

УДК 616-089.163(612.235/.261+612.118.24)616-008:616-006.6

DOI: 10.12737/article\_5b9855e0cfa681.94615981

**ПРЕОПЕРАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ СИМПТОМОВ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И НАРУШЕНИЙ КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ****В.В.Яновой, С.В.Ходус, Е.Н.Дегтярев**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

**РЕЗЮМЕ**

Цель исследования – разработать метод предоперационной коррекции симптомов синдрома эндогенной интоксикации и ассоциированных дыхательных расстройств в предоперационном периоде у больных раком толстой кишки. В исследовании приняли участие 68 пациентов, оперированных по поводу колоректального рака различной локализации, у которых в предоперационном периоде было зарегистрировано повышение лейкоцитарного индекса интоксикации В.К.Островского. Пациентам, вошедшим в первую группу (37 человек) в программу предоперационной подготовки был включен препарат Цитофлавин®, по разработанной нами схеме. Пациентам второй группы (31 человек) проводилась стандартная предоперационная подготовка. В результате исследования нами выявлено положительное влияние предложенного метода предоперационной подготовки на гематологические показатели эндогенной интоксикации (снижение значений индексных параметров Кальф-Калифа, Островского, интегрального показателя интоксикации) и параметры кислородного статуса организма, изменения которых свидетельствовали об уменьшении тканевой гипоксии (снижение потребления кислорода тканями). Положительное влияние предложенного метода предоперационной подготовки было отмечено в послеоперационном периоде (меньшая выраженность дыхательных расстройств и гематологических симптомов эндогенной интоксикации).

*Ключевые слова:* эндогенная интоксикация, дыхательные расстройства, дыхательная недостаточность, кислородный статус, колоректальный рак, предоперационный период, янтарная кислота, предоперационная подготовка.

**SUMMARY****PREOPERATIVE CORRECTION OF SYMPTOMS OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND VIOLATIONS OF THE OXYGEN STATUS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER****V.V.Yanovoy, S.V.Khodus, E.N.Degtyarev**

*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The purpose of the study is to propose a method of preoperative correction of the symptoms of endogenous intoxication syndrome and associated respiratory dis-

orders in patients with colorectal cancer. The study involved 68 patients having a surgery for colorectal cancer of different localization, with an increased leukocyte index of intoxication by V.K.Ostrovsky in preoperative period. The first group patients (37 subjects) in the preoperative preparation program took Cytoflavin® according to the developed scheme. The second group patients (31 subjects) had a standard preoperative preparation. As result of the research, there was revealed a positive effect of the proposed method of preoperative preparation on hematological parameters of endogenous intoxication (decrease in values of the parameters of Calf-Caliph, Ostrovsky and integral index of intoxication) and parameters of oxygen status, which changes indicated a decrease in tissue hypoxia (decrease in tissue oxygen consumption). The positive effect of the proposed method of preoperative preparation was observed in the postoperative period (reduced severity of respiratory disorders and hematological symptoms of endogenous intoxication).

*Key words:* endogenous intoxication, respiratory disorders, respiratory failure, oxygen status, colorectal cancer, preoperative period, succinic acid, preoperative preparation.

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о наличии у большинства больных раком толстой кишки (РТК) симптомов синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) [4], наличие которого приводит к развитию нарушений системы гемостаза, показателей гемодинамики, сопровождающихся снижением уровня доставки кислорода к тканям, развитию дисбаланса энергетического обмена в клетке и, как следствие, развитию тканевой гипоксии, метаболического ацидоза [6, 9]. Продолжительные операции на органах брюшной полости сопровождаются массивной болевой импульсацией, кровопотерей, требуют длительной послеоперационной дыхательной реабилитации пациента, что в сочетании с СЭИ усугубляет степень выраженности дыхательных расстройств и тканевой гипоксии [7, 11], что не может не сказаться на прогнозе лечения данной категории пациентов [6, 10]. Расширение возможности лекарственной терапии пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта диктует необходимость оптимизации предоперационной подготовки, включающей коррекцию имеющихся общих и местных нарушений [8]. Патогенетически обоснованным методом коррекции имеющихся нарушений является применение антиоксидантов и антигипоксантов, действие которых направлено на купирование СЭИ и тканевой гипоксии

[1, 2, 5].

