

*На правах рукописи*

**ЗЕЛЕНСКИЙ**

**Алексей Александрович**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАННИХ  
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА**

**14.00.27 – хирургия**

**А в т о р е ф е р а т**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**



**Москва – 2008**

Работа выполнена в Государственном институте усовершенствования врачей  
Министерства обороны Российской Федерации  
на кафедре хирургии

**Научный руководитель:**

член-корреспондент РАМН

доктор медицинских наук, профессор

**ЕФИМЕНКО**

**Николай Алексеевич**

**Официальные оппоненты:**

член-корреспондент РАМН

доктор медицинских наук, профессор

**ВОЙНОВСИЙ**

**Евгений Александрович**

член-корреспондент РАМН

доктор медицинских наук, профессор

**ГЕЛЬФАНД**

**Борис Романович**

**Ведущая организация:** ФГУ «3-й Центральный военный клинический  
госпиталь им А А Вишневского МО РФ»

Защита диссертации состоится 30 сентября 2008 г в 14 00 на заседании  
диссертационного совета Д 215.009.01 при Государственном институте  
усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации  
(107392, г Москва, ул Малая Черкизовская, д 7)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного  
института усовершенствования врачей МО РФ.

Автореферат разослан 29 августа 2008 г

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор

**Зубрицкий В.Ф.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Рак желудка в России и в других странах характеризуется высокими распространенностью и смертностью, сложностью своевременной диагностики и низкой эффективностью лечения. В среднем в России ежедневно выявляют 144 новых случая рака желудка [Чиссов В И и др 2000]

Обзор медицинских изданий показал, что летальность после операций по поводу рака желудка колеблется от 5 до 27% [Shchepotin I et al, 1996, Allum W et al, 2002, McCulloch P et al, 2003, Park D et al, 2005]. В 30-50% случаев послеоперационная летальность обусловлена развитием гнойно-септических осложнений. Осложнения чаще возникают у пожилых пациентов, которые перенесли комбинированные, расширенные гастрэктомии [Park D et al, 2005]. Несостоятельность анастомоза и интраабдоминальные абсцессы являются наиболее частыми в структуре осложнений и являются основной причиной повторных оперативных вмешательств [Shchepotin IB et al, 1996, Nanthakumaran S et al 2005, Kunisaki et al, 2006]

В последнее время гнойно-септические осложнения продолжают оставаться серьезной клинической и эпидемиологической проблемой. Традиционно неблагоприятное течение гнойно-воспалительного процесса связывается со снижением уровня факторов естественной противомикробной резистентности, нередко носящих вторичный характер и зависящих от способности микроорганизмов-возбудителей к их инактивации [Гумеров А А и др, 1996, Ефименко Н А, 1999, 2001]

Больные раком желудка входят в группу риска развития послеоперационных гнойно-септических осложнений в связи с обусловленной онкологическим заболеванием иммунодепрессией. Факторами, предрасполагающими к инфекции, являются

иммуносупрессия, повреждение естественных защитных барьеров в результате цитостагического лечения, наличие obstructивных изменений, опухолевая интоксикация и интоксикация вследствие проводимого противоопухолевого лечения, обширные оперативные вмешательства, часто сопровождаемые массивной кровопотерей, инвазивные медицинские манипуляции [Дмитрисва Н В и др , 2001]

Несмотря на строгое соблюдение правил асептики и антисептики, широкое профилактическое применение современных антибактериальных препаратов, частота гнойно-септических осложнений составляет, по данным разных авторов, от 5 до 42,8% [Гумеров А А и др , 1996, Белокриницкая Т Е и др , 1996, Яковлев С В , 1999]

Нерешенной остается проблема ранней диагностики развития гнойно-воспалительных осложнений после оперативных вмешательств. Неудовлетворительные результаты обусловлены отсутствием эффективных критериев ранней диагностики гнойно-септических осложнений [Каншин Н И , 1993, Ерюхин И А и др , 2003]. Диагностическая ценность лабораторных критериев достигает 45,5% [Бессмельцев С С и др , 1999], лучевые методы (рентгенологические, УЗИ, КТ) повышают эффективность диагностики до 89% [Кузин Н М и др , 1997] но не решают проблему в целом. Существующие в настоящее время критерии SIRS/CCBP (определенные уровни ЧСС, ЧДД, температуры тела и количества лейкоцитов) [Tslotou A et al , 2005] являются, высокочувствительными, но низкоспецифичными признаками системной воспалительной реакции инфекционного генеза и часто не могут служить дифференциальными клиническими симптомами хирургической катастрофы [Савельев В С и др , 2004]

