

рецидивную опухоль с плоскостной резекцией головки поджелудочной железы. Послеоперационный период без осложнений. При гистологическом исследовании операционного материала опухолевый узел имеет строение цистаденокарциномы. Больная выписана из стационара 6 мая 1993 г. в хорошем общем состоянии.

Описанное наблюдение свидетельствует, во-первых о длительном выживании больной после проведенного комбинированного лечения по поводу цистаденокарциномы поджелудочной железы (не исключено, что это может быть результатом крайне редко встречающегося благоприятного биологического течения рака поджелудочной железы); во-вторых, о возможности повторного удаления рецидивной опухоли поджелудочной железы.

Поступила 10.06.93 / Submitted 10.06.93

© Коллектив авторов, 1995  
УДК 616.348-006.6-089.163

*Е. В. Огородникова, А. В. Извина, В. Л. Кассиль,  
Е. А. Ксенофонтова, А. И. Салтанов, Н. Г. Солдатова,  
Ю. М. Тимофеев*

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРОСОРБЦИИ ДЛЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

*НИИ клинической онкологии*

В настоящее время отмечен рост заболеваемости и смертности от рака прямой и ободочной кишки [3, 10].

Хирургическое вмешательство является главным компонентом комплексного лечения при опухолях толстой кишки. Успех операции во многом зависит от качества предоперационной подготовки, поскольку больные при поступлении зачастую имеют симптомы эндогенной интоксикации различной степени выраженности и опухолевой кишечной непроходимости [8, 9].

Патогенез токсико-анемического синдрома определяется продукцией недифференцированных эндогенных токсинов.

В процессе распределения токсичные вещества в нативном или модифицированном виде поступают через секрет слизистой оболочки, печени и поджелудочной железы в просвет пищеварительного тракта, откуда подвергаются резорбции в кровь. Известно, что органы пищеварения, помимо приема, транспорта, переваривания пищи и создания микробиоценоза, обеспечивают выведение продуктов катаболизма и принимают участие в формировании адекватной иммунной защиты [6, 7]. Таким образом, представляется теоретически обоснованным введение энтеросорбентов в просвет желудочно-кишечного тракта с целью связывания токсичных веществ.

Лечебное действие энтеросорбции может быть связано с прямыми эффектами сорбции эндогенных продуктов секреции и гидролиза, патогенных бактерий и бактериальных токсинов, биологически активных веществ,

was made (see the figure, *b* and *c*). The patient underwent another surgery on 21st April 1993, i.e. 7 years following the combined treatment. An oval tumor of 10x9 cm connected with the pancreatic head by its 3x3 cm base was discovered intraoperatively. There were neither other growths nor previous disease recurrence found.

The tumor was freed from surrounding commissures and removed by resection of the pancreatic head. The patient's postoperative course was uneventful. Histology of surgical specimens discovered cystadenocarcinoma. The patient was discharged on 6th May 1993 at good state.

This report demonstrates, first, the possibility of long-term survival following combined treatment for pancreatic cystadenoma (maybe due to favorable biological course of pancreatic cancer which is encountered very rarely), and secondly, the possibility of removal of a recurrent pancreatic cancer.

*E. V. Ogorodnikova, A. V. Ivshina, V. L. Kassil,  
E. A. Ksenofontova, A. I. Saltanov, N. G. Soldatova,  
Yu. M. Timofeev*

## THE EXPERIENCE OF APPLICATION OF ENTEROSORPTION IN PREOPERATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH COLONIC CANCER

*Research Institute of Clinical Oncology*

There have been a rise in the incidence of and mortality from colorectal cancer over the recent years [3,10].

Surgery is the primary component of complex treatment for colonic tumors. Success of the surgery to a considerable degree depends upon preoperative treatment as most of the patients have symptoms of endogenous intoxication and intestinal obstruction at admission [8,9].

Pathogenesis of the toxico-anemic syndrome is determined by production of undifferentiated endotoxins.

Native or modified toxic substances are brought to the intestinal lumen with mucosal, hepatic and pancreatic secrets to be resorbed to the blood. Besides the uptake, transport and digestion of food and the formation of microbio-cenosis, the digestive organs are known to participate in excretion of catabolic products and in adequate immune protection [6,7]. Thus, there seems to be a good theoretical reason to enter a sorbent agent in the gastrointestinal tract lumen in order to bind the toxic substances.

Therapeutic action of the enterosorption may involve direct sorption of endogenous secretion and hydrolysis products, pathogenic bacteria and bacterial toxins, biologically active substances, gases, etc. Besides, it may produce indirect effects such as arrest of the endotoxemia somatogenic phase, reduction in metabolic load on organs of natural excretion and detoxication, correction of the exchange and the immunity status [2].

