

чаще всего стафилококка, в 87% случаев являющегося причиной гнойных осложнений травм длинных костей [6, 7, 8]. Известно также, что Т-лимфоциты играют центральную роль в ростово-целостной функции системы иммунитета [2].

Выявление индекса по соотношению содержания в сыворотке крови больного иммуноглобулина класса А (IgA) к абсолютному количеству Т-лимфоцитов обеспечивает наибольшую информативность в оценке процесса регенерации костной ткани у больных остеомиелитом при дистракционном остеосинтезе, так как характерным для хронического остеомиелита является тенденция к увеличению концентрации иммуноглобулина класса А (IgA) и длительно сохраняющийся отчетливый дефицит Т-системы на протяжении всего периода лечения [1]. Именно данный индекс отражает дисбаланс в гуморальном и клеточном звеньях си-

стемы иммунитета и нарушение регенерации костной ткани.

Разработанный способ прогнозирования регенерации костной ткани больных остеомиелитом при дистракционном остеосинтезе позволяет в сравнении с известными технологиями повысить объективность прогноза регенерации костной ткани, осуществить раннее прогнозирование формирования слабого дистракционного регенерата, тем самым своевременно выявить нарушения процесса регенерации костной ткани и провести соответствующие корректирующие лечебные мероприятия для сокращения сроков лечения (например, медикаментозную иммунокоррекцию).

Кроме того, предлагаемый способ прогнозирования регенерации позволяет осуществлять контроль за ходом и эффективностью проводимого лечения и способствует разработке новых методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аранович А.М., Розова Л.В., Коршак Н.Н. и др. Лабораторные методы обследования больных с неправильно сросшимися переломами, осложненными хроническим остеомиелитом, на этапах их реабилитации // Травматология и ортопедия России. — 1994. — № 2. — С. 48-53.
2. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. — М.: Медицина, 1985. — 255 с.
3. Пат. №2083985, Российская федерация, МПК6 G 01 N 33/53 Способ прогнозирования регенерации костной ткани при дистракционном остеосинтезе / В.В. Базарный, А.И. Реутов; заявитель и патентообладатель Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии. — № 92001127/14; заявл. 1992.10.19; опубл. 1997.07.10.
4. Пат. №2121689, Российская федерация, МПК6 G 01 N 33/68 Способ прогнозирования течения регенерации костной ткани при дистракционном остеосинтезе / С.В. Гюльнарзова, В.И. Мамаев, В.В. Базарный; заявитель и патентообладатель Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии. — №95112348/14; заявл. 1995.07.18; опубл. 1998.11.10.
5. Пат. № 2279086, Российская федерация, МПК6 G 01 N 33/53 Способ прогнозирования регенерации костной ткани больных остеомиелитом при дистракционном остеосинтезе / С.Н. Леонова, Т.С. Белохвостикова, А.В. Золотарев; заявитель и патентообладатель ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН. — №2004123038/15; заявл. 2004.07.27; опубл. 2006.06.27.
6. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология / пер. с англ. — М.: Мир. — 2000. — 592 с.
7. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. — М.: Медицина. — 2000. — 430 с.
8. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина. — 1999. — 608 с.

Адрес для переписки: 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.

Леонова Светлана Николаевна — к.м.н. ведущий научный сотрудник НЦРВХ СО РАМН, тел. (3952) 29-03-36;

Каменка Александр Леонидович — аспирант НЦРВХ СО РАМН

© ЛЫСЕНКО В.Г., ЗАХАРОВА Н.Б., СЛЕСАРЕНКО С.С. — 2009

РЭА, СА 19-9 И МАРКЕРЫ ПАТОЛОГИИ ИММУНО-РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ НУТРИЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ

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

(Саратовский государственный медицинский университет, г. Саратов, ректор — д.м.н., член-корр. РАМН П.В. Глыбочко, клиника и кафедра факультетской хирургии и онкологии им. акад. С.Р. Миротворцева, зав. — д.м.н., проф. Г.А. Блувштейн, центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. — д.м.н., проф. Н.Б. Захарова)

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 СА19-9) в оценке эффективности хирургического лечения и различных видов клинического питания в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка, осложненным стенозом дистального отдела.

Ключевые слова: рак желудка, парентеральное питание, фармаконутритивная терапия, иммуно-регуляторные системы, клеточный геном, апоптоз.