Известно, что цитокины являются медиаторами развития системной воспалительной реакции. Ряд авторов предлагают использовать определение уровня цитокинов, фракции которых в той или иной степени реагируют на развивающийся воспалительный процесс. Однако сведения

эти разрознены, не отработаны диагностические схемы, позволяющие проводить раннюю диагностику развивающихся гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде, особенно у онкологических больных [Liao W et al , 2000, Reddy R et al , 2001; Останин А А , 2002]

В течение последних 15 лет, появилось немало сообщений об использовании в комплексной терапии при гнойно-воспалительных заболеваниях иммуномодуляторов [Булава Г В и др , 1996, Хаитов Р М и др , 1997, Павлович С А и др., 1998, Земсков А М и др , 1999, Черных Е Р и др , 2001, Watanabe E et al , 2004] Данные об их эффективности нередко лишены доказательной базы, поэтому не могут служить основой для клинического применения

С 2003 г активно изучается иммуномодулятор растительного происхождения на основе кислого пептидогликана (также известный как муреин - гетерополимер N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты, сшитый через лактатные остатки N-ацетилмурамовой кислоты короткими пептидными цепочками) с молекулярной массой 1000-40000 кДа В 2006 г препарат ИММУНОМАКС внесен в государственный реестр лекарственных средств как лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 ЕД и 200 ЕД По данным литературы применение кислого пептидогликана для профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений при раке желудка не изучено Учитывая благоприятные данные о фармакодинамике этого препарата [Чадаев А П и др , 2004, Атауллаханов Р И и др , 2005] представляется целесообразным оценить его влияние на развитие гнойно-септических осложнений в онкохирургии желудка

Изложенное явилось побудительной причиной настоящего исследования, определило его направление и задачи

**Цель работы:** улучшение диагностики и профилактики гнойно-септических осложнений после операций по поводу рака желудка

### **Задачи исследования**

- 1 Изучить структуру инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде хирургии рака желудка
- 2 Определить динамику уровня цитокинов и молекул адгезии в плазме крови после операций по поводу рака желудка
- 3 Проанализировать особенности цитокинового ответа в раннем послеоперационном периоде у больных с развившимися и неразвившимися инфекционными осложнениями
- 4 Оценить эффективности кислого пептидогликана в периоперационном периоде в целях снижения риска развития инфекционных осложнений

### **Научная новизна**

- 1 Выявлено что определение концентрации ИНФ- $\gamma$  и Е-селектина уже в предоперационном периоде помогает выявить пациентов входящих в группу риска развития гнойно-септических осложнений
- 2 Определены концентрации ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и Е-селектина, которые являются прогностически достоверными при диагностике развития ранних гнойно-септических осложнений
- 3 Установлено, что высокие концентрации ИНФ- $\gamma$  в послеоперационном периоде, которые превышают предоперационные показатели в 10 раз, являются прогностическими в диагностике развития гнойно-септических осложнений
- 4 Доказана эффективность применения кислого пептидогликана в периоперационном периоде по поводу рака желудка как меры профилактики развития ранних послеоперационных гнойно-септических осложнений.

### **Практическая значимость**

Внедрение анализа изменений уровня цитокинов и молекул адгезии позволяет выявить пациентов группы риска развития ранних

послеоперационных осложнениях

Анализ динамического изменения концентрации цитокинов и молекул адгезии позволяет раньше и с большей достоверностью диагностировать развитие ранних гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде

Применение кислого пептидогликана в периперационном периоде достоверно снижает риск развития ранних послеоперационных инфекционных осложнений

### **Реализация результатов исследования**

Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедре хирургии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, в практической работе абдоминальных хирургических отделений ГВКГ им Н Н Бурденко

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

Определение концентрации цитокинов и молекул адгезии плазмы крови в предоперационном периоде позволяет выявить группу риска развития гнойно-септических осложнений

Анализ уровня показателей цитокинов и молекул адгезии даст более раннюю диагностическую картину развития послеоперационных гнойно-септических осложнений

Применение в клинической практике иммуномодулятора на основе кислого пептидогликана позволяет снизить риск развития ранних послеоперационных инфекционных осложнений

### **Апробация диссертации**

Основные материалы и положения диссертации доложены и обсуждены на 150-м заседании секции военно-полевой хирургии Московского общества хирургов (Москва, 2008г) Диссертационная работа

апробирована на межкафедральном заседании кафедры хирургии ГИУВ МО РФ и кафедры военно-полковой (военно-морской) хирургии ГИУВ МО РФ