Цель исследования – предложить метод предоперационной коррекции симптомов СЭИ и ассоциированных дыхательных расстройств в предоперационном периоде у больных РТК.

Задачи исследования: дать оценку влияния комбинированного препарата Цитофлавин® на гематологические симптомы СЭИ у больных РТК в предоперационном периоде; оценить влияние комбинированного препарата Цитофлавин® на степень выраженности дыхательных расстройств у больных РТК в предоперационном периоде.

**Материалы и методы исследования**

В исследовании приняли участие 68 больных раком толстой кишки (РТК), поступивших на оперативное лечение в региональный центр колопроктологии Амурской областной клинической больницы, у которых при поступлении в стационар регистрировались повышенные значения лейкоцитарного индекса интоксикации Кальф-Калифа (ЛИИ) в модификации В.К.Островского (ЛИИм). При этом у пациентов, принявших участие в исследовании, отсутствовали явные признаки воспалительного процесса со стороны данных объективного осмотра и лабораторного контроля. Все пациенты методом слепой выборки были разделены на группы исследования. Группа 1 (37 человек) – больные, которым проводилась предоперационная подготовка по разработанной нами схеме [3], предусматривающей включение в программу предоперационной инфузионной терапии комбинированного препарата Цитофлавин® по 10 мл в разведении 200 мл физиологического раствора хлорида натрия дважды в сутки через 12 часов в течение 3 суток до операции и однократно во время оперативного вмешательства в виде внутривенной инфузии. Пациенты 2 группы (31 человек) получали стандартную предоперационную подготовку в объеме, не отличающимся от объема инфузии у пациентов 1 группы. Контроль эффективности предложенной методики

предоперационной подготовки проводили путем оценки параметров клинического анализа крови и расчета на их основании ЛИИ, ЛИИм, Интегрального показателя интоксикации (ИПИ) [2, 10] перед операцией, на первые и третьи сутки после операции. Показатели кислородного статуса изучали перед операцией, после экстубации и на следующий день после операции. Исследовали следующие параметры: парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови (раО<sub>2</sub>, раСО<sub>2</sub>), раО<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (индекс оксигенации), альвеоло-артериальный градиент по кислороду (D(A-a)/O<sub>2</sub>), фракцию шунтирования (Qs/Qt), вентиляционно-перфузионное отношение (V/Q), сатурацию гемоглобина кислородом и содержание кислорода в артериальной крови (SaO<sub>2</sub>, CaO<sub>2</sub>), доставку кислорода к тканям (DO<sub>2</sub>), артерио-венозную разницу (ABP), потребление кислорода тканями (VO<sub>2</sub>), коэффициент утилизации кислорода (КУO<sub>2</sub>). Значение сердечного выброса (СВ) и сердечного индекса (СИ) рассчитывали по формуле J. Stagг в модификации И.Б. Заболотских.

Статистическую обработку проводили с применением программ Microsoft Office Excel 2013 и SPSS Statistics 17.0. Вычисляли среднее значение, 95% доверительный интервал для среднего значения (ДИ), медиану (Ме), размах, интерквартильную широту (ИКШ). Для сравнения средних значений использовали методы непараметрической статистики (расчет критерия Манна-Уитни). Для всех видов статистического анализа значимыми считались различия значений при критерии достоверности (p)≤0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение**

В результате проведенной предоперационной подготовки больных 1 группы было отмечено снижение выраженности СЭИ: значение медианы ЛИИм уменьшилось на 26,6%, ЛИИ и ИПИ уменьшились на 26,7% и 33,7%, соответственно. У пациентов 2 группы был зарегистрирован рост значений медиан ЛИИ, ЛИИм; динамики со стороны ИПИ не наблюдалось (табл. 1).