POSTOPERATIVE EFFICACY OF SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC CANCER WHILE THE DIFFERENT TYPES OF NUTRITIONAL SUPPORT ARE USED, ASSESSED BY CEA, CA 19-9, AND MARKERS OF IMMUNE REGULATORY SYSTEMS ABNORMALITIES

V.G. Lysenko, N.B. Zakharova, S.S. Slesarenko
(Saratov State Medical University, Saratov)

Summary. The significance of biomarkers of immune regulatory systems and cell genome abnormalities (p53 and sFAS/FASL) as well as oncology-associated markers (carcinoembryonic antigen and CA19-9) in efficacy of surgical treatment and different types of clinical nutrition in early postoperative period in the patients with gastric cancer complicated with distal stenosis, is established in this article.

Key words: gastric cancer, parenteral nutrition, pharmaco-nutritional therapy, immune regulatory systems, cell genome, apoptosis.

Среди всех онкологических заболеваний в Российской Федерации рак желудка (РЖ) устойчиво занимает второе ранговое место и составляет среди всех злокачественных заболеваний 12,4% у мужчин (второе место после рака легкого) и 8,5% у женщин (третье место после рака молочной железы и рака кожи). Средний возраст больных — 65,7 лет. Чаще всего данная патология выявляется в возрасте старше 50 лет. В структуре смертности населения РФ от злокачественных заболеваний рак желудка составляет 15,3% у мужчин (второе место после рака легкого) и 13,8% у женщин (второе место после рака молочной железы) [5].

По данным Н.А. Майстренко и Ал.А. Курыгина [8], Россия занимает второе место по уровню смертности от РЖ (40,3 на 100 000 мужчин и 16,9 на 100 000 женщин после Коста-Рики (соответственно 42,5 и 17,6) среди 48 стран мира, представивших свои данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). По данным M.F. Brennan [16], в США ежегодно выявляются более 800 000 больных раком желудка, 25 000 из которых погибают.

В последние годы пристальное внимание исследователей уделяется определению у таких больных наиболее специфических 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 РЖ, снижения частоты его рецидивирования и повышения показателей выживаемости. Так, по данным M. Tenderenda и соавт. [31], D.A. Kooby и соавт. [23], C. Fondevila и соавт. [20], M.F. Brennan [16] 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. [24] рекомендуют наряду с определением уровня экспрессии p53 исследовать уровень экспрессии таких маркеров апоптоза как sFAS и FAS-лиганд, так как у больных РЖ 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.

Если, непосредственно хирургический способ лечения больных РЖ на сегодняшний день достиг своего совершенства [10, 13, 14, 15, 16, 17, 30], то возможности этиопатогенетической терапии в улучшении результатов хирургического лечения у таких пациентов в полном объеме не используются.

Кроме того, за последние годы создано большое количество различных препаратов для химио- и иммунотерапии РЖ, детально разработаны различные схемы лечения до операции и в послеоперационном периоде с помощью лекарственной и лучевой терапии [3, 5, 11, 16]. Однако, к сожалению, это не всегда позволяет эф-

фективно бороться с развивающимися в раннем послеоперационном периоде гнойно-септическими осложнениями, частота которых по данным различных авторов продолжает сохраняться на уровне до 16,7-23,0%, а летальность при этом достигает 2,7% [1, 3, 7, 10, 13, 16].

Целью настоящего исследования явилась разработка панели маркеров патологии иммуно-регуляторных систем и клеточного генома у больных раком желудка для оценки эффективности хирургического лечения на фоне различных видов нутриционной поддержки в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В исследование включены результаты хирургического лечения больных РЖ, осложненного стенозом дистального отдела желудка, находившихся в Клинике факультетской хирургии и онкологии СГМУ с октября 2007 года по февраль 2009 года.

Использовались критерии включения, не включения и исключения пациентов из исследования (табл. 1), при использовании которых было отобрано 40 больных с вышеуказанной патологией.

Среди исследуемых больных преобладали мужчины — 28; женщин было 12. Средний возраст оперированных больных составил $61,09 \pm 7,83$ лет. Большинство пациентов были в возрасте от 51 до 70 лет — 33 (82,5%) человека. Степень тяжести сопутствующих заболеваний, наличие обострений учитывались при выполнении операций, проведении наркоза и ведении послеоперационного периода.

Анестезиологическое обеспечение, схемы проведения интенсивной терапии в восстановительном периоде и антибиотикотерапия [2] с целью профилактики развития послеоперационных гнойно-септических осложнений проводились по общепринятым методикам. По этим критериям различий у исследуемых больных не отмечалось.

