

© КИТ О. И., УШАКОВА Н. Д., ПАЙКОВ А. Ю., МАКСИМОВ А.Ю.

УДК: 616.33-006.6-06-08-059

**ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ИНТЕНСИВНОМ ЛЕЧЕНИИ
ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЖЕЛУДКА**

О. И. Кит, Н. Д. Ушакова, А. Ю. Пайков, А.Ю. Максимов

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону, директор – д.м.н., проф. О.И. Кит.

***Резюме.** Осложнения, сопутствующие течению рака желудка, не всегда являются признаками запущенности и встречаются даже на ранних стадиях опухолевого процесса. Обследовано 28 больных, осложненным раком желудка, в раннем послеоперационном периоде у которых диагностировали клинико-лабораторные признаки острой почечной и полиорганной дисфункций. Больным проводили консервативную фармакотерапию и экстракорпоральную коррекцию гемостаза. Полученные относительно оптимистичные результаты лечения острой почечной недостаточности и полиорганных дисфункций позволяют говорить об обоснованности их применения у больных с обратимыми изменениями и свидетельствуют о необходимости ранней диагностики полиорганной дисфункции у онкологических больных.*

***Ключевые слова:** рак желудка, осложненное течение, консервативная фармакотерапия, экстракорпоральная коррекция гемостаза.*

Кит Олег Иванович – д.м.н., проф., директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России; e-mail: rnioi@list.ru.

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., проф., врач анестезиолог-реаниматолог отделения ургентной онкологии и экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России; e-mail: rnioi@list.ru.

Пайков Андрей Юрьевич – врач хирург МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко»; тел.: 8(863)2562004.

Осложнения, сопутствующие течению рака желудка, не всегда являются признаками запущенности и встречаются даже на ранних стадиях опухолевого процесса [1]. Тактика и стратегия лечения больных с осложненными опухолями ЖКТ со временем претерпели определенную метаморфозу.

Тяжелая острая почечная недостаточность (ОПН) в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных встречается чаще в виде компонента полиорганной недостаточности (ПОН), реже – самостоятельного синдрома. Тяжелая почечная и полиорганная недостаточность – это патологическое состояние, при котором необходимым компонентом лечения становится заместительная терапия [2]. У этих больных не обойтись без применения современных методов экстракорпоральной детоксикации.

Особое значение имеет ОПН, при которой «расстройства физиологических функций и нарушения деятельности отдельных систем и органов не могут спонтанно корректироваться путем саморегуляции и требуют частичной или полной коррекции или замещения функций». При развитии критических состояний чаще всего страдают все четыре механизма транспорта кислорода в организме – дыхательный, циркуляторный, гемический, тканевой, и гипоксия носит смешанный характер. Накопление олигопептидов на мембранах эритроцитов препятствует газообменным процессам. Результаты лечения этих больных имеют принципиальную зависимость от сохранности функции почек. Доказана значительная разница в выживаемости больных неолигурической и олигурической формой ОПН [4,5].

В основе методов заместительной почечной терапии – гемофильтрации/гемодиафильтрации (ГФ/ГДФ) лежит принцип диффузного обмена, фильтрационного и конвекционного переноса через полупроницаемую мембрану низко- и средномолекулярных веществ и воды из циркулирующей крови в диализирующий раствор. В отличие от ГД в эффекты этой операции существенный вклад, кроме диффузии, вносят процессы ультрафильтрации и конвекции. Это обуславливает лучшее удаление при ГДФ низко- и

среднемолекулярных веществ и воды. Дополнительным вкладом в детоксикационный эффект ГФ/ГДФ можно считать адсорбцию компонентов патогенных белков на мембране гемодиализатора, что может значительно уменьшить концентрацию биологически активных веществ, ответственных за прогрессирование эндотоксикоза. Именно с адсорбцией связывают нейтрализующий эффект заместительной почечной терапии в отношении активации комплемента и индукции секреции медиаторов воспаления циркулирующими макрофагами. По данным литературы применение модифицированных методов диализной терапии (ГФ/ГДФ) позволяет снизить летальность у критически тяжелых больных [3,5].

