

© Коллектив авторов, 2001
УДК 618.14+618.11]-006.6-097:616-089.5

З. В. Павлова, К. П. Лактионов, О. В. Короткова,
Т. Н. Заботина, М. Е. Исакова, Н. А. Купрышина

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РАКОМ МАТКИ, ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ ИНГИБИТОРОВ КИНИНОГЕНЕЗА, ВКЛЮЧЕННЫХ В СХЕМУ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

НИИ клинической онкологии

Повышенный выброс в кровь ряда биологически активных веществ, в особенности кининов, стрессорных гормонов, простагландинов при механическом повреждении тканей во время оперативных вмешательств, а также при сдавлении опухолевой массой периферических нервных стволов, сплетений, спинного, головного мозга, приводит к нарушению системной гемодинамики, метаболизма внутренних органов, микроциркуляции, повышению перекисного окисления липидов, что играет важную роль в формировании острого и хронического болевого синдромов у онкологических больных [4, 5].

Нами в предыдущих работах [1, 2, 6, 7] показано, что в восприятии болевого сигнала и формировании ответной реакции на него важная роль принадлежит эндогенным опиоидным пептидам — В-эндорфинам, тесно связанным с системой опиоидных рецепторов, участвующих в механизме регуляции боли.

Кининоподобные пептиды, стрессорные гормоны увеличивают чувствительность болевых механорецепторов.

Известно, что у онкологических больных повышены активность протеолитических ферментов в опухолевой клетке и лабильность ее мембран.

Это служит обоснованием к применению ингибиторов синтеза кининов, антистрессорных протекторных препаратов, снижающих выброс аминов [4].

Цель настоящей работы — изучение влияния ингибиторов синтеза кининогена, включенных в схему интра- и послеоперационного обезболивания онкологических больных, на эффективность анальгезии и на иммунный статус, а также изучение иммунного статуса больных с хроническим болевым синдромом в процессе проводимого обезболивания.

Материалы и методы. Исследования проведены у 3 групп больных. 1-я группа (исследуемая) — 15 больных раком тела, шейки матки и яичников, которым в схему интра- и послеоперационного обезболивания были включены ингибиторы кининогена — 30 000 ЕД контрикала или 100 000 ЕД гордокса, вводимых внутривенно в 200 мл 5% раствора глюкозы в начале операции, на 2-е и на 3–5-е сутки после операции.

2-я группа (контрольная) — 15 больных с той же патологией, но которым в схему общего обезболивания ингибиторы кининогена не включали.

3-я группа — 10 incurable онкологических больных с различной локализацией опухолевого процесса, с хроническим болевым синдромом различной интенсивности (от 2 до 4 баллов по ВАШ). Больным проводили обезболивание методом эпидуральной опиат-аналгезии. Использовали малые дозы 1% раствора морфина (5 мг), разведенные в 10 мл 0,9% изотонического раствора хлорида натрия, вводимые через постоянный эпидуральный катетер по общепринятой методике. Как и во 2-й группе ингибиторы кининогена в схему обезболивания не включали.

Адекватность анестезии во время операции оценивали по показателям кровообращения (артериальное давление, частота сердечных сокращений,

Z.V.Pavlova, K.P.Laktionov, O.V.Korotkova, T.N.Zabotina,
M.E.Isakova, N.A.Kupryshina

CHANGES IN IMMUNITY STATUS OF PATIENTS WITH CANCER OF THE WOMB, OVARIES RECEIVING INTRA- AND POSTOPERATIVE ANALGESIA WITH KININ SYNTHESIS INHIBITORS

Institute of Clinical Oncology

Increased release into circulation of some biologically active substances such as kinins, stress hormones, prostaglandins induced by mechanical injury of tissues during surgical operations as well as by compression of peripheral nerve trunks, plexuses, spinal cord, brain by the tumor lead to impairment of systemic hemodynamics, visceral metabolism, microcirculation, increased lipid peroxidation which make a considerable contribution to generation of acute and chronic pain in cancer patients [4,5].

We demonstrated previously [1,2,6,7] that endogenous opioid peptides, b-endorphins, and their receptors play an important part in perception of and response to pain signal.

Kinin-like peptides, stress hormones increase sensitivity of pain mechanoreceptors.