газов и т. п. Кроме того, возможны опосредованные эффекты в виде купирования самотогенной стадии эндотоксикоза, снижения метаболической нагрузки на органы естественной экскреции и детоксикации, коррекции обменных процессов и иммунного статуса [2].

Настоящая работа была предпринята с целью определения адекватности метода энтеросорбции как компонента предоперационной подготовки больных раком толстой кишки. При этом ставились следующие задачи: определить информативность некоторых показателей клинического обследования для оценки степени интоксикации и эффективности лечебных мероприятий, провести сравнительную оценку метода энтеросорбции как компонента предоперационной подготовки наряду с традиционной методикой механической очистки кишечника с помощью клизм и солевых слабительных, верифицировать детоксикационные свойства сорбента.

В качестве испытуемого энтеросорбента нами был выбран препарат полифепан, разработанный и производимый Центром сорбционных технологий Санкт-Петербурга. Это представитель группы универсальных неселективных сорбентов природного происхождения (продукт химической обработки лигнина), который хорошо зарекомендовал себя при многих острых и хронических заболеваниях [2].

**Материал и методы.** Обследованы 32 больных раком толстой кишки, находившихся на лечении в проктологическом отделении ОНЦ РАМН в 1992 г.

22 больным основной группы (10 мужчин и 12 женщин, средний возраст  $62,4 \pm 1,7$  года) в комплекс предоперационной подготовки (наряду с назначением очистительных клизм и солевых слабительных) включили прием внутрь энтеросорбента полифепан. Препарат назначали за 7 дней до операции из расчета 0,5 г/кг массы тела в сутки. Всю суточную дозу делили на 3 приема (за 1,5—2 ч до еды). Продолжительность курса составляла 5 дней.

Контрольную группу составили 10 больных (8 женщин и 2 мужчин, средний возраст  $52,1 \pm 3,2$  года), не получавших перед операцией полифепан, в остальной терапии больных основной и контрольной групп не различалась.

У 11 больных основной группы опухоль была расположена в правых отделах толстой кишки, у 8 слева и у 3 в поперечной ободочной кишке. В контрольной группе у 8 больных опухоль располагалась в левой половине толстой кишки, у 1 — в правой и 1 — в поперечной ободочной кишке. В обеих группах большинство составили пациенты, которым была выполнена радикальная операция (15 в основной группе и 6 в контрольной).

Опухоли классифицировали по системе TNM. Распределение больных по клиническим стадиям приведено в таблице.

По данным жалоб и осмотра больных определяли наличие кишечной непроходимости. Стенозирование кишки опухолевым процессом подтверждали интраоперационно (см. табл.).

Всем больным выполняли лабораторное обследование: общий и биохимический анализ крови, содержание в крови среднемолекулярных пептидов, иммунологический статус. Процент антигенположительных лимфоцитов определяли в реакции непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами серии ICO [1] с подсчетом светящихся клеток на цитофлюориметре «Facs-can» (фирма «Becton-Dickinson», США).

Микрофлору кишечника исследовали, производя посевы кала на дифференциально-диагностические среды по общепринятой методике с последующим подсчетом выросших колоний и идентифицированием. Материал для исследований брали перед началом приема препарата (при поступлении) и перед операцией. Каждому больному предлагали опросный лист для регистрации субъективных ощущений в процессе приема препарата.

Больным ежедневно проводили термометрию. В обеих исследуемых группах определяли среднесуточную температуру за 7 дней до операции и непосредственно перед операцией.

Таблица

Table

Распределение больных по клиническим стадиям  
Case distribution with respect to disease stage

| Стадия | Основная группа | Контрольная группа | Всего больных |
|--------|-----------------|--------------------|---------------|
| T3N1M0 | —               | 1                  | 1             |
| T3N1M0 | 5 (1)           | 2                  | 7             |
| T3NXM0 | 5 (3)           | 2 (1)              | 7             |
| T4NXM0 | 12 (5)          | 5 (3)              | 17            |
| Stage  | Test group      | Control group      | Total         |

Примечание. В скобках указано число больных с явлениями частичной кишечной непроходимости.

Note. Numerals in parentheses show the number of patients with partial intestinal obstruction.

The purpose of our study was to evaluate enterosorption as a component of preoperative treatment for colonic cancer. The objectives of the study were to assess informative value of some parameters of clinical examination in relation to degree of intoxication and efficacy of treatment, to compare enterosorption as an element of patient preoperative treatment with standard methods of mechanical purgation using enema and saline purges, to verify detoxication characteristics of the sorbent.