**Таблица 1**

**Гематологические индексы интоксикации у пациентов 1 и 2 групп на этапах исследования**

Индексы интоксикации	При поступлении		Перед операцией		3-и сутки после операции	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
ЛИИм	2,9 (2,03÷3,6)	2,6 (2,2÷3,8)	2,13 (1,6÷3)	3,4* (1,8÷4)	3,4 (2,2÷5,3)	4,88* (3,4÷7,3)
ЛИИ	3 (2,2÷3,8)	2,87 (2,3÷4,1)	2,2 (1,7÷3,1)	3,6* (2÷4)	3,5 (2,5÷6,3)	5,5* (3,4÷7,6)
ИПИ	10,1 (6,3÷11,6)	9,8 (6,6÷12,3)	6,7 (4,8÷10)	9,9 (6,1÷11,5)	9,9 (7,9÷17,2)	15,7* (11,2÷28)

*Примечание:* показатели индексов интоксикации представлены в виде: Медиана, ед. (ИКШ); \* – различие величин статистически значимо (p<0,05).

В основной и контрольной группах исследования в результате проведенной терапии отмечено снижение количества лейкоцитов, однако в 1 группе зарегистрировано статистически значимое снижение процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов с 69% до 65,8% (p=0,011) и увеличение содержания лимфоцитов в периферической крови с 20% до 26% (p=0,032). У пациентов 2 группы медиана процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов увеличилась с 69,5% до 76%, а медиана содержания лимфоцитов уменьшилась с 21,5% до 16%. Изменения гематологических показате-

телей интоксикации и клеточного состава периферической крови в предоперационном периоде свидетельствовали о положительном влиянии предложенного метода подготовки больных РТК, осложненном СЭИ, на выраженность последнего. Также в 1 группе нами было зарегистрировано уменьшение степени выраженности дыхательных расстройств, заключающееся в улучшении показателей кислородного статуса, преимущественно на этапе утилизации кислорода (табл. 2).

Таблица 2

Показатели кислородного статуса у пациентов 1 и 2 групп на этапах исследования

Показатели	При поступлении		Перед операцией		3-и сутки после операции	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
paO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	79,5 (69,3÷89)	79 (72÷88)	76 (70÷82,5)	77 (61÷83)	74 (64÷81)	70 (58÷76)
Qs/Qt, %	9,6 (6,03÷18,9)	8,5 (6,06÷10,1)	10,7 (6,9÷21,5)	12,8 (7,4÷16,9)	11,5 (7,5÷17,6)	16,3 (8,5÷19,9)
CaO <sub>2</sub> , мл/дл	13,9 (12,4÷14,8)	14,2 (13,7÷169,2)	14,03 (12,7÷15,9)	14,9 (13,2÷17,3)	13,9 (12,3÷15,6)	13,04 (12,1÷15)
DO <sub>2</sub> , мл/(мин*м <sup>2</sup> )	323,4 (226,4÷414,6)	317,5 (222,8÷371,1)	341 (272÷427)	404 (258÷447)	299 (253÷347)	285,5 (240÷317)
VO <sub>2</sub> , мл/(мин*м <sup>2</sup> )	141,7 (70,8÷178,9)	137,6 (103,9÷171,2)	125 (97÷155)	203* (105÷250)	97 (64÷139)	116 (101÷153)
KУO <sub>2</sub> , %	42,3 (30,7÷56,3)	44,9 (30,9÷55,03)	38 (27÷44)	49,1* (40÷55)	35,7 (20,9÷44,7)	48,4* (31,6÷52)

Примечание: показатели кислородного статуса представлены в виде: Медиана (ИКШ); \* – различие величин статистически значимо (p<0,05).

У пациентов, вошедших в 1 группу, уменьшились значения Me показателей АВР на 9,2%, VO<sub>2</sub> на 11,8%, КУO<sub>2</sub> на 11,3%, что свидетельствовало о меньшей гипоксии тканей. Также не отмечалось прогрессирования симптомов острой дыхательной недостаточности (ОДН) по сравнению с предоперационным периодом (изменения соответствовали ОДН 1-й стадии у 54,1% больных, 2-й стадии – у 37,8% и 3-й стадии – у 8,1% пациентов). Во 2 группе было зарегистрировано увеличение медиан показателей АВР, VO<sub>2</sub> и КУO<sub>2</sub>, что свидетельствовало о прогрессировании дыхательной недостаточности у данных больных (нарушения кислородного статуса соответствовали 1-й стадии ОДН в 35,3% случаев, 2-й стадии – в 58,1% и 3-й стадии – в 6,4% случаев).