Материалы и методы

Обследовано 28 больных, в раннем послеоперационном периоде у которых диагностировали клинико-лабораторные признаки острой почечной и полиорганной дисфункций. Тяжесть состояния всех больных была значительна и составляла по шкале APACHE II $29,6 \pm 0,6$ баллов. По шкале оценки органной недостаточности SOFA – тяжесть состояния больных была в среднем равна $14,7 \pm 0,5$ баллов.

Наряду с общеклиническим обследованием проводили дополнительные лабораторные исследования. В целях изучения токсичности сред организма, процессов накопления, резорбции, динамики токсичности и направления движения молекул-маркеров эндогенной интоксикации исследовали концентрацию молекул средней массы (МСМ) в перитонеальной жидкости, плазме крови (среда распределения), эритроцитах (естественная сорбция) и в моче (естественная элиминация) методом спектрофотометрии при длине волны 254 и 280 нм. Степень выраженности эндотоксикоза оценивали также по эффектам биологического воздействия эндотоксинов на клеточные мембраны (ПЭИ). Мембранотропное действие эндотоксинов устанавливали по такому показателю, как лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу (1941).

Для прямой характеристики распада клеток у больных раком желудка определяли содержание в сыворотке крови свободных нуклеиновых кислот, освобождающихся при распаде поверхностных мембран и мембран клеточных

ядер. Исходя из патогенетических механизмов развития генерализованной воспалительной реакции, было изучено сывороточное содержание IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-1Ra (иммуноферментный метод с использованием тест-систем «Цитокин», Санкт-Петербург). Учитывая множественность, а также синергизм и плейотропность участвующих в воспалительной реакции цитокинов, состояние их баланса оценивали по соотношению различных антагонистических медиаторов иммунного ответа – IL-1Ra/TNF- α , продукция которых активируется опосредованно.

Полученные результаты были обработаны вариационно-статистическим методом по t-критерию Стьюдента. Рассчитывали среднее арифметическое, среднеквадратическое отклонение, значение t-критерия Стьюдента (t) и уровень значимости различий (p). При небольшом числе наблюдений в группах проверка статистических гипотез осуществлялась на основе непараметрических методов (Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова). Различие считали статистически достоверным, если уровень значимости был $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При выявлении острой почечной недостаточности начинали проведение интенсивной медикаментозной фармакологической терапии, целью которой являлось устранение гипоксии канальцевого эпителия. Для восстановления объема циркулирующей крови и улучшения притока крови к почкам увеличивали объем инфузионной терапии под контролем центрального венозного давления (ЦВД) до достижения значений 60–80 мм вод. ст. в течение 4–6 часов. Органную перфузию потенцировали применением осмотически активных веществ (20% раствор глюкозы в количестве 400–800 мл в сутки, дозированная инфузия 15% раствора маннита в дозе 2–3 мл/кг массы тела в сутки, 10% раствор хлорида натрия при гипонатриемии). При необходимости адреномиметической поддержки использовали дофамин, не превышая «почечных» доз – 1–2 мкг/кг/мин. При стабильности гемодинамики начинали инфузию эуфиллина в дозе 8–10 мг/кг массы тела. Для предупреждения гипотонии и тахикардии суточная доза вводилась дробно в 4–6 приемов. Для улучшения метаболических процессов применяли внутривенное введение антиоксидантов – мексидол в дозе 200 мг/сутки, рибоксин 2% не менее 50

мл/сутки. Восстановление кровоснабжения канальцев проведением этих мероприятий создавало условия для эффективного использования петлевых диуретиков, одним из эффектов которых является блокада $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ АТФазы, что опосредованно позволяет значительно уменьшить кислородный долг в почках, улучшить переносимость органом гипоксии.

Применение интенсивной фармакотерапии имело существенное положительное действие – в течение 12 часов у 4 больных (14,3%) отмечен значительный диуретический эффект с развитием полиурии и стабилизацией, а у 4 (14,3%) больных – снижение концентрации азотистых метаболитов крови. У 9 больных (32,1%) на фоне значимого увеличения диуреза продолжался рост креатинина и мочевины крови, что потребовало начала проведения заместительной почечной терапии. В то же время в 11 наблюдениях (39,3%) значимого диуретического эффекта получено не было. Таким образом, проведение медикаментозной интенсивной терапии позволило почти у 30% больных остановить развитие ОПН, а еще в 32,1% удалось добиться «неолигурической» формы ОПН.