Вышеуказанные 40 пациентов, соответствующие критериям включения были распределены на две группы по таблице случайных чисел. Четное число соответствовало основной группе, а нечетное — группе сравнения. Группу сравнения составили 19 пациентов. Основную группу — 21 больной. 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 5 суток проводилось частичное парентеральное питание растворами аминокислот («Инфезол 100» 500,0 мл/сут. (Германия), что составляло 50 г/сут. аминокислот; или «Хаймикс» 800,0 мл/сут 8% раствора (Россия), что соответствовало 64 г/сут. аминокислот) и концентрированными растворами глюкозы (20% раствор, 800,0 мл/сут., что составляло 160 г/сут. глюкозы). Введение осуществлялось через центральную вену. Скорость введения растворов ами-

Таблица 1

Критерии включения, не включения и исключения пациентов из исследования

Критерии включения	Критерии не включения	Критерии исключения
1. Рак дистального отдела желудка, осложнённый компенсированным и субкомпенсированным стенозом выходного отдела желудка. 2. Стадия онкологического процесса: T ₁₋₃ N ₀₋₁ M ₀ . 3. Характеристика нутриционного статуса – гипотрофия II степени. 4. Вид оперативного вмешательства: дистальная субтотальная резекция желудка по Ру с лимфодиссекцией в объёме D2.	1. Поражение опухолью двух и более отделов желудка. 2. Стадия онкологического процесса: T ₄ N ₀₋₃ M ₀₋₁ . 3. Характеристика нутриционного статуса – кахексия. 4. Наличие у больных сахарного диабета. 5. Проведение оперативных вмешательств: гастрэктомия со спленэктомией и лимфодиссекцией в объёме D2-D3 или выполнение паллиативных вмешательств. 6. Наличие сопутствующей патологии, требующей хирургического лечения.	1. Непереносимость больными растворов для парентерального питания и питательных смесей (аллергические реакции). 2. Отказ больных от проведения нутриционной поддержки. 3. Возникновение тяжелой сопутствующей патологии в послеоперационном периоде (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, отёк лёгкого, тромбоэмболия легочной артерии и др.).

нокислот не превышала 100,0 мл/ч, скорость введения глюкозы не превышала 80,0 мл/ч.

Большинством основной группы со вторых суток послеоперационного периода, в течение 5 дней проводилось комбинированное парентерально-энтеральное питание (фармаконутритивная терапия) системами «все — в одном»: «Кабивен-центральный» (Германия) 2053,0 мл/сут. (1900,0 ккал/сут.) или «Оликлиномель № 7-1000» (Бельгия) 2000,0 мл/сут. (2080,0 ккал/сут.) с введенным в него 200,0 мл/сут. 20% раствора дипептида L-аланин-L-глутамин «Дипептивен» (Германия) и через установленные во время операции назоинтестинальные зонды диаметром 5,0 мм или 6,85 мм — питание полуэлементарной питательной смесью «ПЕПТАМЕН» (Швейцария) от 600,0 мл/сут. до 1500,0 мл/сут. 10% раствора. Парентеральное введение вышеуказанных средств осуществлялось в центральную вену. Скорость введения не превышала 100,0 мл/ч.

При разработке дизайна своей работы (рис. 1) мы руководствовались рекомендациями Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) за 2006 год, согласно которым «исследования, в ходе которых изучалось бы максимальное время выживаемости пациентов без нутриционной поддержки, являются неэтичными» [22].

У всех больных до операции, в первые сутки после нее и на 7 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 [12].

Забор крови у всех вышеуказанных больных раком желудка производили натощак, в утренние часы, перед операцией, в первые сутки после нее и на 7 сутки послеоперационного периода. С целью стандартизации использовали пробирки для забора крови «Vacuette» 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 0,1М 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 (sFAS) и FAS-лиганд (FASL)) и показателя состояния инактивации опухоль-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 CA19-9 осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Единицы измерения — нг/мл.

Результаты исследований вышеуказанных показателей у больных РЖ перед операций сравнивали с таковыми у практически здоровых доноров (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 ст. 31, 32 и 33 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан Российской Федерации», 1993).

