

ГІПЕРКІОГЛОБУЛІНЕМІЯ ЯК ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА ЛАНКА РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ПРИ РАКУ ШЛУНКА

¹**Багмут І.Ю.** <https://orcid.org/0000-0002-7543-9750>

²**Мовчан О.В.** <https://orcid.org/0000-0002-2874-8841>

³**Граматюк С.М.** <https://orcid.org/0000-0003-4238-7031>

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

²Національний інститут раку, Київ, Україна

³Асоціація біобанків України, Харків, Україна

aleeheyed@gmail.com

Актуальність. Важливим питанням є прогнозування розвитку ускладнень після проведення оперативних втручань з приводом раку шлунка. Найбільш грізним є неспроможність швів гастроентероанастомозів, що в більшості випадків призводить до летальності. Тому є актуальним пошук факторів та маркерів прогнозу розвитку цих ускладнень. Одними з основних маркерів, які потребують вивчення, є фактори та маркери запалення.

Ціль: з'ясувати патофізіологічні закономірності розвитку запалення та неспроможності швів гастроентероанастомозів у пацієнтів, операційних з приводом раку шлунка, в залежності від рівня кріоглобулінемії.

Матеріали та методи. Проведено аналіз безпосередніх результатів лікування 50 хворих, яким в період 2013-2017 рр. виконувалося оперативне лікування в обсязі дистальної субтотальної резекції шлунка з формуванням гастроентероанастомозів внутрішньочеревною лімфодисекцією, в обсязі D2. Визначення кріоглобулінів із сироватки крові проводили за методом Kalovidoris з модифікаціями. Проведено оцінку кількості Т-лімфоцитів (CD3), і серед них прицільно – Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8), а також CD4 та CD16 у сироватці хворих на рак шлунка в післяопераційному періоді.

Результати. У 6 хворих на фоні неспроможності швів гастроентероанастомозів вимагалось виконання релапаротомії. Динамічний моніторинг кріоглобулінії протягом всього післяопераційного періоду у пацієнтів з раком шлунка виявив неадекватність змін їх концентрації в сироватці крові в залежності від часу спостереження. У периферичній крові хворих з кріоглобулінією відзначається достовірне зниження числа CD3+ ($66,2 \pm 0,5\%$, $p < 0,05$).

Висновки. У хворих з кріоглобулінією, операційних з приводом раку шлунка, формується вторинна імунна недостатність. Рівень кріоглобулінів в сироватці крові може бути маркером прогнозу розвитку ускладнень в післяопераційному періоді у хворих на рак шлунка.

Ключові слова: кріоглобулінія, рак шлунка, неспроможність швів гастроентероанастомозів.

Актуальність. Важливим питанням залишається прогнозування розвитку ускладнень після проведення оперативних втручань з приводом раку шлунка. З усього різноманіття розладів після резекції шлунка найбільш грізним є неспроможність швів гастроентероанастомозів з розвитком перітониту, що в більшості випадків призводить до летальних ісходів [1, 2, 7].

За даними різних авторів, процент неспроможності швів анастомозів після радикальних операцій з приводом раку шлунка коливається від 4 до 20 % [1, 2, 5, 7].

Тому науковим співтовариством проводиться пошук факторів та маркерів прогнозу розвитку цих ускладнень. На нашу думку, одними з основних маркерів, які потребують вивчення в даному випадку, є фактори та маркери запалення [2].

Ціль: з'ясувати патофізіологічні закономірності розвитку запалення та, як наслідок, неспроможності швів гастроентероанастомозів у пацієнтів, операційних з приводом раку шлунка в залежності від рівня кріоглобулінії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При вивченні даного питання проведено аналіз безпосередніх результатів лікування 50 хворих, яким оперативне лікування виконувалося в обсязі дистальної субтотальної резекції шлунка з формуванням гастроентероанастомозів з внутрішньочеревною лімфодисекцією, в обсязі D2, за запропонованою методикою (Патент на Винахід України №119120 від 25.04.2019) в період з 2013 по 2017 роки. Розподіл хворих в залежності від стадії – T2-3 N0 M0 – 17,5 %, T2-3 N1-2 M0 – 73,2 %, T4 N1-2 M0 – 9,3 %. У всіх хворих морфологічно була верифікована аденокарцинома. Також представлено групу порівняння з 46 хворих, без наявної кріоглобулінії.