As known, cancer patients demonstrate elevated activity of tumor cell proteolytic enzymes and membrane lability. This is a theoretical background for the use of kinin synthesis inhibitors, antistress protectors reducing amine release [4].

The purpose of this study was to analyze the effect of kinin synthesis inhibitors included in schedules of intra- and postoperative analgesia of cancer patients on the analgesia effect and patients' immunity status as well as to evaluate immunity of patients with chronic pain in the process of analgesia.

Materials and Methods. The study was performed in three patient groups. Group 1 (test) was composed of 15 patients with endometrial, cervical and ovarian cancer receiving intra- or postoperative analgesia with kinin synthesis inhibitors, contrical, 30,000 units, or gordox, 100,000 units intravenously in 5% glucose solution, 200 ml, at the operation start, on days 2 and 3-5 after operation.

Group 2 (control) consisted of 15 patients with the same pathology who received analgesia without kinin synthesis inhibitors.

Group 3 was composed of 10 incurable cancer patients with tumors of different sites and chronic pain of various intensities (VAS score 2 to 4). The patients received epidural opiate analgesia with low-dose 1% morphine (5 mg) diluted in 0.9% sodium chloride isotonic solution (10 ml) as administered through a permanent epidural catheter by standard technique. Like group 2 these patients received no kinin synthesis inhibitors within the analgesia regimens.

Intraoperative analgesia effect was assessed by circulation characteristics (arterial pressure, heart rate, ECG, acid-base ratio, O₂). Surgery was performed under endotracheal anesthesia with 2:1 nitrous oxide/oxygen mixture, subnarcotic doses of phentanyl, droperidole, relaxants, seduxen.

Vein blood was harvested for immunity status testing from groups 1 and 2 patients in operating room before surgery (sample 1), postoperatively at pain peak (sample 2), after analgesia cessation (sample 3) and on days 3 to 5 after surgery (sample 4).

In patients with chronic pain (group 3) blood was harvested before (sample 1) and after (sample 2) effective analgesia.

Peripheral blood testing was made in parallel in groups 1 and 2.

ЭКГ, кислотно-основное состояние, Sp, O_2). Операции производили под эндотрахеальным наркозом с использованием смеси закиси азота с кислородом в соотношении 2:1, субнаркозных доз фентанила, дроперидола, релаксантов, седуксена.

Забор крови из вены на иммунологический статус в 1-й и 2-й группах больных производили в операционной перед началом операции (1-я проба), после операции на фоне интенсивной боли (2-я проба), после проведенного обезбоживания (3-я проба) и на 3—5-е сутки после операции (4-я проба).

В 3-й группе забор крови осуществляли на фоне хронической боли, до обезбоживания (1-я проба) и после эффективного обезбоживания (2-я проба).

Параллельно в указанные выше сроки в 1-й и 2-й группах проводили исследование периферической крови.

В послеоперационном периоде обезбоживание в первых двух группах осуществляли в основном ненаркотическими анальгетиками: 5 мл баралгина внутримышечно, суммарно 20 мл в сутки, 3 мл (75 мг) диклофенака натрия внутримышечно, суммарно 9—12 мл, 2,0 мл 50% раствора анальгина внутримышечно, суммарно 6—8 мл. При недостаточном обезбоживающем эффекте вводили 2% раствор промедола внутримышечно. В 3-й группе 5 мг 1% раствора морфина (0,5 мл) вводили эпидурально через каждые 12—16 ч.

Иммунологическую активность больных оценивали на основании изменений клеточного иммунитета. Изучали наиболее информативные маркеры, выявляющие степень иммунодепрессии перед операцией, на фоне послеоперационной боли и боли хронической, после эффективного обезбоживания.

Экспрессию поверхностных антигенов лимфоцитов оценивали в реакции непрямого поверхностной иммунофлюоресценции с применением моноклональных антител серии ISO, полученных в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, к дифференцированным антигенам лейкоцитов человека: CD3, CD5, CD7 (маркеры T-лимфоцитов), CD4 (маркер хелперов/индукторов), CD8 (маркер супрессоров/цитотоксических T-лимфоцитов), CD22 (маркер B-лимфоцитов), HLA-DR (маркер B-лимфоцитов и активированных T-лимфоцитов), CD38 (маркер активированных лимфоцитов), CD56 (маркер естественных киллеров), CD71 (рецептор трансферрина), CD45 RA (маркер T- и B-лимфоцитов и 40% NK-клеток).