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 4 печатные работы в центральной печати

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, описание материалов и методов исследования, собственные результаты), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 121 источника (35 отечественных, 86 зарубежных авторов) Работа иллюстрирована 29 таблицами и 24 рисунками

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Материалом настоящей работы являются результаты исследования, проведенных в период с 2003 по 2007 г в хирургических отделениях ГВКГ им Н Н Бурденко, являющемся клинической базой кафедры хирургии ГИУВ МО РФ Под наблюдением находились пациенты, поступившие за этот период времени в отделения для оперативного лечения по поводу рака желудка ( $n=84$ ) Возраст обследованных больных колебался от 27 до 79 ( $56,63 \pm 10,5$ ) лет, при этом большую часть пациентов ( $n=64$ ) составляли мужчины, что объясняется главным образом спецификой военного госпиталя Лица трудоспособного возраста (до 55 лет) составили 48,8% ( $n=41$ )

Сопутствующие заболевания имелись у 63 (75 %) больных В

структуре сопутствующих заболеваний основное место занимали ишемическая болезнь сердца – у 40 (63,4%) пациентов, хронические заболевания легких – у 14 (22,2%), хронические заболевания печени – у 3 (4,8 %) и почек – у 8 (12,7%), аденома простаты – у 17 (27 %) У 17 (26%) больных была выявлена патология двух органов и систем, у 5 (7,9%) – трех и более

В соответствии с проводимыми методами лечения все больные были распределены на две группы В I группу (контрольная) вошло 64 пациента, во II (основная) – 20

Всем пациентам проводили открытые операции, направленные на удаление злокачественной опухоли желудка Основными видами оперативных вмешательств были гастрэктомия, проксимальная резекция и дистальная резекция желудка

Таблица 1

### Характеристика оперативных вмешательств

Вид операции	Число больных			
	I группа		II группа	
	абс ч	%	абс ч	%
Гастрэктомия	34	53,1	9	45,0
Проксимальная резекция	13	20,3	4	20,0
Дистальная резекция	17	26,6	7	35,0
Всего	64	100,0	20	100,0

В раннем послеоперационном периоде (3-8 сутки) у 32 больных были диагностированы гнойно-септические осложнения Частота развития осложнений составила в I группе 43,75%, во II – 20% В 12 случаях потребовалось повторное хирургическое вмешательство

**Характеристика гнойно-септических осложнений в раннем  
послеоперационном периоде**

Вид осложнения	I группа		II группа	
	п	%	п	%
Несостоятельность	15	53,6	2	50,0
Абсцесс	8	28,6	1	25,0
Нагноение послеоперационной раны	3	10,7	1	25,0
Перитонит	2	7,1	-	-
Всего	28	100,0	4	100,0

В комплекс методов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, под динамическим контролем которых проводили лечение больных, входили мониторинг температуры тела, артериального давления, пульса (ЧСС), центрального венозного давления, общий анализ крови и мочи, биохимические параметры крови (глюкоза, общий белок, билирубин, креатинин, мочевины, электролиты), газовый состав артериальной и смешанной венозной крови, кислотно-основное состояние, коагулограмма, ЭКГ, почасовой и суточный диурез, подсчет патологических и физиологических потерь, тяжесть состояния по балльным шкалам, осмотр терапевтом.

Ультразвуковое исследование выполняли при поступлении больного в стационар

Рентгенологическое исследование органов грудной и брюшной полости было выполнено всем больным. При оценке полученных результатов принимали во внимание косвенные рентгенологические признаки, обусловленные прежде всего изменениями в плевральных полостях, тонкой и толстой кишке, наличием свободного газа

Продолжительность и объем предоперационной подготовки зависели

от общего состояния больного, выраженности эндогенной интоксикации, нарушении водно-электролитного и кислотно-основного баланса

Хирургическое вмешательство у всех больных заключалось в удалении опухоли, лимфодиссекции D2, санации и дренировании брюшной полости

В послеоперационном периоде пациентам всех групп проводились следующие лечебные мероприятия

- адекватное послеоперационное обезболивание,
- сбалансированная инфузионно-трансфузионная терапия,
- профилактика и лечение нарушений деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем,
- своевременное восстановление деятельности желудочно-кишечного тракта,
- ликвидация водно-электролитных нарушений

Степень эндогенной интоксикации и динамика воспалительного процесса оценивались путем подсчета лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Каль-Калифа (1941) и уровня молекул средней массы