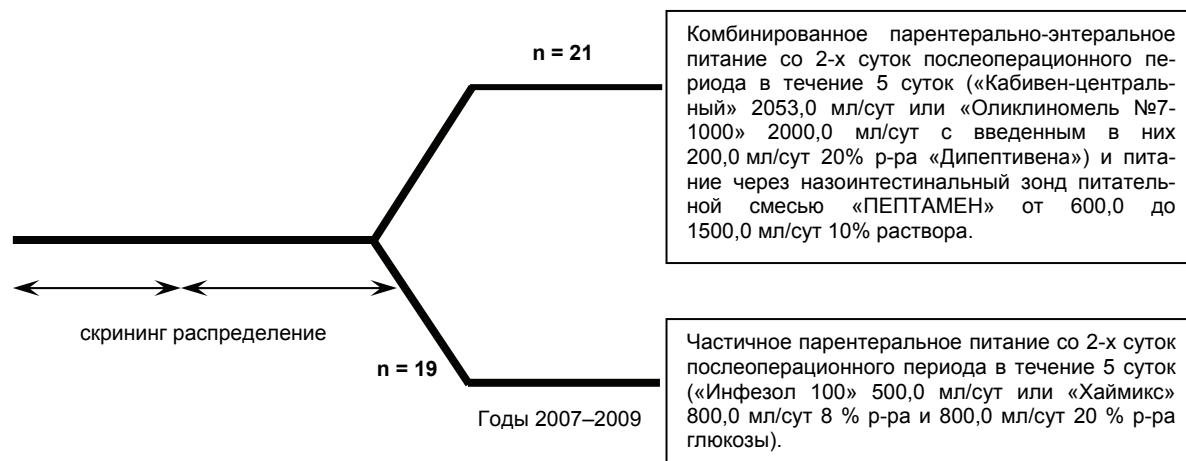


Рис. 1. Дизайн исследования.

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
CA19-9	Вектор-Бест (Россия)	0–45 Ед/мл (средняя 6,7)	5,37±2,47 нг/мл
sFAS	Bender MedSystems (Австрия)	160,9 пг/мл	67,45±7,14 пг/мл
FASL	Bender MedSystems (Австрия)	0 пг/мл	0,01±0,03 нг/мл
p53	Bender MedSystems (Австрия)	0,6–1,2 U/ml	2,01±0,91 U/ml

Для анализа полученных данных нами применен пакет программ статистической обработки результатов «Statistica 6.0». Проводилось вычисление средней, ошибки, доверительного интервала, асимметрии, эксцесса, максимального и минимального значения. Доверительный интервал (95%), при его вычислении предполагался нормальный закон распределения случайной величины. Использовался t-критерий Стьюдента. Применялся для получения критерия при сравнении средних значений. При сомнениях в правомерности применения t-критерия использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок. Для оценки клинической эффективности исследуемых качественных и количественных признаков использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, характеризующий силу связи между исследуемыми признаками. Значимы различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До операции при сравнении данных по исследованным биомаркерам у относительно здоровых доноров и больных раком желудка получены следующие результаты:

- РЭА — $3,64 \pm 5,06$ нг/мл и $9,01 \pm 2,89$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$);
- CA19-9 — $5,37 \pm 4,47$ нг/мл и $11,37 \pm 3,62$ соответственно ($p < 0,05$);
- p53 — $2,98 \pm 1,09$ U/ml и $3,27 \pm 2,78$ U/ml соответственно ($p > 0,05$);
- sFAS в лимфоцитах — $89,58 \pm 90,60$ нг/мл и $150,51 \pm 89,86$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$);
- FASL в лимфоцитах — $0,1 \pm 0,03$ нг/мл и $0,10 \pm 0,14$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, различия между больными РЖ и относительно здоровыми донорами (табл. 2) по исследованным показателям были статистически значимыми, кроме показателей экспрессии мутантного гена p53. В первые сутки после операции по исследованным биомаркерам в основной группе и в группе сравнения отмечалась следующая динамика:

- РЭА — $4,22 \pm 2,65$ нг/мл и $4,75 \pm 2,23$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$);
- CA19-9 — $5,84 \pm 3,11$ и $6,01 \pm 3,38$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$);
- p53 — $6,23 \pm 5,31$ U/ml и $6,04 \pm 4,32$ U/ml соответственно ($p > 0,05$) (рис. 2);
- sFAS в лимфоцитах — $124,56 \pm 44,88$ нг/мл и $138,60 \pm 93,60$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$) (рис. 3);
- FASL в лимфоцитах — $0,21 \pm 0,24$ нг/мл и $0,00 \pm 0,00$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$).

Статистически значимых различий между исследованными показателями у больных основной группы и группы сравнения в первые сутки после операции не отмечалось (по всем показателям $p > 0,05$). Кроме FASL: его экспрессия в основной группе была статистически выше, чем в группе сравнения. И, 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 статистически значимое снижение значений РЭА ($p < 0,01$) и CA19-9 ($p < 0,01$). Таким образом, после операции у больных раком

желудка, осложненным стенозом дистального отдела, происходит активация опухоль-подавляющего генома, хотя динамика значений ОМ до операции и после нее и свидетельствует о радикальности проведенных хирургических вмешательств.