Процент антигенположительных клеток, экспрессирующих дифференцировочные антигены, определяли в «гейте» лимфоцитов на проточном цитофлуориметре FACScan («Becton Dickinson», США). В каждом образце накапливали не менее 10 000 событий. Анализ проводили с использованием программного обеспечения Consort 32 «Lysis II» версии 1.02.

Иммунорегуляторный индекс оценивали по соотношению $CD4^+$ и $CD8^+$ -клеток.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов обезбоживания во время операции показал, что количество наркотического анальгетика фентанила в исследуемой группе больных было в 1,2 раза меньше, чем в контрольной.

В послеоперационном периоде в исследуемой группе адекватное обезбоживание было достигнуто у 35% больных в 1-е сутки, у 52% — во 2-е сутки и у 89% — на 3-и сутки.

Потребность в анальгетике центрального действия промедола в исследуемой группе была значительно ниже по сравнению с контролем, а именно на 60, 69 и 75% соответственно. Подобные близкие данные получены и другими авторами [4].

Параллельное исследование показателей периферической крови выявило на фоне выраженной послеоперационной боли небольшой лейкоцитоз ($9,6 \cdot 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом (до $28,0 \pm 2,0\%$). При эффективном обезбоживании в первые 2 сут наблюдалось некоторое недостоверное снижение числа лейкоцитов и уменьшение палочкоядерного сдвига (на $9,1 \pm 1,2\%$).

На 3-и сутки после операции указанные показатели периферической крови приближались к исходным (при благоприятном течении послеоперационного периода) в исследуемой группе больных и на 4—6-е сутки — в контрольной.

Сравнительный анализ иммунологических показателей больных до операции с аналогичными показателями здоровых доноров выявил исходное нарушение в периферическом звене иммунной системы, наиболее общими чертами которого является снижение относительного числа T-лимфоцитов

Postoperative analgesia in groups 1 and 2 was mainly given with non-narcotic drugs such as baralgin, 5 ml, intravenously, total daily dose 20 ml, diclofenac-natrium, 3 ml (75 mg), intramuscularly, total dose 9-12 ml, 50% analgin, 2 ml, intramuscularly, total 6-8 ml. Patients with insufficient analgesia received additionally 2% promedole solution intramuscularly. Patients from group 3 received 1% morphine solution, 5 mg (0.5 ml), epidurally every 12 to 16 hours.

Assessment of patients' cell immunity was made by most informative markers indicating degree of immunity depression before surgery, against the background of postoperative and chronic pain, after effective analgesia.

Expression of lymphocyte surface antigens was assessed by indirect surface immunofluorescence with monoclonal ISO antibodies to human leukocytic antigens CD3, CD5, CD7 (T-lymphocyte markers), CD4 (helper/inducer marker), CD8 (suppressor/cytotoxic T-lymphocyte marker), CD22 (B-lymphocyte marker), HLA-DR (B-lymphocyte and activated T-lymphocyte marker), CD38 (activated lymphocyte marker), CD56 (natural killer marker), CD71 (transferrin receptor), CD45 RA (T-, B-lymphocyte and 40% NK marker) derived at the N.N.Blokhin CRC.

Percentage of antigen-positive cells was assessed in the lymphocyte gate of a FACScan (Becton Dickinson, USA) flow cytometer with not less than 10,000 events per specimen accumulated. The analysis was performed using a Consort 32 (Lysis II) 1.02 software.

Immunoregulatory index was assessed by $CD4^+/CD8^+$ ratio.

Results and Discussion. Analysis of intraoperative analgesia effect demonstrated that patients from groups 1 and 2 had 1.2-fold lower levels of narcotic analgesic phentanyl as compared to the control.

In the test group effective analgesia was achieved in 35% of cases on day 1, in 52% on day 2 and in 89% on day 3.

Demand of central analgesic promedole in the test group was much lower than in the control (by 60%, 69% and 75%, respectively). Other authors report similar data [4].

The parallel peripheral blood tests in patients with pronounced postoperative pain discovered mild leukocytosis ($9.6 \times 10^9/\text{l}$) with a band shift (up to $28.0 \pm 2.0\%$). There was a decline (not statistically significant) in leukocyte count and in the band shift ($9.1 \pm 1.2\%$) within the first 2 postoperative days under effective analgesia.