Для оценки прогноза и тяжести состояния больных использовали синдром системной воспалительной реакции SIRS по R. Bone и соавт. (1991)

Исследовали плазменные концентрации цитокинов и молекул адгезии. Для анализа были выбраны основные показатели отвечающие за развитие СВР: INF- $\gamma$ , MCP-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, TNF- $\beta$  и молекулы адгезии sEselectin, sICAM. Анализировалась их концентрация в плазме крови в предоперационном периоде, а затем на 1, 2, 3 и 7-и послеоперационные дни. Диагностика осуществлялась методом проточной цитометрии (Coulter Epix XL-MCL) с использованием наборов «Multiplex»

Отличием в группах было применение во II группе в периоперационном периоде иммуномодулятора «ИММУНОМАКС» по 100 ЕД препарата внутримышечно один раз в день

Препарат вводился в день предшествующий оперативному вмешательству, а затем в 1-й и 2-й послеоперационные дни.

Анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS 13.0 и MS Office Excel XP на портативном компьютере.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления закономерностей выброса в системный кровоток цитокинов и молекул адгезии мы исследовали концентрации в плазме цитокинов: ФНО- $\beta$ , ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, моноцитарный хемотаксический белок-1 и молекул адгезии: растворимая форма молекулы межклеточной адгезии 1, растворимый E-селектин.

При графическом анализе (рис. 1) выявлено, что у пациентов с выявленными осложнениями диагностировался статистически достоверный резкий подъем концентрации ИНФ- $\gamma$  на 2-е сутки после операции. В нашем исследовании увеличение концентраций более чем в 10 раз наблюдалось только у осложнившихся в последующем пациентов, поэтому резкое увеличение концентраций ИНФ- $\gamma$  необходимо трактовать как признак развития гнойно-септических осложнений.

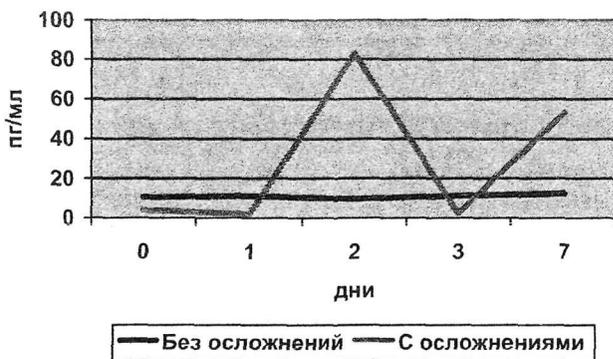


Рис. 1 Динамика ИНФ- $\gamma$

Изменение концентраций ИЛ-4 характеризовалось снижением у пациентов с развивающимися гнойно-септическими осложнениями. (рис. 2)

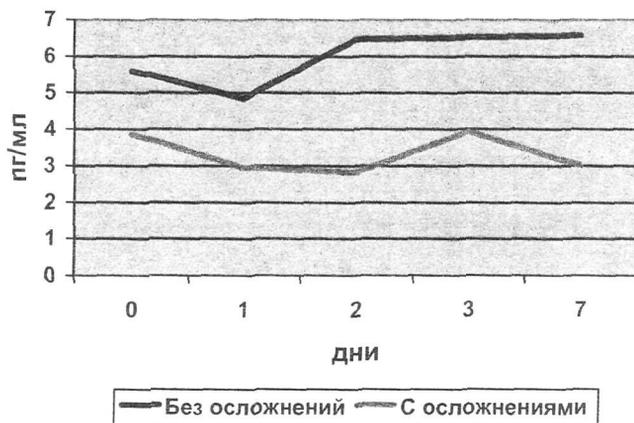


Рис. 2 Динамика ИЛ-4

На 2-3-й день после оперативного вмешательства отмечалось повышение концентрации ИЛ-6 у пациентов с осложнениями, тогда как динамика показателей у пациентов без осложнений находилась практически на одном уровне в течение всего периода наблюдения. (рис. 3)

