период					
	основная группа (n=50), $M_1 \pm m_1$	группа сравнения (n=36), $M_2 \pm m_2$	p	1-е сутки после операции			7-е сутки п/о периода		
				основная группа (n=50), $M_1 \pm m_1$	группа сравнения (n=36), $M_2 \pm m_2$	p	основная группа (n=50), $M_1 \pm m_1$	группа сравнения (n=36), $M_2 \pm m_2$	p
I. Соматометрические:									
1. ИМТ, кг/см ²	16,78 ± 2,24	17,01 ± 1,85	> 0,05	16,53 ± 0,45	16,73 ± 0,35	> 0,05 > 0,05*	17,5 ± 0,4	16,63 ± 0,35	> 0,05
2. КЖСТ, мм:									
муж.	8,21 ± 1,1	8,29 ± 1,45	> 0,05	8,25 ± 0,15	8,0 ± 0,1	> 0,05*	8,47 ± 0,2	8,2 ± 0,4	> 0,05
жен.	11,35 ± 1,78	11,3 ± 0,94	> 0,05	10,95 ± 0,15	10,93 ± 0,1	> 0,05 > 0,05*	11,09 ± 0,3	10,98 ± 0,2	> 0,05
3. ОМП, см:									
муж.	19,2 ± 0,95	19,3 ± 1,1	> 0,05	18,99 ± 0,4	19,01 ± 0,15	> 0,05*	19,85 ± 0,4	19,02 ± 0,1	> 0,05
жен.	17,6 ± 1,41	17,5 ± 0,9	> 0,05	17,05 ± 0,45	16,92 ± 0,3	> 0,05 > 0,05*	17,88 ± 0,9	17,2 ± 0,7	> 0,05
4. ОП, см:									
муж.	22,74 ± 0,92	22,15 ± 0,65	> 0,05	21,88 ± 0,25	21,74 ± 0,1	> 0,05*	22,1 ± 0,2	21,86 ± 0,1	> 0,05
жен.	20,85 ± 1,35	21,1 ± 1,4	> 0,05	20,1 ± 0,2	20,89 ± 0,15	> 0,05 > 0,05*	20,6 ± 0,2	20,74 ± 0,15	> 0,05
II. Лабораторные:									
1. Альбумины, г/л	31,43 ± 1,9	31,46 ± 2,35	> 0,05	26,47 ± 1,25	27,01 ± 0,94	> 0,05 < 0,05*	41,5 ± 1,35	32,8 ± 0,65	< 0,05
2. Трансферрин, г/л	1,61 ± 0,09	1,59 ± 0,09	> 0,05	1,3 ± 0,08	1,28 ± 0,03	> 0,05 < 0,05*	2,01 ± 0,17	1,33 ± 0,05	< 0,01
3. Лимфоциты, тыс.	1157 ± 341	1174 ± 316	> 0,05	919 ± 79	932 ± 67	> 0,05 < 0,05*	1945 ± 278	1107 ± 32	< 0,01

* По сравнению с данными до операции.

ния *t*-критерия использовали непараметрический критерий Манна — Уитни для двух независимых выборок.

3. Для оценки клинической эффективности исследуемых качественных и порядковых признаков использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, характеризующий силу связи между исследуемыми признаками.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До операции при сравнении данных по исследованным биомаркерам в основной группе и в группе сравнения получены следующие результаты:

- РЭА: $8,46 \pm 3,15$ и $9,09 \pm 2,89$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$);
- СА19-9: $13,22 \pm 3,63$ и $12,89 \pm 3,83$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$);
- р53: $3,47 \pm 1,26$ и $3,11 \pm 1,45$ U/ml соответственно ($p > 0,05$);

- sFAS в лимфоцитах: $143,18 \pm 11$, и $142,2 \pm 14,25$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$);
- FASL в лимфоцитах: 0,1 и 0,1 нг/мл соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, различия между больными РЖ и относительно здоровыми донорами (см. табл. 2) по исследованным показателям были статистически значимыми ($p < 0,04$), а между основной группой и группой сравнения статистически значимых различий не отмечалось.