These peripheral blood tests were close to baseline (in cases with uneventful postoperative course) on day 3 in the test group and on days 4 to 6 in the control.

Comparison of immunity tests in the patients before surgery and in healthy donors discovered a baseline impairment in the peripheral component with most common decrease in relative count of T-lymphocytes ($CD3^+$, $CD5^+$, $CD7^+$ cells), abnormal T-cell subpopulational structure as a small relative and absolute numbers of $CD4^+$ lymphocytes. Immunoregulatory index in the patients was 1.19. Besides, the patients presented with a significant decline in natural killers ($CD56^+$ cells) and lymphocytes expressing activation antigen CD38 (table 1).

Patients from groups 1 and 2 with acute pain demonstrated a dramatic fall in lymphocyte absolute number (731 ± 48 cells per mcl and 916.3 ± 67 cells per mcl, respectively). There were pronounced changes in lymphocyte populational composition too as continuing decline in mature T-lymphocytes ($CD3^+$) to $47.8 \pm 1.1\%$ in group 1 and to $50.0 \pm 0.2\%$ in group 2 (table 2). Of note is an increase in natural killers and expression of transferrin receptor CD71 that is a marker of cell S-phase, i.e. is expressed on cells with active metabolism. Patients from group 2 who did not receive kinin inhibitors also presented with decline in B-lymphocytes.

After analgesia patients from group 1 demonstrated an increasing trend in lymphocyte absolute number in contrast to group 2 in which this parameter continued to fall. Patients from

(CD3⁺-, CD5⁺-, CD7⁺-клетки), нарушение в субпопуляционной структуре Т-клеточного звена иммунитета за счет малого относительного и абсолютного количества CD4⁺-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс в группе больных составил 1,19. Кроме того, у исследуемых пациентов достоверно снижено число естественных киллеров (CD56⁺-клетки) и лимфоцитов, экспрессирующих активационный антиген CD38 (табл. 1).

На фоне острой боли у больных 1-й и 2-й групп резко падает абсолютное число лимфоцитов и составляет 731±48 и 916,3±67 кл/мкл соответственно. Популяционный состав лимфоцитов также претерпевает значительные изменения. Относительное число зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) продолжает снижаться и достигает уровня 47,8±1,1% у пациентов 1-й группы и 50,0±0,2% у больных 2-й группы (табл. 2). Обращает на себя внимание факт возрастания числа естественных киллеров и повышения экспрессии рецептора трансферрина CD71, который является маркером S-фазы клеточного цикла, т. е. представлен на активно метаболизирующих клетках. У больных 2-й группы, которым в схему общего обезболивания не включали ингибиторы кининогенеза, происходит и снижение содержания В-лимфоцитов.

После обезболивания у больных 1-й группы наблюдается тенденция к увеличению абсолютного числа лимфоцитов, в то время как у больных 2-й группы этот показатель продолжает снижаться. В 1-й группе больных, получающих гордокс или контрикал, отмечено восстановление Т-клеточного звена иммунитета. В контрольной группе сохраняется иммунодефицит по Т-лимфоцитам (CD3⁺-, CD5⁺-, CD7⁺-, CD8⁺-клетки). Отмечено изменение в соотношении субпопуляций Т-лимфоцитов за счет увеличения CD4⁺-клеток в обеих изучаемых группах. Иммунорегуляторный индекс составляет 1,36±0,41 и 1,9±0,21. Однако отмечается снижение содержания В-лимфоцитов до 1,48±1,8% в 1-й группе и до 5,0±0,31% во 2-й. У пациентов контрольной группы также значительно уменьшается число лимфоцитов, экспрессирующих маркеры активации CD38 и HLA-DR.

На 3—5-е сутки после операции у больных 1-й группы отмечена положительная динамика лабораторных параметров. Частично происходит и восстановление абсолютного числа лимфоцитов, которое составляет 1024,9±168 кл/мкл в 1-й и 1097,6±121 кл/мкл во 2-й группе. Количество CD3⁺-, CD5⁺-, CD7⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов соответствует уровню здоровых доноров, в то время как в контрольной группе сохраняется уменьшение показателей клеточного звена иммунитета. Соотношение в субпопуляциях Т-лимфоцитов остается на прежнем уровне. Следует отметить, что у больных обеих групп обнаруживается недостаточность естественных киллеров и В-лимфоцитов.