При эффективности консервативной терапии, но сохранении высокого уровня эндотоксемии и повышенного уровня азотемии, для снятия токсической нагрузки на органы физиологической детоксикации организма и предупреждения прогрессирования в дальнейшем почечной дисфункции в комплекс интенсивного лечения включали экстракорпоральную детоксикацию организма с выбором метода плазмафереза (ПА). Всего проведено 13 процедур 6 больным (1-3 сеанса – одному больному). Во всех случаях было достигнуто положительное течение клинической картины заболевания.

Методы заместительной почечной терапии были применены 20 больным. Заместительная почечная терапия начиналась в том случае, если, несмотря на проведение всего комплекса фармакологической консервативной терапии, сохранялась олигурия или анурия в течение суток вне зависимости от уровня азотистых соединений крови. К выбору метода диализного лечения подходили дифференцировано в зависимости от сохранности функции почек, стабильности гемодинамики и наличия геморрагических осложнений. Раннее начало лечения на невысоком уровне азотемии в 6 случаях определило выбор

метода продленной вено-венозной гемофильтрации. Учитывая сочетание выраженности воспалительной и уремической интоксикации, 14 больным в комплексе лечения применяли гемодиализацию в режиме постдилюции с производством замещающего раствора из диализата «*on line*». Критерием завершения диализного лечения было полное восстановление выделительной функции почек.

На следующие сутки после проведения ГФ/ГДФ выявили улучшение показателей лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. У больных с высоким уровнем лейкоцитов ($n=13$) наблюдали его снижение до $13,1 \pm 2,4 \times 10^9$ (исходно – $19,5 \pm 3,4 \times 10^9$; $p < 0,01$), а в случаях исходно выраженной лейкопении ($n=7$) – повышение до $6,9 \pm 0,8 \times 10^9$ (исходно – $5,1 \pm 0,8 \times 10^9$; $p < 0,05$). Одновременно регистрировали увеличение общего количества лимфоцитов до $12,1 \pm 0,7\%$ (исходно – $7,1 \pm 0,8\%$; $p < 0,01$).

Через 3–4 часа после начала ГДФ при объеме замещения равном 6–12 л, существенных изменений сывороточного содержания цитокинов не выявили. После завершения ГДФ наметилась отчетливая тенденция к снижению уровней провоспалительных медиаторов.

Концентрация IL-1 β уменьшилась до $174,2 \pm 32,3$ пг/л (исходно – $247,3 \pm 27,1$ пг/л; $p < 0,05$), TNF- α – до $96,1 \pm 22,1$ пг/л (исходно – $142,6 \pm 32,1$ пг/л; $p < 0,05$), IL-8 – до $446,3 \pm 61,4$ пг/л (исходно – $556,3 \pm 34,1$ пг/л; $p < 0,05$), что, вероятно, было связано с их активной элиминацией путем конвекции и адсорбции на мембране гемодиализатора в процессе проведения процедуры [5].

На 2-е сутки после проведения диализного лечения значения этих показателей сохранялись на достигнутых величинах и были существенно ниже исходных ($p < 0,05$).

Представленная динамика показателей эндотоксического синдрома свидетельствует об эффективности детоксицирующего влияния методов заместительной почечной терапии на течение генерализованной воспалительной реакции.

Изменение показателей эндотоксемии у больных, в комплексе послеоперационного периода которым применяли метод ГФ/ГДФ представлено в табл. 1.

Через 3–4 часа после начала ГФ/ГДФ существенных изменений со стороны показателей эндотоксемии не было. Вместе с тем отмечали стабилизацию уровня внутриэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) и свободных нуклеиновых кислот в сыворотке крови, что косвенно свидетельствовало о стабилизации состояния и проницаемости клеточных мембран, уменьшении выраженности клеточной деструкции. Повышение при этом концентрации МСМ в перитонеальном экссудате характеризовало, на наш взгляд, снижение проницаемости гематоперитонеального барьера для транспорта токсических субстанций из очага воспаления. После завершения процедуры отмечали уменьшение всех показателей эндотоксического синдрома. Концентрация МСМ в плазме крови снизилась в среднем на 56,0%, в эритроцитах – на 40,5%, в перитонеальном экссудате – на 26,3%, уровень показателя эндогенной интоксикации и ЛИИ соответственно на 29,2% и 36,0%, содержание свободных нуклеиновых кислот – на 20,4% ($p < 0,05$). Значительно более низкими по сравнению с исходными значениями были концентрации мочевины и креатинина крови. Уровень мочевины крови уменьшился с $22,36 \pm 3,71$ ммоль/л до $12,98 \pm 2,76$ ммоль/л, креатинина крови – с $0,621 \pm 0,056$ ммоль/л до $0,429 \pm 0,050$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Полученные результаты характеризуют устойчивое снижение уровня эндотоксического синдрома и азотемии у больных, оперированных по поводу осложненных форм рака желудка и ПОН после проведения заместительной почечной терапии.