В первые сутки после операции по исследованным биомаркерам в основной группе и в группе сравнения отмечалась следующая динамика:

- РЭА: $5,24 \pm 2,65$ и $4,96 \pm 2,23$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$);
- СА19-9: $6,84 \pm 3,11$ и $6,01 \pm 3,38$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$);
- р53: $8,31 \pm 1,42$ U и $9,01 \pm 0,79$ U/ml соответственно ($p > 0,05$);

- sFAS в лимфоцитах: $191,75 \pm 10,15$ и $189,9 \pm 9,93$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$);
- FASL в лимфоцитах: $0,22 \pm 0,06$ и $0,23 \pm 0,41$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$).

Статистически значимых различий между исследованными показателями у больных основной группы и группы сравнения в первые сутки после операции не отмечалось (по всем показателям $p > 0,05$). Но если сравнивать значения изучаемых биомаркеров в обеих группах с таковыми до операции, то результаты получились следующие: в первые сутки после радикального хирургического вмешательства происходило статистически значимое повышение уровня экспрессии мутантного гена p53 ($p < 0,01$) и показателей апоптоза лимфоцитов sFAS ($p < 0,05$) и FASL ($p < 0,01$); также происходило статистически значимое снижение значений РЭА ($p < 0,01$) и СА19-9 ($p < 0,01$).

Таким образом, после операции у больных раком прямой и ободочной кишки, осложненным хронической толстокишечной непроходимостью, происходит активация процессов апоптоза лимфоцитов и активация опухоль-подавляющего генома, хотя динамика значений ОМ до операции и после нее свидетельствует о радикальности проведенных хирургических вмешательств.

На 7-е сутки послеоперационного периода после проведения фармаконутритивной терапии больным основной группы и частичного парентерального питания больным группы сравнения данные по исследованным биомаркерам были следующие:

- РЭА: $2,1 \pm 1,36$ и $4,38 \pm 2,66$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$);
- СА19-9: $3,03 \pm 2,17$ и $6,14 \pm 2,94$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$);
- p53: $2,1 \pm 1,63$ и $11,13 \pm 3,07$ U/ml соответственно ($p < 0,01$);
- sFAS в лимфоцитах: $104,7 \pm 11,3$ и $418,1 \pm 14,31$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$);
- FASL в лимфоцитах: $0,13 \pm 0,05$ и $0,27 \pm 0,44$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, отмечено выраженное положительное влияние фармаконутритивной терапии (в отличие от частичного парентерального питания) на динамику ОМ, а также ингибирование процессов апоптоза лимфоцитов и процессов активации опухольподавляющего генома в раннем послеоперационном периоде у больных раком прямой и ободочной кишки, осложненным хронической толстокишечной непроходимостью.

У всех включенных в исследование больных колоректальным раком отмечалась недостаточность питания II степени (см. табл. 3).

В первые сутки после операции динамика изменений нутриционного статуса была следующей: соматометрические показатели в основной группе

и в группе сравнения не различались ни между собой, ни с соответствующими данными до операции (см. табл. 3). По лабораторным данным различия в группе сравнения и в основной группе по сравнению с соответствующими данными до операции были статистически значимыми (по всем данным $p < 0,05$). Между группами после операции статистически значимых различий по лабораторным данным отмечено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, отмечено негативное влияние хирургического вмешательства на лабораторные показатели нутриционного статуса, что свидетельствовало об истощении висцерального пула белка.

После проведения фармаконутритивной терапии больным основной группы и частичного парентерального питания больным группы сравнения по показателям нутриционного статуса были выявлены следующие изменения: статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения по соматометрическим данным не выявлено (по всем показателям $p > 0,05$ — гипотрофия II степени). При анализе изменений лабораторных данных различия между основной группой и группой сравнения были статистически значимыми ($p < 0,01$) (в основной группе лабораторные показатели соответствовали варианту нормы, в группе сравнения — гипотрофии I–II степени). При этом к 7-м суткам послеоперационного периода в основной группе отмечалась гипотрофия I степени, а в группе сравнения — гипотрофия II степени.

Таким образом, отмечено негативное влияние операционной травмы на лабораторные критерии нутриционного статуса и выраженное положительное влияние фармаконутритивной терапии на состояние нутриционного статуса у больных основной группы к 7-м суткам послеоперационного периода.

Также на 7–10-е сутки послеоперационного периода у больных группы сравнения и основной группы развились следующие осложнения (см. табл. 4).

В группе сравнения осложнения в послеоперационном периоде возникли у 13,88% больных, в основной группе — у 4,0%. Причем во всех случаях потребовалось выполнение релапаротомии с санацией и дренированием брюшной полости, а при несостоятельности межкишечных анастомозов — с наложением разгрузочной илеостомы.