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

- РЭА — $2,11 \pm 1,36$ нг/мл и $4,38 \pm 2,66$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$);
- CA19-9 — $3,03 \pm 2,17$ и $6,14 \pm 2,94$ нг/мл соответственно ($p < 0,04$);
- p53 — $2,21 \pm 1,78$ U/ml и $10,79 \pm 9,09$ U/ml соответственно ($p < 0,01$);
- sFAS в лимфоцитах $160,50 \pm 51,34$ нг/мл и $350,23 \pm 244,89$ нг/мл соответственно ($p < 0,04$);
- FASL в лимфоцитах — $0,11 \pm 0,24$ нг/мл и $0,32 \pm 0,43$ нг/мл соответственно ($p < 0,04$).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по показателям апоптоза лимфоцитов у пациентов РЖ между данными до операции и в 1-е сутки после нее (экспрессия FASL в лимфоцитах у больных группы сравнения стала даже ниже, чем у относительно здоровых доноров), к 7-м суткам послеоперационного периода различия по данному показателю между группами были значимыми (в группе сравнения экспрессия FASL была значительно выше).

Таким образом, отмечено выраженное положительное влияние фармаконутритивной терапии (в отличие от частичного парентерального питания) на динамику

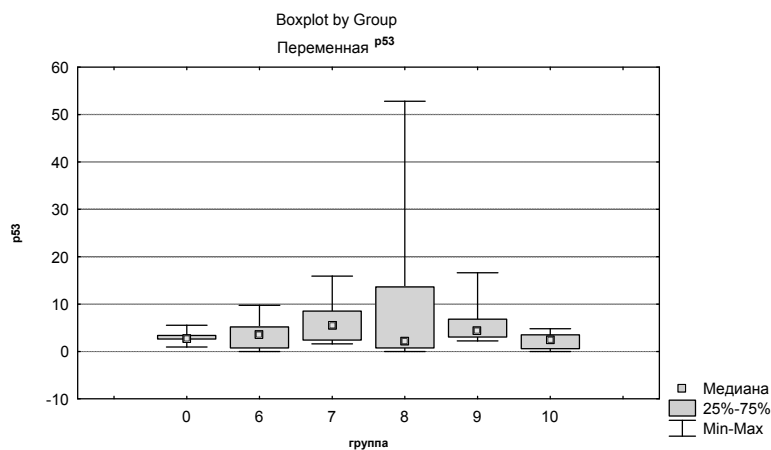


Рис. 2. Динамика показателей p53: 6 — до операции; группа сравнения: 7 — ч/з 1 сутки, 8 — ч/з 7 суток; основная группа: 9 — ч/з 1 сутки, 10 — ч/з 7 суток. 0 — относительно здоровые.

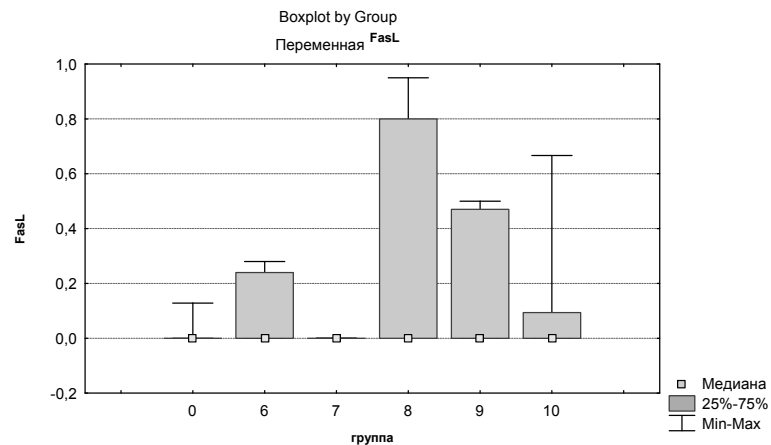


Рис. 3. Динамика показателей FasL: 6 — до операции; группа сравнения: 7 — ч/з 1 сутки, 8 — ч/з 7 суток; основная группа: 9 — ч/з 1 сутки, 10 — ч/з 7 суток. 0 — относительно здоровые.

ОМ, а также ингибирование процессов апоптоза лимфоцитов и процессов активации опухоль-подавляющего генома в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка (рис. 2, 3 и табл. 3).

У всех, включенных в исследование больных РЖ, осложненного стенозом дистального отдела желудка отмечалась недостаточность питания II степени (табл. 4). 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. 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 выявлено не было ($p > 0,05$). Таким образом, отмечено

негативное влияние хирургического вмешательства на лабораторные показатели нутриционного статуса, что свидетельствовало об истощении висцерального пула белка [12].