В усіх пацієнтів, які мали післяопераційні ускладнення (неспроможність анастомозу, перитоніт і нехірургічні ускладнення), та у тих хворих, що таких не мали, провели дослідження стану метаболічних моніторингових показників. Це зумовлено тим, що попередні дані не виявили вірогідної різниці поміж групами з інтраопераційними ускладненнями поміж

Таблиця 1

Структура загальних післяопераційних ускладнень

Ускладнення	Кількість ускладнень, n=50	
	абс. число	%
Неспроможність швів анастомозу	6	8,8
Пневмонія	3	4,4
Аритмії	5	1
Серцева недостатність	2	0,5
Інші	3	3,3
Усього	20	40

собою, $p \geq 0,05$, та не виявлено вірогідної різниці і у групах без інтраопераційних ускладнень поміж собою. Тому, для подальшого дослідження стану хворих ми виділили дві групи пацієнтів: з наявністю кріоглобулінії та без неї.

Проводили визначення кріоглобулінів, тобто імуноноглобулінів сироватки крові, які зворотньо преципітують при температурі нижче 37°C. Виділення кріоглобулінів із сироватки крові проводили за методом A.E. Kalovidoris з модифікаціями. Концентрація кріоглобулінів оцінювалася спектрофотометрично на спектрофотометрі СФ-46 в динаміці на 3, 5 та 7 добу (найкритичніші дні в плані розвитку ускладнень). Контрольні показники кріоглобулінів у сироватці крові було досліджено у 25 практично здорових пацієнтів (без онкопатології та без оперативних втручань), вони дорівнювали від 60 до 80 мг/л, що відповідало показникам норми, отриманим в роботах Ferri C., Zignego A.I.

У межах даної роботи було проведено оцінку кількості T-лімфоцитів (CD3), і серед них прицільно – T-цитотоксичних лімфоцитів (CD8), а також CD4 та CD16 у сироватці хворих на рак шлунка в післяопераційному періоді в обох групах (з ускладненнями та без них). Крім того, для оцінки ефекторних клітин гуморального імунітету було проведено оцінку кількості та розподілу плазматичних клітин (CD138). Маркери імунокомпетентних клітин, що входять до складу пухлинного мікрооточення: CD3 маркер T-лімфоцитів DAKO, поліклональний CD8 маркер T-цитотоксичних лімфоцитів DAKO, клон C8/144B CD138, маркер плазмоцитів (syndecan-1, клон M115), CD4 маркер DAKO, клон KP1 CD16 Cell Marque, клон MRQ-26 та В-лімфоцити.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ускладнення після радикальних утречань спостерігалися у 20 пацієнтів. При цьому у 6 хворих на фоні неспроможності швів гастроентероанастомозів вимагалось виконання релапаротомії, з них 2 пацієнтам повторні операції виконувалися двічі. У інших хворих явища післяопераційних ускладнень куповані в результаті заходів консервативної терапії (у цих хворих ускладнення були, як правило, пов’язані з проблемами з боку серцево-судинної системи, враховуючи середній вік пацієнтів – 67 років).

Формування абсцесів черевної порожнини діагностовано у тих же 6 (8,8 %) пацієнтів на фоні неспроможності швів гастроентероанастомозів. Всім хворим виконані оперативні втручання, що супроводжувалися санацією та дренуванням абсцесів, та призначенням антибіотиків, до яких була встановлена чутливість.