Средний койко-день в основной группе составил $11,78 \pm 2,24$ суток, в группе сравнения — $20,75 \pm 3,13$ суток ($p < 0,01$). Летальности в обеих группах не отмечалось.

При этом на 7-е сутки послеоперационного периода статистически значимые различия между исследованными биомаркерами коррелировали со статистически значимыми различиями данных частоты развития

Таблица 4

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ		
Осложнение	Частота, % (в скобках — количество больных)	
	основная группа, n = 50	группа сравнения, n = 36
1. Несостоятельность швов межкишечных анастомозов	4,0 (2)	8,33 (3)
2. Абсцесс брюшной полости	—	5,55 (2)
Летальность	0	0

послеоперационных осложнений ($r_s = 0,67$), то есть отмечалась прямая корреляционная зависимость между снижением значений ОМ и особенно уровней экспрессии мутантного гена p53 и показателей апоптоза лимфоцитов (sFAS/FASL), с одной стороны, и частотой развития послеоперационных осложнений — с другой.

ВЫВОДЫ

Для оценки эффективности проведенного хирургического лечения у больных колоректальным раком наряду с определением уровня ОМ (РЭА и СА19-9) целесообразно исследовать уровень экспрессии мутантного гена p53 и маркеров апоптоза лимфоцитов (sFAS/FASL).

Для оценки эффективности проводимого клинического питания у больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде наряду с исследованием соматометрических и лабораторных показателей нутриционного статуса целесообразно определять уровень ОМ (РЭА и СА19-9) и особенно уровень экспрессии мутантного гена p53 и маркеров апоптоза лимфоцитов (sFAS/FASL).

Фармаконутритивная терапия с использованием глутамина является эффективным способом профилактики развития послеоперационных гнойно-септических осложнений у больных раком прямой и ободочной кишки.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Апоптоз (греч. Αλόπτωσις — опадание листьев) — явление программируемой клеточной смерти, сопровождаемой набором характерных цитологических признаков (маркеров апоптоза) и молекулярных процессов, имеющих различия у одноклеточных и многоклеточных организмов, то есть это процесс самоуничтожения клеток в ответ на критические, невосстановимые повреждения генома (А) или в ответ на сигналы, полученные клеткой через особые рецепторы («рецепторы смерти») (В) [McWilliams R., Erlichman C., 2005] (см. рис. 2). Апоптоз — форма гибели клетки, проявляющаяся в уменьшении ее размера, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении наружной и цитоплазматической мембран без

выхода содержимого клетки в окружающую среду. Некоторые опухоли индуцируют апоптоз лимфоцитов, тем самым угнетая противоопухолевую активность организма [McWilliams R., Erlichman C., 2005].

Согласно представленной схеме патогенеза апоптоза, p53 и sFAS/FASL являются ключевыми и, что самое важное, доступными на сегодняшний день биомаркерами нарушений иммуно-регуляторных систем у онкологических больных.

Растворимый FAS (sFAS), также называемый CD 95 или APO-1, относится классу рецепторов TNF/NGF и является поверхностным белком с м.м 36 кДа, который содержит одиночную трансмембранную область и индуцирует гибель клеток путем связывания FAS с FAS-лигандом. sFAS образуется путем отщепления 21 аминокислотного остатка от трансмембранного домена.

FAS-лиганд (FASL), известный как «фактор смерти», связывается с FAS-рецептором и индуцирует гибель клеток. При экспрессии FAS-лиганда на опухолевых клетках его растворимая форма может попадать в циркуляцию, провоцируя клетки, имеющие

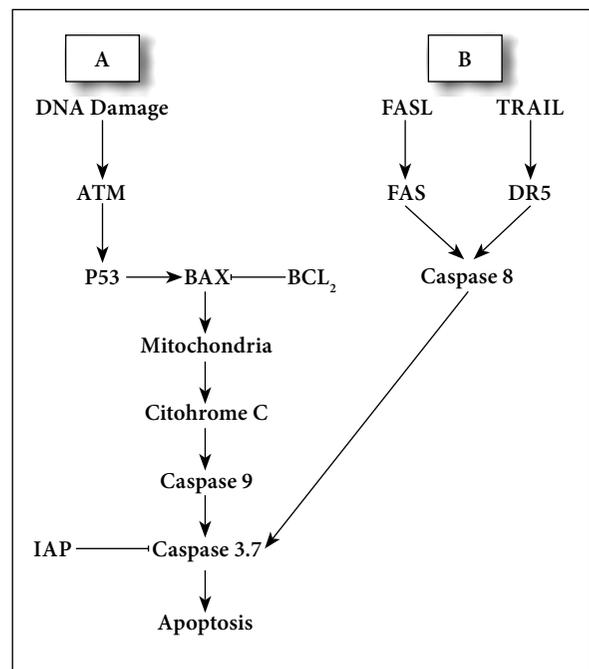


Рис. 2. Механизмы развития апоптоза [McWilliams R., Erlichman C., 2005]