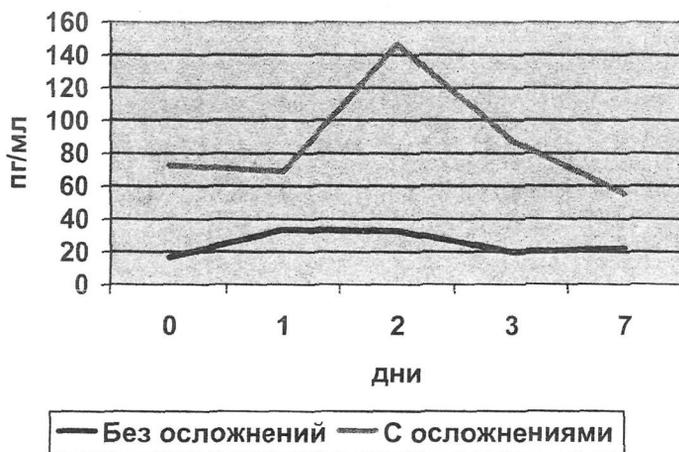


Рис. 3 Динамик ИЛ-6

Изменения концентраций Е-селектина (рис. 4) оказались наиболее информативными. Отмечалось увеличение в течение всего периода наблюдения у пациентов с развившимися впоследствии инфекционными осложнениями. Были выявлены достоверные различия исследуемых групп, причем достоверность отмечалась в течение всего периода исследования.

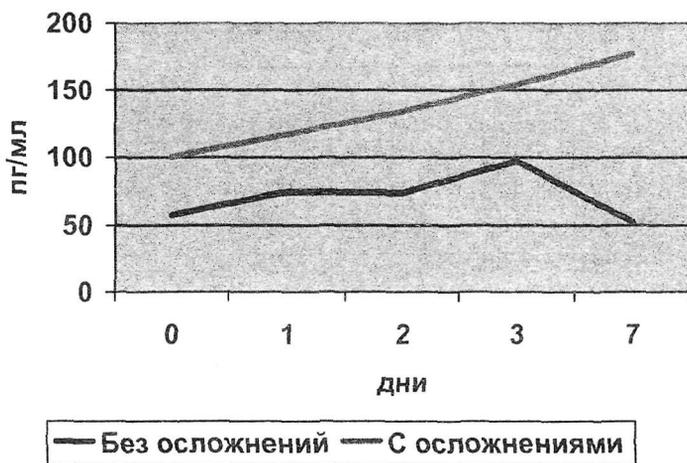


Рис. 4 Динамика Е-селектина

Затем мы провели корреляционный анализ для выявления прогностической значимости оценок концентраций в различные периоды наблюдений в отношении развития ранних послеоперационных гнойно-септических осложнений. В этот анализ мы включили для сравнения оценку развития осложнений с использованием двух критериев ССВО SIRS2 (табл. 3).

**Корреляционный анализ цитокинов и молекул адгезии по Спирмену у  
больных после операции по поводу рака желудка**

Исследуемые показатели	исходный	1 сутки	2 сутки	3 сутки	7 сутки
ИНФ- $\gamma$ пг/мл	-0,520	-0,733	-0,318	-0,678	-0,279
	0,001	0,001	0,022	0,001	0,031
ИЛ-4 пг/мл	-0,437	-0,339	-0,652	-0,379	-0,655
	0,001	0,014	0,001	0,022	0,001
ИЛ-6 пг/мл	0,287	0,668	0,717	0,866	0,337
	0,021	0,001	0,001	0,001	0,011
ИЛ-10 пг/мл	-0,288	0,000	0,000	-0,218	-0,247
	0,021	1,000	1,000	0,230	0,057
ФНО- $\beta$ пг/мл	0,041	0,356	0,060	0,260	0,155
	0,748	0,010	0,700	0,126	0,236
MCP-1 пг/мл	0,342	0,045	0,359	0,507	0,716
	0,006	0,754	0,017	0,003	0,001
sICAM-1 пг/мл	0,178	0,178	0,359	0,173	0,588
	0,160	0,206	0,017	0,312	0,001
E-селектин пг/мл	0,533	0,267	0,494	0,520	0,866
	0,001	0,055	0,001	0,001	0,001
SIRS2	0,232	0,326	0,263	0,351	0,354
	0,078	0,135	0,082	0,042	0,072

Примечание. Значимые отличия  $r > 0,4$  (выделено в табл 3)

Было установлено, что уровень ИЛ-6 и E-селектин находятся в прямой взаимосвязи с развитием инфекционных осложнений, а уровень ИЛ-4 и ИНФ- $\gamma$  - в обратной зависимости. MCP-1 и sICAM-1 также находятся в прямой зависимости, но достоверная корреляция определяется только на 3-7-е сутки.

Для сравнения с общепринятыми методами оценки развития гнойно-септических осложнений мы рассмотрели SIRS2, как показал анализ, достоверностью с 1-х по 3-и сутки наблюдения данный маркер не обладал. По нашим данным, время «запаздывания» составляло 32-48 часов.