A drug poliphepane developed and manufactured at the Center for Sorption Technologies, St. Petersburg, was used as a test enterosorbent. This agent belongs to universal non-selective sorbents of natural origin (a product of chemical processing of lignin) and has shown good results in management of many acute and chronic diseases [2].

**Material and Methods.** 32 patients with colonic cancer treated at the Proctology Unit of the CRC RAMS in 1992 were entered into the study.

22 patients of the test group (10 males and 12 females, mean age  $62.4 \pm 1.7$  years) received the enterosorbent polyphosphate *per os* (besides enema and saline purges) within a complex of preoperative treatment. The drug was administered at 0.5 g/kg body weight per day, the therapy starting 7 days before surgery. The daily dose was given in 3 administrations (1.5-2 hours before meals). Duration of treatment was 5 days.

The control group consisted of 10 patients (8 females and 2 males, mean age  $52.1 \pm 3.2$  years) who received the same preoperative therapy as the test group minus polyphosphate.

Tumor sites in the test group were right segments of the colon in 11, left segments of the colon in 8 and transverse colon in 3 cases. Tumor sites in the control were colonic left half in 8, colonic right half in 1 and transverse colon in 1 cases. Most patients in both groups underwent radical surgery (15 in the test group and 6 in the control).

Disease staging was performed according to the TNM system. Case distribution with respect to disease clinical stage is presented in the table.

The presence of intestinal obstruction was determined by the patients' complains and by examination. Disease-related intestinal stenosis was verified intraoperatively (see the table).

All the patients underwent laboratory investigations including complete blood count, analysis of blood biochemical profile, evaluation of blood medium molecular peptides, assessment of immunity status. Percentage of antigen-positive lymphocytes was evaluated by indirect immunofluorescence using ICO monoclonal antibodies [1], the fluorescent cells were counted using a FACS-scan (Becton-Dickinson, USA) cytometer.

Intestinal microflora was analyzed according to a standard methodology involving count and identification of colonies in feces culture grown in differential diagnosis media. Material for the analysis was taken before therapy (on admission) and before surgery. Each patient filled in a sheet for registration of subjective sensations during the therapy.

**Результаты и обсуждение.** Благоприятное воздействие энтеросорбции субъективно отмечалось больными основной группы уже на 2—3-й день приема полифепана. Улучшалось самочувствие, уменьшалась тошнота, нормализовалась температура тела. Последнему показателю уделялось особое внимание, поскольку лихорадка является достоверным признаком токсемии у онкологических больных и ее исчезновение свидетельствует об эффективности детоксикации.

В основной группе перед операцией температура тела нормализовалась у 9 больных из 16, имевших гипертермию. В контрольной группе температура стала нормальной у 2 из 7. На наш взгляд, изменение температурной реакции может косвенно свидетельствовать об эффективности проведенного курса энтеросорбции.

Многие авторы обращают особое внимание на динамику содержания среднемолекулярных пептидов крови как универсальный показатель степени интоксикации при различных патологических процессах [4, 5].

Измеряя уровень «средних молекул» у обследованных больных, мы отмечали исходное увеличение их содержания в среднем на 30% в обеих группах. В процессе проводимой предоперационной подготовки наблюдалось некоторое снижение их (на 11%) в основной группе по сравнению с контролем.

При оценке влияния энтеросорбции на некоторые показатели гомеостаза получены следующие изменения лабораторных данных. Содержание гемоглобина у больных основной группы повысилось в среднем с  $11,5 \pm 0,4$  до  $12,14 \pm 0,65$  г/л (по сравнению с исходным повысилось у 7 больных). В контрольной группе отмечено некоторое снижение: с  $11,28 \pm 0,94$  г/л в начале наблюдения до  $10,0 \pm 0,56$  г/л перед операцией. Однако мы не наблюдали достоверных изменений содержания эритроцитов крови ни в основной, ни в контрольной группе:  $(4,69 \pm 0,12) \cdot 10^{12}$  и  $(4,5 \pm 0,1) \cdot 10^{12}$  и  $(4,21 \pm 0,43) \cdot 10^{12}$  и  $(3,99 \pm 0,16) \cdot 10^{12}$ /л в начале обследования и перед операцией соответственно. Содержание лейкоцитов в основной группе не претерпело статистически достоверных изменений:  $(6,44 \pm 0,35) \cdot 10^9$  и  $(6,2 \pm 0,5) \cdot 10^9$ /л, в то время как в контрольной группе лейкоцитоз имел тенденцию к увеличению — с  $(6,13 \pm 1,37) \cdot 10^9$  до  $(8,21 \pm 1,3) \cdot 10^9$ /л.