на своей поверхности FAS-рецептор, к апоптозу и тем самым вызывая мультиорганные поражения, часто наблюдаемые у онкологических больных [Мейл Д., Бростофф Дж., Пот Д.Б. и др., 2007].

p53 — наиболее часто мутирующий ген, связанный с опухолевым ростом у человека. p53 является стресс-зависимым белком: в ответ на повреждение ДНК он тормозит смену фаз клеточного цикла или индуцирует апоптоз. Показано, что действие p53 на апоптоз связано с APO-1/FAS клеточной поверхности. Активность p53 регулируется фосфорилированием специфических протеинкиназ. В результате этих процессов активируется аутопротеолиз. на сегодняшний день известно более 500 мутаций гена p53. Эти мутации были найдены в различных типах трансформированных клеток системы крови и в солидных опухолях. Спектр мутаций различен для колоректального рака, рак легкого, пищевода, молочной железы, мозга и печени. Повреждение гена p53 приводит к изменению клеточного цикла, в результате чего клетка продолжает бесконтрольно делиться, что, в свою очередь, может приводить к развитию онкологических процессов, в том числе рака желудка, прямой и ободочной кишки [Делекторская В.В., 2007; Galizia G., Ferraraccio P., Lieto E. et al., 2004; Liang J-T., Huang K.-C., Jeng Y.-M. et al., 2004; Мейл Д., Бростофф Дж., Пот Д.Б. и др., 2007].

Опухолевые маркеры (онкоассоциированные маркеры, ОМ) являются важной составляющей диагностики в онкологии. Сам злокачественный рост сопровождается продукцией абнормальных типов или уровней биологических веществ. Биохимические ОМ — это вещества, образуемые опухолевыми клетками и секретлируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами [Мейл Д., Бростофф Дж., Пот Д.Б. и др., 2007]. на сегодняшний день измерение уровня ОМ широко используется в диагностике, лечении, при мониторинге состояния онкологических больных и доклинического выявления рецидивов. Часть ОМ секретируется в кровь, благодаря чему их концентрацию можно определить с помощью иммуноферментного анализа [Козлов И.Г., Рытикова Н.С., Смирнова М.А. и др., 2007]. В клинической практике используют около 20 маркеров, обладающих достаточной диагностической значимостью. Определение уровня ОМ может являться эффективным и экономически целесообразным дополнением других диагностических исследований [Мейл Д., Бростофф Дж., Пот Д.Б. и др., 2007]. Наиболее важной областью применения определения ОМ является оценка эффективности проводимого лечения и мониторинга заболевания. При этом профиль концентрации ОМ наиболее быстро и точно отражает эффективность проведенной хирургической операции, различных видов и схем терапии, указывает на полную или частичную ремиссию, а также позволяет диагностировать рецидивы задолго до их клинических проявлений.

Необходимо также отметить, что динамика показателя ОМ имеет гораздо большее значение, чем