Таким образом, представленные данные наглядно демонстрируют эффективность заместительной почечной терапии. Проведение ГФ/ГДФ у этих больных способствовало значительному снижению активности воспаления, эндотоксемии, азотемии, положительной динамике течения генерализованной воспалительной реакции.

Следует отметить, что из 20 больных, ГДФ которым начинали до развития анурической стадии ОПН, в 10 случаях (50%) после проведения одной процедуры отмечали восстановление объема суточного диуреза, стойкий регресс эндотоксемии и уремической интоксикации. В 6 случаях (30%) ГДФ

применяли повторно. Только у 4 больных (1%) наблюдали развитие ОПН, требующей проведения программы диализного лечения.

В группе больных осложненным течением рака желудка и развитием ПОН, в комплексе послеоперационного периода которым были включены методы консервативной фармакологической терапии и патогенетически обоснованной ранней экстракорпоральной детоксикации организма умерли 5 из 28 человек (17,9%), что сопоставимо с результатами лечения у неонкологических больных общехирургического профиля. У больных с неолигурической формой ОПН зарегистрирован 1 летальный исход. На аутопсии констатировали тромбоз легочной артерии, что не может быть связано с фактом и тактикой проводимой заместительной почечной терапии. Полученные относительно оптимистичные результаты лечения ОПН и полиорганных дисфункций у больных онкологического профиля позволяют говорить об обоснованности их применения у больных с обратимыми изменениями и свидетельствует о необходимости ранней диагностики и своевременном проведении консервативной фармакологической терапии и применении экстракорпоральной коррекции гомеостаза при развитии обратимых форм полиорганной дисфункции у онкологических больных.

RENAL REPLACEMENT THERAPY IN THE COMPLEX POSTOPERATIVE INTENSIVE TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF STOMACH CANCER

O.I.Kit, N.D.Ushakova, A.Y.Paikov, A.Y.Maximov

Federal State Budget Institution "Rostov Research Oncologic Institute"

Ministry of Health and Social Development of Russia

Abstract. The complications associated to the gastric cancer is not always a sign of neglect and are found even in the early stages of cancer. Were examined 28 patients with complicated gastric cancer in the early postoperative period, they were diagnosed the clinical and laboratory signs of acute renal and multiple-organ

dysfunction. Patients underwent conservative drug therapy and extracorporeal correction of hemostasis. The received optimistic results of treatment of acute renal failure and multiple organ dysfunction let say about the validity of their use in patients with reversible changes and indicate the need for early diagnosis of multiple organ dysfunction in patients with cancer.

Key words: cancer of the stomach, complicated course, conservative drug therapy, extracorporeal correction of hemostasis.

Литература

1. Бирюкова Л.С., Пурло Н.В., Денисова Е.Н. и др. Применение постоянной высокообъемной гемодиализации у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – №2. – С. 69–72.
2. Ватазин А.В., Лобаков А.И., Фомин А.М. Гемофильтрация при синдроме полиорганной недостаточности у больных перитонитом. – М.: М-Око. – 1997. – 136 с.
3. Ватазин А.В., Фомин А.М., Кошелев Р.В. и др. Продленная низкопоточная вено-венозная гемофильтрация при перитоните: динамика тяжести эндотоксикоза как критерий эффективности метода // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – №2. – С. 66–69.
4. Bellomo R., Baldwin I., Naka T. et al. Длительная интермиттирующая почечно-заместительная терапия в отделении реанимации // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – №2. – С. 74–78.
5. Ronco C., D'Intini V., Bellomo R. et al. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – №2. – С. 87–91.