В послеоперационном периоде сохранялось положительное влияние предложенного нами метода подготовки на показатели СЭИ, заключающееся в более низком значении через трое суток после операции Me

ЛИИм, ЛИИ. Значение Me ИПИ у больных 1 группы было на 58,6% ниже, чем во 2 группе (табл. 1). Данный факт свидетельствовал не только о менее выраженной интоксикации, но также и о меньшем уровне дыхательных расстройств у данной категории больных, что подтверждалось данными анализа кислородного статуса. Так, после экстубации у больных 1 группы степень выраженности дыхательных нарушений соответствовала 1-й стадии ОДН у 19 пациентов (57,6%), 2-й стадии у 13 пациентов (39,4%) и 3-й стадии – у одного пациента (3%). Процентное соотношение больных с различными стадиями ОДН практически не изменялось по сравнению с предыдущим исследованием. У пациентов 2 группы наблюдалось прогрессирование клинической картины ДН: дыхательные расстройства соответствовали преимущественно 2-й стадии ОДН у 13 человек (48,1%), 1-й стадии – у 9 пациентов (33,3%), 3-й стадии – у 5 пациентов (18,5%). При переводе пациентов из палаты интенсивной терапии (1-е сутки после опера-

ции) клиническая картина ДН у больных подгруппы «А» соответствовала преимущественно 1-2 стадии ОДН: 1-й стадии – у 14 пациентов (42,4%), 2-й стадии – у 16 пациентов (45,8%), 3-й стадии – у 3 пациентов (11,8%). Среди больных 2 группы на данном этапе исследования дыхательные расстройства были более выражены и у 15 пациентов (55,6%) соответствовали 2-й стадии ОДН, у 6 больных (22,2%) – 1-й стадии ОДН и у 6 пациентов (22,2%) – 3-й стадии.

#### Выводы

1. Включение в предоперационную подготовку больных РТК, осложненным СЭИ, препарата Цитофлавин® [3] позволяет уменьшить степень выраженности ЭИ (уменьшение Ме ЛИИм и ИПИ на 26,6% и 50,7%, соответственно).

2. Использование препарата Цитофлавин® по разработанной нами схеме [3] позволило снизить выраженность дыхательных расстройств со 2-й до 1-й стадии ДН (В.Л.Кассиль, 1997), уменьшить уровень медианы показателя потребления кислорода тканями на 13,36%, КУО<sub>2</sub> – на 11,3% по сравнению с исходными данными.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011. №1. С.3–19.

2. Туманян С.В., Иванова Л.Г. Антиоксидантная защита как компонент анестезиологического обеспечения онкологических больных // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2011. №6. С.66–69.

3. Способ предоперационной коррекции дыхательных расстройств у больных колоректальным раком. Пат. 2526828 RU / авторы и заявители С.В.Ходус, В.В.Яновой, С.В.Аникин, К.В.Пустовит; патентообладатель Амурская государственная медицинская академия; заявл. 30.04.2013; опубл. 27.08.2014. Бюл. №24.

4. Способ выявления симптомов эндогенной интоксикации и ассоциированных дыхательных расстройств: Пат. 2553359 RU / авторы и заявители С.В.Ходус, В.В.Яновой, С.В.Аникин, К.В.Пустовит; патентообладатель Амурская государственная медицинская академия; заявл. 07.05.2013; опубл. 06.10.2015. Бюл. №16.

5. Bhagat S.S., Ghone R.A., Suryakar A.N., Hundekar P.S. Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in colorectal cancer patients // Indian J. Physiol. Pharmacol. 2011. Vol.55, №1. P.72–76.

6. Boyle M.S., Bennett M., Keogh G.W., O'Brien M., Flynn G., Collins D.W., Bihari D. Central venous oxygen saturation during high-risk general surgical procedures—relationship to complications and clinical outcomes // Anaesth. Intensive Care. 2014. Vol.42, №1. P.28–36.

7. Choi S.B. Park H. K., Hong J.H., Kim B.G., Kang H. Postoperative respiratory complications and peak airway pressure during laparoscopic colectomy in patients with colorectal cancer // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech. 2015. Vol.25, №1. P.83–88.