Чтобы оценить концентрации воспалительных медиаторов как показателей для прогноза гнойно-септических осложнений мы построили рабочие характеристические кривые (ROC – receiver operator curves) и оценили площади под кривыми (AUROC) (рис. 5). Данный анализ позволяет выявить уровень концентрации каждого из исследуемых показателей, которые указывают на развитие осложнений. В табл. 4-7 указаны площади под кривой. Для хорошей разрешающей способности площадь под кривой для показателя должна быть более 0,8 (80%).

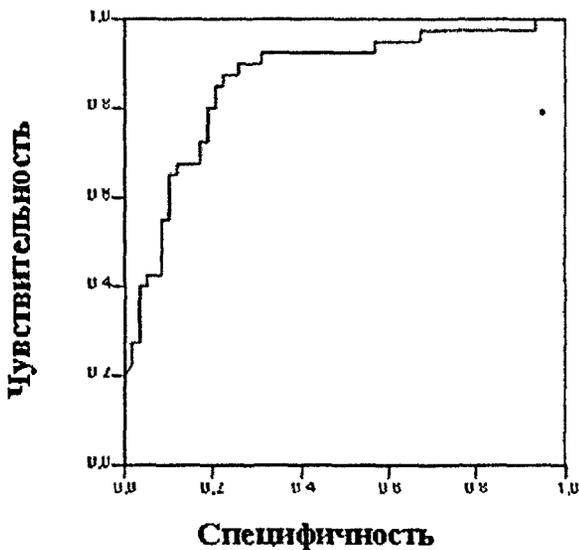


Рис. 5 ROC-график

Таблица 4

**Результаты анализа рабочих характеристических кривых  
концентраций ИНФ- $\gamma$  в периперационном периоде**

Сутки	AUROC	p<
0	0,801	0,001
1	0,944	0,001
3	0,875	0,001

В предоперационный день выявлено, что осложнения развивались при концентрациях ИНФ- $\gamma$ <9,1 пг/мл (чувствительность-100%, специфичность-70%)

В 1-й послеоперационный день ИНФ- $\gamma$ <6,9 пг/мл (чувствительность-100%, специфичность-78%)

На 3-й послеоперационный день ИНФ- $\gamma$ <5,2 пг/мл (чувствительность-100%, специфичность-80%)

Особенностью пациентов после операции по поводу рака желудка, является развитие осложнений на фоне низких концентраций ИНФ- $\gamma$ .

Таблица 5

**Результаты анализа рабочих характеристических кривых  
концентраций ИЛ-4 в периперационном периоде**

Сутки	AUROC	p<
0	0,730	0,002
2	0,857	0,001
7	0,848	0,001

В предоперационный день выявлено, что осложнения развивались при концентрациях ИЛ-4<10,5 пг/мл (чувствительность-100%, специфичность-20%)

На 2-й послеоперационный день выявлено, что осложнения

развивались при концентрациях ИЛ-4<3,1 пг/мл (чувствительность-100%, специфичность-71%)

На 7-й послеоперационный день ИЛ-4<3,5 пг/мл (чувствительность-85%, специфичность-75%)

Таблица 6

**Результаты анализа рабочих характеристических кривых  
концентраций ИЛ-6 в периоперационном периоде**

Сутки	AUROC	p<
1	0,938	0,001
2	0,927	0,001
3	0,906	0,001

В 1-й послеоперационный день выявлено, что осложнения развивались при концентрациях ИЛ-6>41 пг/мл (чувствительность-100%, специфичность-92%)

На 2-й послеоперационный день ИЛ-6>26,1 пг/мл (чувствительность-100%, специфичность-72%)

На 3-й послеоперационный день ИЛ-6>24,8 пг/мл (чувствительность-100%, специфичность-70%)

Таблица 7

**Результаты анализа рабочих характеристических кривых  
концентраций Е-селектина в периоперационном периоде**

Сутки	AUROC	p<
0	0,810	0,001
2	0,810	0,002
3	0,8	0,002
7	0,997	0,001

В предоперационный день выявлено, что осложнения развивались при концентрациях Е-селектин >40 пг/мл (чувствительность-100%, специфичность-50%)

На 2-й послеоперационный день Е-селектин >72,2 пг/мл (чувствительность-100%, специфичность-71%)

На 3-й послеоперационный день Е-селектин >88,1 пг/мл (чувствительность-100%, специфичность-80%)

На 7-й послеоперационный день Е-селектин >81,7 пг/мл (чувствительность-100%, специфичность-88%)

Для уточнения и подтверждения полученных данных было решено провести анализ рисков развития осложнений при выявленных условиях