Таким образом, положительным влиянием энтеросорбции можно считать некоторую стабилизацию гематологических показателей в основной группе по сравнению с контрольной. Биохимические показатели не претерпевали сколько-нибудь значимых изменений ни в основной, ни в контрольной группе.

Иммунный статус больных раком толстой кишки характеризовался в той или иной степени умеренным снижением большинства исследованных популяций и субпопуляций лимфоцитов. Это явилось результатом лимфопении, имевшейся у большинства больных. После энтеросорбции в периферической крови увеличивалась доля лимфоцитов, экспрессирующих антигены главного комплекса гистосовместимости HLA-1 (с 74,9 до 83,1%) клеток и CD18 (с 76,9 до 83,1%). Следует отметить, что процентное содержание HLA-1-положительных клеток и CD18-положительных клеток снижено у больных раком толстой кишки по сравнению с нормой (в норме эти маркеры представлены не более чем 90% лимфоцитов). Доля

Body temperature was measured daily. Mean daily body temperature was calculated at 7 days and immediately before surgery.

**Results and Discussion.** Enterosorption beneficial effect was subjectively felt by the test group patients already on day 2-3 of therapy with polyphepane as improvement of general status, amelioration of vomiting, normalization of body temperature. The last parameter was of a particular importance because fever is a clear evidence of toxemia in cancer patients and its cessation proved the detoxication effect.

9 of 16 hyperthermic patients in the test group had normal temperature before surgery. In the control group temperature normalization was observed in 2 of 7 cases. In our opinion the change in the temperature reaction may be an indirect evidence of efficiency of the enterosorption therapy undertaken.

Many investigators consider changes in blood medium molecular peptides a universal parameter for evaluation of intoxication grade in a variety of pathologies [4, 5].

In our study there was a 30% average increase in medium molecules in both the groups. The preoperative treatment resulted in a 11% reduction in their content in the test group as compared to the control.

Analysis of enterosorption effect on some hematological parameters discovered the following. There was increase in hemoglobin level from  $11.5 \pm 0.4$  g/l to  $12.14 \pm 0.65$  g/l on the average (from baseline in 7 patients) in the test group. The control group patients showed a decrease from  $11.28 \pm 0.94$  g/l at baseline to  $10.0 \pm 0.56$  g/l before surgery. However, there were no statistically significant changes in red blood count either in the test or in the control group:  $(4.69 \pm 0.12) \cdot 10^{12}$  and  $(4.5 \pm 0.1) \cdot 10^{12}$ , and  $(4.21 \pm 0.43) \cdot 10^{12}$  and  $(3.99 \pm 0.16) \cdot 10^{12}$ /l at baseline and before surgery, respectively. There were practically no statistically significant changes in white blood count in the test group:  $(6.44 \pm 0.35) \cdot 10^9$  and  $(6.2 \pm 0.5) \cdot 10^9$ /l, while in the control group there was a tendency to increase in the WBC from  $(6.13 \pm 1.37) \cdot 10^9$  to  $(8.21 \pm 1.3) \cdot 10^9$ /l.

Thus, a certain stabilization of hematological characteristics in the test group as compared to the control may be considered a beneficial effect of enterosorption. Blood biochemical profile did not show any considerable alteration either in the test group or in the control.

The colonic cancer patients' immunity status was characterized by a moderate reduction in most lymphocyte populations and subpopulations as a result of lymphopenia detected in a majority of the patients. Enterosorption led to increase in the fraction of peripheral blood lymphocytes expressing human leukocyte antigens HLA-1 (from 74.9% to 83.1%) and CD18 (from 76.9% to 83.1%). It should be mentioned that percentage of HLA-1- and CD18-positive cells is decreased in colonic cancer patients as compared with the normal level (in normal individuals these markers are expressed on more than 90% of lymphocytes). The fraction of lymphocytes expressing CD45 did not change considerably following enterosorption (88.5% and 90.1%), which may be accounted for by the fact that percentage of CD45-positive cells in the patients and in normal individuals is about the same. There were no considerable changes in the levels of other lymphocyte populations and subpopulations, such as T-cells and their subpopulations, B-cells, activated and cytotoxic

лимфоцитов, экспрессирующих третий маркер из этой группы — CD45, после энтеросорбции существенно не менялась (88,5 и 90,1%), что, по-видимому, связано с тем, что процентное содержание CD45-положительных клеток у больных существенно не отличается от их содержания в норме. Содержание других популяций и субпопуляций лимфоцитов — Т-клеток и их субпопуляций, В-клеток, активированных и цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток существенно не изменялось. Наши наблюдения показывают, что снижение уровня лимфоцитов, несущих CD18-, HLA-1-и CD45-антигены, часто связано с уровнем интоксикации различной природы. Нормализация содержания клеток, экспрессирующих такие молекулы, как CD18 и HLA-1, свидетельствует о положительном влиянии энтеросорбции на иммунный статус.