8. Ohigahi S., Sudo K., Kobayashi D., Takahashi T., Nomoto K., Onodera H. Significant changes in the intestinal environment after surgery in patients with colorectal cancer // J. Gastrointestinal Surg. 2013. Vol.17, №9. P.1657–1664.

9. Schietroma M., Pessia B., Carlei F., Cecilia E.M., Amicucci G. Intestinal permeability, systemic endotoxemia, and bacterial translocation after open or laparoscopic resection for colon cancer: a prospective randomized study // Int. J. Colorectal Dis. 2013. Vol.28, №12. P.1651–1660.

10. Stepien R., Gluszek S., Koziel D., Kaczmarczyk M. The risk of surgical treatment in patients aged 85+, with special consideration of colorectal cancer // Pol. Przegl. Chir. 2014. Vol.86, №3. P.132–140.

11. Wydra J., Kruszewski W., Jasiński W., Szajewski M., Ciesielski M., Szeffel J., Walczak J. Is age a risk factor of postoperative complications in colorectal cancer? // Pol. Przegl. Chir. 2013. Vol.85, №9. P.491–495.

#### REFERENCES

1. Lukyanova L.D. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. *Patologicheskaja fiziologija i eksperimental'naja terapija* 2011; 1:3–19 (in Russian).

2. Tumanian S.V., Ivanova L.G. Antioxidant protection as a component of anesthetic management cancer patients. *Khirurgija (Mosk)*. 2011; 6:66–69 (in Russian).

3. Khodus S.V., Janovoj V.V., Anikin S.V., Pustovit K.V. Patent 2526828 RU. Method for preoperative correction of respiratory disorders in patients suffering colorectal cancer; published 27.08.2014 (in Russian).

4. Khodus S.V., Janovoj V.V., Anikin S.V., Pustovit K.V. Patent 2553359 RU. Method for detecting endogenous intoxication symptoms and associated respiratory disorders; published 06.10.2015 (in Russian).

5. Bhagat S.S., Ghone R.A., Suryakar A.N., Hundekar P.S. Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in colorectal cancer patients. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2011; 55(1):72–76.

6. Boyle M.S., Bennett M., Keogh G.W., O'Brien M., Flynn G., Collins D.W., Bihari D. Central venous oxygen saturation during high-risk general surgical procedures—relationship to complications and clinical outcomes. *Anaesth. Intensive Care* 2014; 42(1):28–36.

7. Choi S.B. Park H. K., Hong J.H., Kim B.G., Kang H. Postoperative respiratory complications and peak airway pressure during laparoscopic colectomy in patients with colorectal cancer. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* 2015; 25(1):83–88.

8. Ohigahi S., Sudo K., Kobayashi D., Takahashi T., Nomoto K., Onodera H. Significant changes in the intestinal environment after surgery in patients with colorectal cancer. *J. Gastrointestinal Surg.* 2013; 17(9):1657–1664.

9. Schietroma M., Pessia B., Carlei F., Cecilia E.M., Amicucci G. Intestinal permeability, systemic endotoxemia, and bacterial translocation after open or laparoscopic resection for colon cancer: a prospective randomized study. *Int. J. Colorectal Dis.* 2013; 28(12):1651–1660.

10. Stepien R., Gluszek S., Koziel D., Kaczmarczyk M.



The risk of surgical treatment in patients aged 85+, with special consideration of colorectal cancer. *Pol. Przegl. Chir.* 2014; 86(3):132–140.

11. Wydra J., Kruszewski W., Jasiński W., Szajewski

M., Ciesielski M., Szefel J., Walczak J. Is age a risk factor of postoperative complications in colorectal cancer? *Pol. Przegl. Chir.* 2013; 85(9):491–495.

*Поступила 22.06.2018*

*Контактная информация*

*Сергей Васильевич Ходус,*

*кандидат медицинских наук,*

*заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи,*

*Амурская государственная медицинская академия,*

*675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.*

*E-mail: s.khodus@yandex.ru*

*Correspondence should be addressed to*

*Sergey V. Khodus,*

*MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Reanimation,*

*Intensive Care and Emergency Medical Care,*

*Amur State Medical Academy,*

*95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.*

*E-mail: s.khodus@yandex.ru*