Полученные данные представлены в табл 8

После проведения анализа рисков было выявлено, что у больных с указанными при анализе ROC-кривыми рисками развитие осложнений достоверно выше. Исключением является концентрация ИЛ-4

При проведении корреляционного анализ показателей Е-селектина и ИНФ- $\gamma$  в предоперационном периоде по методу Спирмена была выявлена обратная зависимость ( $\rho = -0,440$ ,  $p < 0,001$ ), также обратная связь наблюдается в 1-й послеоперационный день между ИЛ-6 и ИЛ-4 ( $\rho = -0,548$ ,  $p < 0,001$ ). Используя указанные показатели в клинической практике возможно на более ранних этапах, чем с помощью стандартных методов оценки состояния пациента заподозрить развитие гнойно-септических осложнений и своевременно скорректировать тактику дальнейшего лечения

Оценив прогностические возможности при развитии инфекционных осложнений ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6, Е-селектина, было решено изучить эффективность использования иммуномодулятора на основе кислого пептидогликана в целях профилактики гнойно-септических осложнений

В ходе исследования была выделена группа пациентов ( $n=20$ ), которым назначался иммуномодулятор на основе кислого пептидогликана в предоперационный день, а затем в 1-й и 2-й послеоперационные дни. Эта

группа была проанализирована в сравнении с группой, рассмотренной выше

Таблица 8

**Отношения шансов развития инфекционных осложнений после операций по поводу рака желудка**

Показатели	Риск развития	95% доверительный интервал		p<
ИНФ-γ (перед операцией)	3,333	2,076	5,351	0,001
ИНФ-γ (1-е сутки)	3	1,704	5,283	0,001
ИНФ-γ (3-и сутки)	5	2,081	12,013	0,001
ИЛ-4(перед операцией)	1,875	1,480	2,376	0,093
ИЛ-4 (2-е сутки)	3	1,704	5,283	0,01
ИЛ-4 (7-е сутки)	3,429	1,846	6,366	0,001
ИЛ-6 (1-е сутки)	5	2,081	12,013	0,001
ИЛ-6 (2-е сутки)	3	1,704	5,283	0,001
ИЛ-6 (3-и сутки)	4	1,712	9,346	0,001
Е-селектин(перед операцией)	2,167	1,615	2,906	0,01
Е-селектин (2-е сутки)	2,5	1,462	4,276	0,001
Е-селектин (3-и сутки)	5	2,081	12,013	0,001
Е-селектин (7-е сутки)	8	3,199	20,008	0,001

Пациенты в сравниваемых группах были идентичны по полу, возрасту, проводимым хирургическим манипуляциям и терапии

Достоверность различий между группами на момент применения препарата не выявлена ( $p < 0,05$ )

Достоверность различий частот развития осложнений при применении препарата определялась при помощи критерия хи-квадрат (для таблиц  $2 \times 2$  - в точном решении Фишера), в результате определено что снижение частоты в 2,2 раза связано с применением препарата ( $p < 0,05$ )

Мы рассмотрели изменения концентрации тех показателей, которые оказались наиболее значимыми для определения риска развития ранних послеоперационных инфекционных осложнений

Выявлено, что наибольшее влияние препарат оказал на ИИФ-γ, повышая его уровень и активируя клеточный иммунный ответ

Для оценки эффективности препарата было решено провести сравнение вероятности развития осложнений при установленных концентрациях выделенных на предыдущем этапе показателей, а именно ИИФ-γ, ИЛ-4, ИЛ-6, Е-селектин

Провели анализ рисков на основе полученных значений

Таблица 9

### Сравнение рисков развития осложнений при применении препарата

Показатели	Риск в – контрольной группе	Риск в – основной группе	95% доверительный интервал		p<
ИИФ-γ (3-и сутки)	5	0,6	0,4	0,8	0,05
ИЛ-6 (2-е сутки)	3	2	1,34	3,99	0,05
Е-селектин (2-е сутки)	2,5	1,5	0,96	1,89	0,05

Из данных табл 8 мы видим достоверное снижение рисков развития гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде при применении препарата

Анализ рисков развития осложнений достоверно подтвердил ( $p < 0,05$ ) эффективность применения кислого пептидогликана у больных после операций по поводу рака желудка

Нами была проведена оценка эффективности применения иммуномодулятора с профилактической целью. Изучив изменения концентрации ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и Е-селектина у пациентов, которым в периоперационном периоде внутримышечно вводился кислый пептидогликан, мы установили, что при его применении снижается риск развития гнойно-септических осложнений из чего следует снижение частоты развития осложнений в основной группе в 2,2 раза