его единичное определение [Гатауллин И.Г., Петров С.В., Валиев А.А., 2008; Engaras B., 2003; Morita S., Nomura T., Pukushima Y. et al., 2004]. Основными ОМ при раке желудка, прямой и ободочной кишки являются СА 72-4, СА 19-9, СА 242 и РЭА. Уровни данных ОМ коррелируют с ответом на проводимую терапию. Прогноз для больных с одной и той же стадией процесса значительно различается в зависимости от степени концентрации данных ОМ [Engaras B., 2003; Palmqvist R., Engaras B., Lindmark G. et al., 2003; Morita S., Nomura T., Pukushima Y. et al., 2004; Ntinas A., Zambas N., Al Mogrambi S. et al., 2004; Мейл Д., Бростофф Дж., Пот Д.Б. и др., 2007]. По данным В. Engaras [2003] и S. Morita, T. Nomura, Y. Pukushima и соавт. [2004] раково-эмбриональный антиген является гликопротеином с высоким содержанием углеводов. Он вырабатывается в тканях пищеварительного тракта эмбриона и плода. После рождения его синтез подавляется и данный антиген практически не выявляется ни в крови, ни в других биологических жидкостях здоровых людей. При раке желудка, прямой и ободочной кишки РЭА повышается и достаточно точно отражает течение злокачественного процесса. СА19-9 представляет собой карбогидратный антиген групп крови Lewis и в норме присутствует на мембране лейкоцитов. Данный ОМ отвечает за адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов и выход клетки к очагам воспаления. Гиперэкспрессия СА19-9 клетками приводит к увеличению их злокачественного потенциала за счет большей способности к метастазированию [Palmqvist R., Engaras B., Lindmark G. et al., 2003; Morita S., Nomura T., Pukushima Y. et al., 2004].