Таким образом, в процессе обезболивающей терапии с включением ингибиторов кининогенеза происходит наиболее выраженное и более раннее восстановление исследуемых показателей Т-клеточного иммунитета.

Что касается incurable больных 3-й группы, то нами не было отмечено видимых изменений в показателях иммунного статуса на фоне проведенного эффективного обезболивания. Это обусловлено, вероятно, резким снижением исходных показателей иммунитета, истощением иммунной

Таблица 1

Table 1

Показатели иммунного статуса у больных раком матки, яичников до операции

Immunity tests in patients with uterine and ovarian cancer before surgery

Показатели	Здоровые доноры	Больные
Лейкоциты, кл/мкл Leukocytes, cells per mcl	5943±166	6280±154
Лимфоциты, кл/мкл Lymphocytes, cells per mcl	1678±73	1406±56
Лимфоциты Lymphocytes	28,2±0,91	22,43±0,87
CD3	62,8±1,18	53,03±0,17
CD5	63,7±1,2	51,8±1,5
CD7	73,3±1,1	61,4±0,2
CD4	37,1±1,2	29,1±0,68
CD8	25,5±0,8	24,4±0,8
CD22	7,04±0,62	5,08±0,24
HLA-DR	9,8±0,5	10,01±0,22
CD38	30,6±1,5	21,6±0,8
CD45RA	54,0±1,3	24,8±1,5
CD56	18,8±1,6	9,2±1,0
CD71	3,9±0,4	4,8±0,2
CD4/CD8	1,5±0,4	1,19±0,33
Tests	Healthy donors	Patients

group 1 receiving gordox or contrycal presented with recovery of T-cell immunity. While the control group preserved T-lymphocyte deficiency (CD3⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD8⁺ cells). There was a shift in T-cell subpopulational ratio as increase in CD4⁺ cells in both groups. Their immunoregulatory indices were 1.36±0.41 and 1.9±0.21. However, there was a decrease in B-cells up to 1.48±1.8% in group 1 and to 5.0±0.31% in group 2. The control group also presented with a considerable decline in lymphocytes expressing activation markers CD38 and HLA-DR.

On days 3 to 5 following surgery patients from group 1 had positive changes in laboratory tests. They presented with partial recovery of lymphocyte absolute number which reached 1024.9±168 cells per mcl in group 1 and 1097.6±121 cells per mcl in group 2. Counts of CD3⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes were the same as in healthy donors, while in the control group the T-cell tests were below normal. T-lymphocyte subpopulational composition remained at the same level. Note, that both groups presented with deficiency in natural killers and B-lymphocytes.

So, analgesia with kinin synthesis inhibitors resulted in a more pronounced and earlier recovery of T-cell immunity.

As concerns incurable patients from group 3, there were no visible changes in their immunity status in the process of analgesia. This might be due to the dramatic baseline decline in their immunity tests, general impairment of the immune system under long-lasting permanent nociceptive irritation, intoxication.

Таблица 2

Table 2

Показатели иммунного статуса у больных раком матки, яичников в послеоперационном периоде
Postoperative immunity tests in patients with uterine and ovarian cancer