Рассмотренные в данной работе методики определения концентраций цитокинов и молекул адгезии достаточно трудоемкие и дорогостоящие. Проведение анализа возможно только при наличии в лаборатории медицинского учреждения проточного цитометра. Однако, несмотря на эти трудности, возможности диагностики ранних гнойно-септических осложнений при анализе исследуемых показателей значительно повышаются, что в конечном итоге позволяет применять более эффективные режимы лечения, что особенно важно после обширных, трудоемких и соответственно дорогостоящих оперативных вмешательств

## **ВЫВОДЫ**

- 1 Частота инфекционных осложнений у больных раком желудка после оперативного вмешательства составляет 43,75%
- 2 Основной причиной гнойно-септических осложнений является несостоятельность гастро- и эзофагоэноанастомозов (53,6% от всех осложнений)
- 3 Достоверными диагностическими маркерами развития системной воспалительной реакции инфекционного генеза являются изменения циркулирующих концентраций ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и Е-селектина

- 4 Высокие концентрации ИНФ- $\gamma$  в послеоперационном периоде, которые превышают предоперационные показатели в 10 раз, являются прогностическими в диагностике развития ранних гнойно-септических осложнений
- 5 Установлено, что оценка концентрации ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и Е-селектина, которые уже в 1-3-и сутки являются прогностически достоверными при диагностике развития гнойно-септических осложнений, позволяет на более раннем этапе лечения выявить инфекционные осложнения по сравнению с используемыми в повседневной практике критериями системной воспалительной реакции
- 6 Применение в периоперационном периоде иммуномодулятора – кислого пептидогликана в целях профилактики инфекционных осложнений позволяет снизить частоту развития гнойно-септических осложнений в 2,2 раза

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

- 1 Перед оперативным вмешательством у пациентов с раком желудка целесообразно измерять концентрацию ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и Е-селектина
- 2 При концентрациях перед операцией ИНФ- $\gamma$ <9,1 пг/мл, Е-селектин>40 пг/мл рекомендуется назначать кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000–40000 кДа по 100 ЕД препарата внутримышечно один раз в день операции и в 1-й, 2-й послеоперационные дни в целях снижения риска развития ранних инфекционных осложнений
- 3 В 1-й послеоперационный день при концентрациях ИНФ- $\gamma$ <6,9 пг/мл, ИЛ-6 >41 пг/мл, во 2-й – при ИЛ-4<3,1 пг/мл, ИЛ-6 > 26,1 пг/мл, Е-селектин > 72,2 пг/мл и на 3-и сутки – при ИНФ- $\gamma$ <5,2 пг/мл, ИЛ-6>24,8 пг/мл, Е-селектин>88,1 пг/мл рекомендуется провести более углубленный диагностический поиск признаков развития

инфекционных осложнений.

- 4 При увеличении концентрации ИНФ- $\gamma$  в послеоперационном периоде в 10 раз относительно исходного предоперационного уровня рекомендуется также провести более углубленный диагностический поиск признаков развития инфекционных осложнений

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

- 1 Антибиотикопрофилактика в хирургии // Инф в хир 2007 №4 С 14–19 (соавт Ефименко Н А , Серeda А А )
- 2 Особенности изменения уровня цитокинов и молекул адгезии при развитии ранних гнойно-септических осложнений после операций по поводу рака желудка // Инф в хир 2008 №1, С 46–50 (соавт Ефименко Н А , Казаков С П )
- 3 Изменение уровня IFN- $\gamma$  при развитии ранних инфекционных осложнений у больных после гастрэктомий по поводу рака желудка // Российский иммунол жур - СПб, 2008 Том 2 (11) № 2-3 С 132 (соавт. Зингеренко В Б., Казаков С П , Абдулин А А )
- 4 Изменение уровня цитокинов при развитии ранних инфекционных осложнений у больных после гастрэктомий по поводу рака желудка // Российский иммунол жур.- СПб, 2008. Том 2 (11) № 2-3 С.131 (соавт. Ефименко Н А , Казаков С П , Зингеренко В Б )

**ЗЕЛЕНСКИЙ** **Алексей Александрович**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАННИХ  
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 31 07 2008 Бумага «SvetoCopy»  
Ризография Тираж 100 экз Зак 774

Издано научно-методическим центром  
Главного военного клинического госпиталя  
имени академика Н Н Бурденко  
105229, Москва, Госпитальная пл., 3

Отпечатано в типографии ГВКГ им Н Н Бурденко  
105229, г Москва, Госпитальная пл , д 3