В заключение хотелось бы отметить, что проблема нарушений со стороны иммуно-регуляторных систем и проблема коррекции данных нарушений в раннем послеоперационном периоде у больных раком прямой и ободочной кишки требуют своего дальнейшего изучения. Представляется крайне необходимым исследовать у таких больных как до операции, так и в послеоперационном периоде цитокиновый профиль и маркеры оксидативного стресса, так как, по литературным данным, несомненной является тесная взаимосвязь между процессами свободнорадикального окисления (в том числе перекисного окисления липидов), с одной стороны, и механизмами цитокиновой регуляции гомеостаза, процессами апоптоза и нарушениями клеточного генома — с другой [Exner R., Weingartmann G., Eliassen M.M. et al., 2002; Мейл Д., Бростофф Дж., Пот Д.Б. и др., 2007]. Необходимо также разработать и внедрить в клиническую практику эффективные способы этиопатогенетической терапии вышеуказанных нарушений с целью дальнейшего улучшения результатов хирургического лечения онкологических больных в абдоминальной хирургии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.Б. Проблемы антибактериальной терапии тяжелых и осложненных абдоминальных инфекций // Хирургия. — 2006. — № 2. — С. 9–13.
2. Бунятян К.А. Вторичная иммунная недостаточность у хирургических больных: рациональная диагностика и коррекция: автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 2007. — 50 с.
3. Гатауллин И.Г., Петров С.В., Валиев А.А. Иммуноморфологические аспекты прогнозирования результатов лечения больных раком прямой кишки / Материалы 1-й Междун. конф. по торако-абдоминальной хирургии, посвященной 100-летию со дня рождения акад. Б.В. Петровского. — М., 2008. — С. 58–59.
4. Горбунова В.А., Бесова Н.С., Бредер В.В. и др. Лекарственное лечение рака желудка и колоректального рака. — М.: Литтера, 2006. — 168 с.
5. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2007. — 49 с.
6. Жевровский В.В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения в хирургии органов брюшной полости. — Симферополь, 2000 — 688 с.
7. Козлов И.Г., Рытикова Н.С., Смирнова М.А. и др. Каталог наборов и оборудования для клинической лабораторной диагностики группы компании «БиоХимМак». — М., 2007. — 544 с.
8. Маскин С.С., Старовидченко А.И., Карсанов А.М. и др. Причины послеоперационной летальности при толстокишечной непроходимости / Материалы 1-й Междун. конф. по торако-абдоминальной хирургии, посвященной 100-летию со дня рождения акад. Б.В. Петровского. — М., 2008. — С. 29–30.
9. Ривкин В.Л., Файн С.Н., Бронштейн А.С. и др. Руководство по колопроктологии. — М.: Медпрактика-М, 2004. — 488 с.
10. Хорошилов И.Е. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию. — СПб.: Нормед-издат, 2000. — 376 с.
11. Шуркалин Б.К., Воленко А.В., Горский В.А. и др. Послеоперационные осложнения хирургических вмешательств на толстой кишке и пути их профилактики в общехирургической клинике / Материалы 1-й Междун. конф. по торако-абдоминальной хирургии, посвященной 100-летию со дня рождения акад. Б.В. Петровского. — М., 2008. — С. 46–47.
12. Щекочихин С.А., Янин В.А., Курицин А.Н. и др. Осложнения после комбинированных операций у больных раком прямой кишки / Материалы 1-й Междун. конф. по торако-абдоминальной хирургии, посвященной 100-летию со дня рождения акад. Б.В. Петровского. — М., 2008. — С. 46.
13. Vokey E.L., Charpis P.H., Dent O.F. et al. Surgical technique and survival in patients having a curvative resection for colorectal cancer // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2003. — Vol. 46, № 7. — P. 860–866.
14. Bonnelly L. Colorectal carcinoma: is screening possible? // *Techniques in Coloproctology*. — 2004. — Vol. 8, Suppl. 1. — P. 267–272.
15. Engaras B. Individual cutoff levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 indicate of colorectal cancer with high sensitivity // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2003. — Vol. 46, № 3. — P. 313–321.
16. Exner R., Weingartmann G., Eliassen M.M. et al. Glutamine deficiency renders human monocytic cells more susceptible to specific apoptosis triggers // *Surgery*. — 2002. — Vol. 131. — P. 75–80.
17. Fukunaga Y., Higashino S., Nishiguchi Y. et al. A novel laparoscopic for stapled colon and rectal anastomosis // *Techniques in Coloproctology*. — 2003. — Vol. 7, № 1. — P. 192–197.
18. Galizia G., Ferraraccio P., Lieto E. et al. Prognostic value of p27, p53 and vascular endothelial growth factor in Dukes A and B colon cancer patients undergoing potentially curative surgery // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2004. — Vol. 47, № 11. — P. 1904–1914.
19. Hong D., Tabet J., Anvari M. Laparoscopic versus open resection for colorectal adenocarcinoma // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2001. — Vol. 44, № 1. — P. 10–19.
20. Hurlstone D.P., Karajeh M.A., Shorthouse A.J. Screening for colorectal cancer: implications for UK and European initiatives // *Techniques in Coloproctology*. — 2004. — Vol. 8, № 1. — P. 139–145.
21. Kanellos I., Zacharakis E., Christophoridis E. et al. Low anterior resection without defunctioning stoma // *Techniques in Coloproctology*. — 2002. — Vol. 6, № 1. — P. 153–157.
22. Kanellos I. Progress in the treatment of colorectal cancer // *Techniques in Coloproctology*. — 2004. — Vol. 8, № 1. — P. 211–212.
23. Kanellos I., Blouhos K., Demetriades H. The failed intraperitoneal colon anastomosis after colon resection // *Techniques in Coloproctology*. — 2004. — Vol. 8, № 1. — P. 263–265.
24. Knoop M., Vorwerk T. Protection of rectal anastomoses by transanal decompressive tubing // *Techniques in Coloproctology*. — 2003. — Vol. 7, № 1. — P. 122–124.