При исследовании динамики изменений состава микрофлоры толстой кишки было выявлено, что практически у всех больных наблюдались явления дисбактериоза. Однако при применении полифепана микробиоценоз кишечника у 3 из 12 обследованных больных основной группы нормализовался по некоторым показателям (уменьшалось количество условно-патогенной флоры, увеличивалось количество лакто- и бифидобактерий). В контрольной группе проявления дисбактериоза не уменьшились.

Ни у одного из больных не наблюдалось диспепсических явлений или неприятных субъективных ощущений, связанных с приемом препарата.

Во время оперативных вмешательств хирургами отмечено, что состояние кишки у больных основной группы было визуально лучше, чем у пациентов контрольной группы.

Одним из важных показателей, объективно характеризующих течение послеоперационного периода, является длительность пребывания больных в стационаре после операции. В основной группе длительность пребывания больного в стационаре составила  $34 \pm 1,54$  сут, в контрольной —  $41 \pm 2,03$  сут, после операции больные основной группы пребывали в стационаре в среднем  $16,4 \pm 0,79$  сут, контрольной —  $23 \pm 2,77$  сут.

Таким образом, применение энтеросорбции полифепаном в предоперационном периоде позволяет провести эффективную детоксикацию. Следует принять во внимание неинвазивность, простоту выполнения, хорошую переносимость энтеросорбции больными, что говорит о перспективности этого метода в онкопроктологии.

Поступила 26.04.93 / Submitted 26.04.93

lymphocytes, NK cells. Our observations show that reduction in the content of lymphocytes carrying CD18, HLA-1 and CD45 antigens is often associated with intoxication of various origin. The normalization of cells expressing such molecules as CD18 and HLA-1 is evidence of a positive effect of enterosorption on the patients' immunity status.

Analysis of the patients' colonic microflora discovered dysbacteriosis practically in every case. Administration of polyphepane led to normalization of some characteristics of colonic microbiocenosis (reduction in opportunistic flora, increase in the number of lacto- and bifidobacteria) in 3 of 12 patients of the test group. There was no amelioration of dysbacteriosis in the control.

None of the patients complained of therapy-related dyspepsia or unpleasant subjective sensations.

The state of the colon as assessed by visual intraoperative examination was better in the test group than in the control.

Duration of patients' postoperative stay in the hospital is an important objective characteristic of their postoperative course. Duration of postoperative stay in the hospital was  $34 \pm 1.54$  days in the test group versus  $41 \pm 2.03$  days in the control, mean durations being  $16.4 \pm 0.79$  days and  $23 \pm 2.77$  days, respectively.

Thus, preoperative enterosorption with polyphepane has a considerable detoxication effect. It should be emphasized that the method is non-invasive, easy to perform and well tolerated by the patients, which allows us to recommend enterosorption for use in oncoproctology.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барышников А. Ю. // Гематол. трансфузиол. — 1988. — № 12. — С. 15—20.
2. Беляков Н. А. Энтеросорбция. — М., 1991. — С. 81—92.
3. Двойрин В. В., Аксель Е. М., Бармин Н. М. и др. Злокачественные новообразования в СССР / Под ред. Н. Н. Трапезникова, В. В. Двойрина — М., 1990.
4. Лопаткин Н. А., Лопухин Ю. М. Эфферентные методы в медицине. — М., 1989.
5. Лопухин Ю. М., Молодцов М. Н. Гемосорбция. — М., 1985.
6. Bernasconi P. // Med. chir. Digest. — 1985. — Vol. 14, N 1. — P. 39—40.
7. Lizko N. N. // Nahrung. — 1987. — Vol. 31, N 5—6. — P. 443—447.
8. Netry G., Coco C., Aronne O. et al. // Riv. Ital. Colon-proctol. — 1987. — Vol. 6, N 3. — P. 164—170.
9. Nichols R. L. // Amer. J. Med. — 1981. — Vol. 70, N 3. — P. 686—692.
10. Silverberg E., Lubera J. // Cancer J. Clin. — 1987. — Vol. 37, N 1. — P. 2—5.

SPONSORED BY