После проведения комбинированного парентерально-энтерального питания, обогащенного глутамином больным основной группы и частичного парентерального питания пациентам 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 все 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

Таблица 3

Динамика содержания лейкоцитов сыворотки крови у больных РЖ

Группы	Лейкоциты											
	До операции				1-е сутки после операции				7-е сутки п/о периода			
	Абс. кол-во $\times 10^9/\text{л}$	% лимф.	% моноцитов	% нейтрофилов	Абс. кол-во $\times 10^9/\text{л}$	% лимф.	% моноцитов	% нейтрофилов	Абс. кол-во $\times 10^9/\text{л}$	% лимф.	% моноцитов	% нейтрофилов
Основная группа, $n=21$ $M_1 \pm m_1$	1,59 $\pm$ 0,77	86,08 $\pm$ 3,17	9,23 $\pm$ 1,51	4,15 $\pm$ 1,35	1,49 $\pm$ 0,86	76,02 $\pm$ 4,51	14,1 $\pm$ 0,94	9,2 $\pm$ 1,11	2,98 $\pm$ 1,01	85,71 $\pm$ 3,59	7,3 $\pm$ 2,34	7,58 $\pm$ 2,11
Группа сравнения $n=19$ $M_2 \pm m_2$	1,70 $\pm$ 0,53	93,0 $\pm$ 3,05	4,23 $\pm$ 1,13	2,76 $\pm$ 0,82	2,02 $\pm$ 0,67	73,43 $\pm$ 2,78	16,3 $\pm$ 2,01	10,2 $\pm$ 1,89	1,04 $\pm$ 0,74	88,46 $\pm$ 5,65	4,53 $\pm$ 1,04	7,9 $\pm$ 0,41
p	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$\leq 0,01$ $< 0,02^*$	$>0,05$ $>0,05^*$	$\leq 0,05$	$>0,05$

Примечание: * — по сравнению с данными до операции.

Таблица 4

Динамика изменений показателей нутриционного статуса в зависимости от вида клинического питания у пациентов раком желудка (I — основная группа, $n=19$; II — группа сравнения, $n=21$)

Показатели	До операции ($M_1 \pm m_1$)			Послеоперационный период ($M_1 \pm m_1$)					
	I	II	P	1-е сутки после операции			7-е сутки после операции		
				I	II	P	I	II	P
Соматометрические показатели									
ИМТ, кг/см²	16,94±2,1	17,01±1,9	>0,05	16,35±0,4	16,85±0,3	>0,05 >0,05*	17,5±0,4	16,55±0,3	>0,05
КЖСТ мм (муж.)	8,21±1,1	8,29±1,45	>0,05	8,25±0,15	8,0±0,1	>0,05 >0,05*	8,47±0,2	8,2±0,4	>0,05
КЖСТ мм (жен.)	11,35±1,7	11,3±0,94	>0,05	10,95±0,1	0,93±0,1	>0,05 >0,05*	11,09±0,3	10,98±0,2	>0,05
ОМП см (муж)	19,2±0,95	19,3±1,1	>0,05	18,99±0,4	19,01±0,1	>0,05 >0,05*	19,85±0,4	19,02±0,1	>0,05
ОМП см (жен.)	17,6±1,41	17,5±0,9	>0,05	17,05±0,4	16,92±0,3	>0,05 >0,05*	17,88±0,9	17,2±0,7	>0,05
ОП см (муж.)	22,74±0,9	22,15±0,6	>0,05	21,88±0,2	21,74±0,1	>0,05 >0,05*	22,1±0,2	21,8±0,1	>0,05
ОП см (жен.)	20,85±1,3	21,1±1,4	>0,05	20,1±0,2	20,89±0,1	>0,05 >0,05*	20,6±0,2	20,74±0,1	>0,05
Лабораторные показатели									
Альбумины (г/л)	31,64±1,9	31,88±2,7	>0,05	26,47±1,2	27,01±0,9	>0,05 <0,05*	40,5±1,35	32,8±0,65	>0,05
Трансферрин (г/л)	1,51±0,09	1,49±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
Лимфоциты (тыс.)	1141±341	1194±316	>0,05	909±79	932±67	>0,05 <0,05*	1843±278	1103±32	>0,01

Примечание: * — по сравнению с данными до операции.

степени). При этом к 7 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 суткам послеоперационного периода.

На 7—10 сутки послеоперационного периода у больных группы сравнения и основной группы развились следующие осложнения (табл. 5).

В группе сравнения осложнения в послеоперационном периоде возникли у 15,78% больных, в основной группе — у 4,76%. Причем, во всех случаях потребовалось выполнение релапаротомии с санацией и дренированием брюшной полости.