25. Kressner U., Graf W., Mahteme H. et al. Septic complications and prognosis after surgery for rectal cancer // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2002. — Vol. 45, № 3. — P. 316–321.
26. Kurrum Baig M., Hua Zhao R., Batista O. et al. Percutaneous postoperative intra-abdominal abscess drainage after elective colorectal surgery // *Techniques in Coloproctology*. — 2002. — Vol. 6, № 1. — P. 159–164.
27. Kwon Jae-Im, Kim Gi-Young, Park Kun-Young et al. Induction of apoptosis by linoleic acid is associated with the modulation of Bcl-2 family and Fas/FasL system and activation of caspases in AGS human gastric adenocarcinoma cells // *Journal of Medicinal Cells*. — 2008. — Vol. 11, № 1. — P. 1–8.
28. Liang J-T., Huang K-C., Jeng Y-M. et al. Microvessel density, cyclooxygenase 2 expression, K-ras mutation and p53 overexpression in colonic cancer // *Br. J. Surgery*. — 2004. — Vol. 91. — P. 355.
29. Lumely J., Stitz R., Stevenson A. Laparoscopic colorectal surgery // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2002. — Vol. 45, № 7. — P. 867–874.
30. Lustosa S., Matos D. et al. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — May 2003.
31. Mahteme H., Pahlman L. Good colorectal cancer surgery // *Techniques in Coloproctology*. — 2005. — Vol. 9, № 1. — P. 1–7.
32. Makela J.T., Kiviniemi H., Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2003. — Vol. 46, № 5. — P. 653–660.
33. Maurer C.A. Colon cancer: resections standarts // *Techniques in Coloproctology*. — 2004. — Vol. 8, № 1. — P. 239–242.
34. McWilliams R., Erlichman C. Novel therapeutics in colorectal cancer // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2005. — Vol. 48, № 8. — P. 1632–1650.
35. Мейл Д., Бростофф Дж., Пот Д.Б. и др. Иммунология / Пер. с англ. — М.: Логосфера, 2007. — 568 с.
36. Miliaris S.E., Trygonis K., Papadoniou A. Management of colorectal cancer: 20 years' experience // *Techniques in Coloproctology*. — 2004. — Vol. 8, № 1. — P. 278–281.
37. Morita S., Nomura T., Pukushima Y. et al. Does serum CA19-9 play a practical role in the management of patients with colorectal cancer? // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2004. — Vol. 47, № 2. — P. 227–232.
38. Ntinias A., Zambas N., Al Mogrambi S. et al. Postoperative follow-up of patients with colorectal cancer: a combined evaluation of CT scan, colonoscopy and tumor markers // *Techniques in Coloproctology*. — 2004. — Vol. 8, Suppl. 1. — P. 190–192.
39. Otchy D., Hyman N., Simmang C. et al. Practice parameters for colon cancer: Guidelines of American society of colon and rectal surgeons // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2004. — Vol. 47, № 8. — P. 1269–1284.
40. Palmqvist R., Engaras B., Lindmark G. et al. Prediagnostic levels of CEA and CA 19-9 in colorectal cancer: a matched case-control study // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2003. — Vol. 46, № 11. — P. 1538–1544.
41. Pasupathy S., Eu K.W., Ho Y.H. et al. A comparison between open versus laparoscopic assisted colonic pouches for rectal cancer // *Techniques in Coloproctology*. — 2001. — Vol. 5, № 1. — P. 19–22.
42. Pescatori M., Seow-Choen F. Use and abuse of new technologies in colorectal surgery // *Techniques in Coloproctology*. — 2003. — Vol. 7, № 1. — P. 1–2.
43. Pera M., Delado S., Garsia-Valdecasas J.C. et al. The management of leaking rectal anastomoses by minimally invasive techniques // *Surgical Endoscopy*. — 2002. — Vol. 16. — P. 603–606.
44. Picardi N., Pescatori M. The Grasping Tie: a novel device to facilitate low colorectal stapled anastomoses // *Techniques in Coloproctology*. — 2004. — Vol. 8, № 1. — P. 65.
45. Rose J., Schneider C., Yildirim C. et al. Complications in laparoscopic colorectal surgery: results of a multicenter trial // *Techniques in Coloproctology*. — 2004. — Vol. 8, № 1. — P. 235–238.
46. Saliangas K. Screening for colorectal cancer // *Techniques in Coloproctology*. — 2004. — Vol. 8, № 1. — P. 120–223.
47. Saliangas K., Economou A., Nikoloudis N. et al. Treatment of complicated colorectal cancer. Evaluation of the outcome // *Techniques in Coloproctology*. — 2004. — Vol. 8, Suppl. 1. — P. 199–201.
48. Scheidbach H., Schneider C., Huegel O. et al. Laparoscopic sigmoid resection for cancer // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2002. — Vol. 45, № 12. — P. 1641–1647.
49. Scheidbach H., Rose J., Huegel O. et al. Results of laparoscopic treatment of rectal cancer: analysis of 520 patients // *Techniques in Coloproctology*. — 2004. — Vol. 8, № 1. — P. 232–234.
50. Tjandra J., Kilkenny J., Buie W., Hyman N. et al. Practice parameters for colon cancer: Guidelines of American society of colon and rectal surgeons (revised) // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2005. — Vol. 48, № 3. — P. 411–423.
51. Tocchi A., Mazzoni G., Lepre L. et al. Total mesorectal excision and low rectal anastomosis for the treatment of rectal cancer and prevention of pelvic recurrences // *Techniques in Coloproctology*. — 2001. — Vol. 5, № 1. — P. 177–180.
52. Wibe A., Syse A., Andersen E. et al. Oncological outcomes after mesorectal excision for cure for cancer of the rectum: anterior versus abdominoperineal resection // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2004. — Vol. 47, № 1. — P. 48–58.
53. Yamamoto S., Watanabe M., Hasegawa H. et al. Prospective evaluation of laparoscopic surgery for rectosigmoidal and rectal carcinoma // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2002. — Vol. 45, № 12. — P. 1648–1654.
54. Zheng S., Chen K., Liu X. et al. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 2003. — Vol. 46, № 1. — P. 51–58.