Показатели	На высоте боли (2-я проба крови)		После обезболивания (3-я проба крови)		3–5-е сутки после операции (4-я проба крови)	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Лейкоциты, кл/мкл Leukocytes, cells per mcl	9550±587	9200±443	9170±579	10 035±588	6090±495	7036±533
Лимфоциты, кл/мкл Lymphocytes, cells per mcl	731±48	916,3±67	885,8±42	702,4±55	1024,9±168	1097,6±121
Лимфоциты Lymphocytes	7,66±0,32	9,96±0,46	9,66±0,41	7,0±0,23	16,83±1,51	15,6±1,32
CD3	47,8±1,12	50,0±0,2	64,3±1,08	46,6±1,1	59,7±0,22	46,1±0,1
CD5	58,5±0,24	64,2±0,7	58,1±0,3	52,6±1,0	60,2±0,14	50,5±0,5
CD7	66,6±0,23	62,9±0,7	68,6±0,08	60,4±0,6	68,0±0,15	55,0±0,2
CD4	31,8±1,2	34,4±0,4	42,7±1,1	39,2±0,3	36,4±0,3	40,2±1,1
CD8	29,4±0,1	25,3±0,3	31,3±0,8	20,4±0,2	26,6±0,26	17,1±0,5
CD22	7,03±0,76	3,5±0,03	1,48±1,8	4,0±0,3	3,38±0,9	2,0±0,3
HLA-DR	10,8±0,9	5,3±0,07	16,35±0,7	5,3±0,02	10,4±10,4	9,1±0,2
CD38	20,6±0,8	22,9±0,4	24,62±0,6	10,8±1,5	25,9±0,01	13,3±0,7
CD45RA	51,8±0,11	54,0±0,2	58,5±0,65	59,8±0,56	46,5±1,2	36,7±1,3
CD56	11,3±0,43	18,1±0,2	12,7±1,8	17,8±0,6	6,2±1,1	4,2±0,5
Tests	group 1	group 2	group 1	group 2	group 1	group 2
	At pain peak (blood sample 2)		After analgesia (blood sample 3)		On days 3-5 postoperatively (blood sample 4)	

системы организма под влиянием длительного, постоянного болевого ноцицептивного раздражителя, интоксикации.

Подобные результаты получены и другими авторами, но в процессе адъювантной иммуномодуляции. Так, Ким Сун Гул и соавт. [3], изучавшие иммунное состояние больных раком желудка на фоне терапии иммуномодуляторами (флуронизидин, левамизол), отметили улучшение иммунного состояния после радикальных операций, особенно у пациентов с низкими исходными показателями иммунитета.

При распространенном же процессе у этих больных не был обнаружен иммунный ответ на терапию иммуномодуляторами.

Данными других авторов, касающихся изменений иммунологического статуса при послеоперационной анальгезии, обезболивании инкурабельных больных, мы не располагаем.

Выводы. 1. Ингибиторы кининогенеза (контрикал, гордокс), включенные в схему интра- и послеоперационного обезболивания больных раком матки и яичников, повышают эффективность обезболивания анальгетиков периферического действия (диклофенак натрия, баралгин, анальгин), что позволяет уменьшить потребность в наркотических анальгетиках.

2. У больных раком матки и яичников до операции по сравнению со здоровыми донорами выявляется исходное снижение числа Т-лимфоцитов, нарушение в субпопуляционной структуре Т-клеточного звена иммунитета за счет малого количества CD4⁺-лимфоцитов, снижение числа естественных киллеров и лимфоцитов, экспрессирующих активационный антиген.

Similar results are also reported by other investigators as concerns adjuvant immunomodulation. For instance Kim Sun Gui et al. [3] studied immunity in patients with gastric cancer receiving immunomodulating therapy (fluronizidine, levamisole) to discover amelioration of the patients' immunity after radical surgery, especially in cases with low immunity parameters at baseline.

In contrast, patients with advanced disease had no immune response to immunomodulator therapy.

Unfortunately we have no data from other authors concerning changes in immunological status of patients due to postoperative analgesia, analgesia of incurable cases.

Conclusions. 1. Inclusion of kinin synthesis inhibitors (contrical, gordox) into intra- and postoperative analgesia of patients with uterine and ovarian cancer improves the effect of peripheral analgesics (diclofenac-natrium, baralgin, analgin) and thus reduces demand of narcotic analgesics.

2. Patients with uterine and ovarian cancer had decreased baseline levels of T-lymphocytes, abnormal T-cell subpopulational composition as decreased CD4⁺ lymphocyte count, decreased counts of natural killers and activation antigen-expressing lymphocytes in comparison with healthy donors.

3. Early postoperatively the patients presented with a fall in lymphocyte absolute number, mature T-lymphocytes up to 47.8±1.1% in the test group and up to 50.0±0.8% in the control. There was also a decline in lymphocyte immunoregulatory

3. В раннем послеоперационном периоде на фоне острой боли снижается абсолютное число лимфоцитов, количество зрелых Т-лимфоцитов до $47,8 \pm 1,1\%$ в исследуемой группе и до $50,0 \pm 0,8\%$ в контрольной. Уменьшается иммунорегуляторный индекс лимфоцитов за счет падения $CD4^+$ -клеток. В контрольной группе больных снижается и содержание В-лимфоцитов.