Средний койко-день в основной группе составил $12,24 \pm 2,75$ суток, в группе сравнения — $20,47 \pm 3,58$ суток ($p < 0,02$). Летальности в обеих группах не отмечалось.

Таблица 5

Послеоперационные осложнения и летальность

Осложнение	Частота % (абс.)	
	Основная группа, n=21	Группа сравнения, n=19
Несостоятельность швов	4,76 (1)	10,52 (2)
Абсцесс брюшной полости	—	5,26 (1)
Летальность	0	0

При этом на 7-е сутки послеоперационного периода статистически значимые различия между исследованными биомаркерами коррелировали со статистически значимыми различиями данных частоты развития послеоперационных осложнений, то есть отмечалась прямая корреляционная зависимость между снижением значений ОМ ($r_s = 0,764$) и, особенно, уровней экспрессии мутантного гена p53 и показателей апоптоза лимфоцитов (sFAS/FASL) ($r_s = 0,681$ и $r_s = 0,847$ соответственно).

Таким образом, для оценки эффективности проведенного хирургического лечения и прогнозирования течения раннего послеоперационного периода у больных раком желудка 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 РЖ в раннем послеоперационном периоде наряду с исследованием соматометрических и лабораторных показателей нутриционного статуса целесообразно определять уровень экспрессии мутантного гена p53 и маркеров апоптоза лимфоцитов (sFAS/FASL). Комбинированное парентерально-энтеральное питание с использованием глутамина является эффективным способом профилактики развития послеоперационных гнойно-септических осложнений у больных РЖ.

Апоптоз (греч. *απόπτωση* — опадание листьев) — явление программируемой клеточной смерти, сопровождаемое 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 или в ответ на сигналы, полученные клеткой через особые рецепторы («рецепторы смерти») [25, 26]. 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 [25]. Согласно представленной схеме патогне-

за 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 на своей поверхности FAS-рецептор, к апоптозу и тем самым, вызывая мультиорганные поражения, часто наблюдаемые у онкологических больных [26].

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 поверхностью [31].

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, рака 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 [6, 21, 24, 26].

Опухолевые маркеры (онкоассоциированные маркеры, ОМ) являются важной составляющей диагностики в онкологии. Сам злокачественный рост сопровождается продукцией аномальных типов или уровней биологических веществ. Биохимические ОМ — это вещества, образуемые опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами [26]. На сегодняшний день измерение уровня ОМ широко используется в диагностике, лечении, при мониторинге состояния онкологических больных и доклиническом выявлении рецидивов. Часть ОМ секретируется в кровь, благодаря чему их концентрацию можно определить с помощью иммуноферментного анализа [9]. В клинической практике используют около 20 маркеров, обладающих достаточной диагностической значимостью. Определение уровня ОМ может являться эффективным и экономически целесообразным дополнением других диагностических исследований [26]. 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 [4, 18, 23]. Основными ОМ при раке желудка, прямой и ободочной кишки являются СА72-4, СА19-9, СА242 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 [18, 26, 28, 29]. По данным В. Engaras [18] и S. Morita и соавт. [27], раково-эмбриональный антиген является гликопротеином с высоким содержанием углеводов. Он вырабатыва-

ется 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 [27, 29].

В заключении хотелось бы отметить, что проблема нарушений со стороны иммунорегуляторных систем и вопросы коррекции данных нарушений в раннем по-

слеоперационном периоде у больных раком желудка 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 свободно радикального окисления (в том числе перекисного окисления липидов) с одной стороны и механизмами цитокиновой регуляции гомеостаза, процессами апоптоза и нарушениями клеточного генома с другой [19, 26]. 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. Афанасьева А.Н. Роль синдрома системного воспалительного ответа в нарушении гомеостаза при хирургическом и комбинированном лечении рака желудка: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2008. — 44 с.
2. Белобородов В.Б. Проблемы антибактериальной терапии тяжелых и осложненных абдоминальных инфекций // Хирургия. — 2006. — № 2. — С. 9-13.
3. Бунятян К.А. Вторичная иммунная недостаточность у хирургических больных: рациональная диагностика и коррекция: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. — 50 с.
4. Гатауллин И.Г., Петров С.В., Валиев А.А. Иммуноморфологические аспекты прогнозирования результатов лечения больных раком прямой кишки // Матер. Первой междунар. конф. по торако-абдоминальной хирургии, посв. 100-летию со дня рождения академика Б.В. Петровского. — М., 2008. — С. 58-59.
5. Горбунова В.А., Бесова Н.С., Бредер В.В., Орел Н.Ф. Лекарственное лечение рака желудка и колоректального рака. — М.: Литера, 2006. — 168 с.
6. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. — 49 с.
7. Жебровский В.В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения в хирургии органов брюшной полости. — Симферополь, 2000. — 688 с.
8. Избранные лекции по курсу факультетской хирургии / Под ред. Н.А. Майстренко, Ал. А. Курыгина. — СПб., 2007. — 224 с.
9. 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.
10. Кузнецов Н.А., Данилов К.Ю., Багдасаров Г.А., Игнатенко С.Н. Современные принципы лечения рака желудка // Актуальные вопросы практической медицины. — М.: Изд-во РГМУ, 2000. — С. 39-45.
11. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Факторы прогноза и результаты хирургического лечения раннего рака желудка // Матер. Первой междунар. конф. по торако-абдоминальной хирургии, посвященной 100-летию со дня рождения академика Б.В. Петровского. — М., 2008. — С. 248.
12. Хорошилов И.Е. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию. — СПб.: Нормед-издат, 2000. — 376 с.
13. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия в хирургии рака желудка. — М.: Изд-во АТ, 2006. — 160 с.
14. Щепотин И.Б., Эванс С.Р. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. — Киев: Книга Плюс, 2000. — 227 с.
15. Bonenkamp J.J., Hermans J., Sasako M., van de Velde C.J.H. Quality Control of Lymph Node Dissection in the Dutch Randomized Trial of D1 and D2 Lymph Node Dissection for Gastric Cancer // Gastric Cancer. — 1998. — N 1. — P. 152-159.
16. Brennan M.F. Current status of surgery for gastric cancer // Gastric Cancer. — 2005. — Vol. 8, N 5. — P. 64-70.
17. Daly J.M., Thomas P.J.H., John V.R., Sasako M. Surgical Management of the Gastric Cancer // Gastric Cancer. — 2002. — N 4. — P. 106-122.
18. 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, N 3. — P. 313-321.
19. 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.
20. Fondevila C., Metges J.P., Fuster J., et al. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumor recurrence and survival following curative resection of gastric cancer // British Journal of Cancer. — 2004. — Vol. 90, N 1. — P. 206-215.
21. 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, N 11. — P. 1904-1914.
22. Kreyman K.G., Berger M.M., Hiesmayr M., et al. ESPEN-guidelines on parenteral and enteral nutrition: intensive care // Clinical Nutrition. — 2006. — Vol. 25. — P. 210-223.
23. Kooby D.A., Suriawinata A., Klimstra D.S., et al. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer // Annals of Surgery. — 2003. — Vol. 237. — P. 828-835.
24. 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, N 1. — P. 1-8.
25. Liang J-T., Huang K-C., Jeng Y-M., et al. Microvessel density, cyclo-oxygenase 2 expression, K-ras mutation and p53 overexpression in colonic cancer // British Journal of Surgery. — 2004. — Vol. 91. — P. 355.
26. McWilliams R., Erlichman C. Novel therapeutics in colorectal cancer // Diseases of the Colon & Rectum. — 2005. — Vol. 48, N 8. — P. 1632-1650.
27. 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, N 2. — P. 227-232.
28. Ntinas A., Zambas N., Al Mograbi S., et al. Postoperative follow-up of patients with colorectal cancer: a combined evaluation of CT scan, colonoscopy and tumor markers // Techniques in Colonproctology. — 2004. — Vol. 8, Suppl. 1. — P. 190-192.
29. Palmqvist R., Engaras B., Lindmark G., et al. Prediagnostic levels of CEA and CA19-9 in colorectal cancer: a matched case-control study // Diseases of the Colon & Rectum. — 2003. — Vol. 46, N 11. — P. 1538-1544.
30. Roder J.D., Bonenkamp J.J., Craven J., et al. Lymphadenectomy for Gastric Cancer in Clinical Trials // World Journal of Surgery. — 2003. — № 5. — P. 546-553.
31. Tenderenda M., Rutkowski P., Jesionek-Kupnicka D., Rubiak R. Expression of CD34 in gastric cancer and its correlation with histology, stage, proliferation activity, p53 expression and apoptotic index // Pathology Oncology Research. — 2001. — Vol. 7, N 2. — P. 129-134.

Адрес для переписки: Лысенко Вячеслав Геннадьевич — к.м.н., руководитель группы нутриционной поддержки Клинической больницы №3 СГМУ, тел.: (845-2) 74-01-73; 8-905-325-31-66; e-mail: lvg-1@mail.ru;
Захарова Наталья Борисовна — д.м.н., профессор, зав. центральной научно-исследовательской лабораторией СГМУ;
Слесаренко Станислав Сергеевич — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии СГМУ,
Заслуженный деятель науки РФ, академик РАМТН