На 3–5-е послеоперационные сутки в исследуемой группе на фоне указанной схемы обезболивания отмечено приближение параметров иммунного статуса к исходным.

4. У инкурабельных онкологических больных на фоне эффективного обезболивания не выявлено положительной динамики в показателях иммунного статуса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Исакова М. Е., Павлова З. В., Кушлинский Н. Е. // Анест. и реаниматол. — 1992. — № 2. — С. 36–38.
2. Исакова М. Е. // Там же. — 1993. — № 2. — С. 64–66.
3. Ким Сун Гул, Билинский В. Т., Шиян Д. Н. // Всесоюзная конференция с международным участием, 10–13 сентября 1991 г. — Новгород, 1991.

© Коллектив авторов, 2001

УДК 616-006.04-031.14.575

Н. Ф. Белев, Е. Е. Самотия, Т. П. Казубская,
Р. Ф. Гарькавцева

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Институт онкологии Молдовы, Кишинев,
НИИ клинической онкологии

Несмотря на то что исследования по проблеме рака толстой кишки (РТК) занимают одно из ведущих мест в онкологии, этиологические факторы и конкретные патогенетические механизмы этого заболевания остаются до конца невыясненными. В последнее время решение этих задач во многом связывают с медико-генетическими исследованиями, направленными на изучение роли наследственной предрасположенности в развитии РТК, его генетической гетерогенности, проблемы понятия «предрак — рак» и выявление лиц среди родственников с потенциально высоким риском заболеть этой формой опухоли.

В многочисленных исследованиях показано, что 15–20% больных колоректальным раком (КРР) имеют родственников первой степени родства с такой же патологией [2, 7, 9, 10, 12, 17]. Для родственников риск заболеть постепенно возрастает в зависимости от числа пораженных членов семьи, тяжести клинической картины (наличие полинеоплазий) и возраста проявления у них злокачественного новообразования.

Установлено общее наследование аденом и РТК [4, 5]. Признание концепции стадийного развития КРР и патогенетической связи аденомы с карциномой толстой кишки как по

indices due to a fall in $CD4^+$ cells. The control patients also had decreased B-cell counts.

On postoperative days 3 to 5 patients from the test group had immunity parameters close to baseline.

4. Incurable cancer patients receiving effective analgesia failed to demonstrate positive changes in the immunity parameters.

4. Осипова Н. А., Свиридов С. В., Новиков Г. А. // Всесоюзная конференция с международным участием, 10–13 сентября 1991 г.: Тезисы доклада. — Новгород, 1991.
5. Осипова Н. А., Петрова Н. В., Береснев В. А. // Рос. онкол. журн. — 1998. — № 3. — С. 67–71.
6. Павлова З. В., Лактионов К. П., Исакова М. Е. и др. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 1999. — № 1. — С. 32–38.
7. Павлова З. В., Лактионов К. П., Исакова М. Е., Кушлинский Н. Е. // Анест. и реаниматол. — 2000. — № 2. — С. 14–17.

Поступила 18.01.2001 / Submitted 18.01.2001

N.F.Belev, E.E.Samotiya, T.P.Kazubskaya, R.F.Garkavtseva

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF COLONIC CANCER

Oncology Institute of Moldova, Kishinev;
Institute of Clinical Oncology

Notwithstanding the fact that colonic cancer (CC) is a leading problem in oncology, its etiology and specific pathogenic mechanisms are unclear. Over the last years the investigators focus on medical genetic study, in particular on the role of hereditary proneness to CC, genetic heterogeneity of CC, the 'precancer-cancer' problem and screening of individuals at high risk of CC among relatives.

Numerous studies have demonstrated that 15% to 20% of patients with colorectal carcinoma (CRC) have first-degree relatives with the same disease [2, 7, 9, 10, 12, 17]. The risk to develop CRC is increasing in parallel with the number of relatives having the disease, disease severity (the presence of polyneoplasia) and age of CRC onset.

Adenoma and CC were found to have common inheritance [4, 5]. As the concept of gradual development of CRC and pathogenetic relationship of colonic adenoma and carcinoma as at least one of mechanisms of tumorigenesis was adopted, the study was focussed on the following areas: immunological lesions that accompanied increasing proliferative and dysplastic changes in the colon; HLA antigens associated with CC and