У всіх обстежених хворих на рак шлунка з післяопераційними ускладненнями була виявлена гіперкріоглобулінія. У 28 хворих (55 %) вміст кріоглобулінів (КГ) був середнім ($298,6 \pm 2,5$ мг/л; $1,3 \pm 0,08$ %), що відповідає II типу кріоглобулінії (КГЕ). 15 хворих (29 %) були із сумнівною КГЕ – $79,4 \pm 1,01$ мг/л. Високий вміст КГ ($477,3 \pm 48$ мг/л; $3,4 \pm 0,2$ %) було зареєстровано у 7 хворих (14 %). Цей розподіл представлений на рисунку 1.

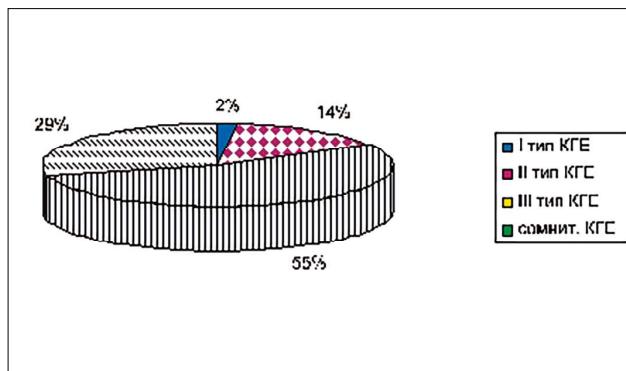


Рис. 1. Тип кріоглобулінії (КГЕ) у хворих на рак шлунка, в залежності від різного вмісту кріоглобулінів

У результаті дослідження встановлено, що у всіх хворих є достовірне підвищення рівня кріоглобулінів в середньому на 106,5 % в першу добу від моменту надходження до стаціонару.

Ми бачимо, що у другій групі (з неспроможністю швів анастомозів) показники кріоглобулінів є вищими за весь період спостереження, тобто рівень кріоглобулінів в сироватці крові може буде маркером прогнозу розвитку ускладнень в післяопераційному періоді у хворих на рак шлунка. Нами вперше було досліджено у вмісті кріопреципітатів хворих на рак шлунка концентрацію імуноноглобулінів класів G і M, а також імуноноглобулінів класу A. Динамічне вивчення вмісту кріокомплексів при раку шлунка встановило зниження концентрацій IgG та IgM, що, згідно з імунологічною концепцією патогенезу раку, пов’язано з фіксацією кріоглобулінів в мікроциркуляторному руслі з проявами аутоімунної агресії по відношенню

до епітелію кишкі. На 7-му добу захворювання було встановлено підвищення вмісту IgG на 4,3 % та достовірне ($p \leq 0,05$) збільшення IgM на 19,4 % по відношенню до початкового рівня. В окремих випадках збільшення концентрації IgG та IgM по відношенню до їх початкового рівня відбувалось вже у 3-ю або 5-у добу спостереження (рис. 2).

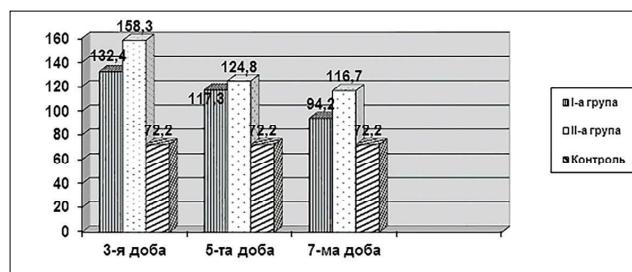


Рис.2. Динаміка вмісту імуноглобулінів у кріопреципітатах хворих на рак шлунка

Динамічний моніторинг кріоглобулінії протягом всього післяопераційного періоду у пацієнтів з раком шлунка виявив неадекватність змін їх концентрації в сироватці крові в залежності від часу спостереження (рис. 2). На 5-у добу спостерігалося зниження концентрації кріобілків в крові хворих з $158,3 \pm 28,6$ мг/л до $124,8 \pm 10,8$ мг/л у 2-й групі хворих на рак шлунка і з $132,4 \pm 82,2$ мг/л до $117,3 \pm 63,9$ мг/л – у 1-й групі.

У периферичній крові хворих з кріоглобулінією, оперованих з приводу раку шлунка, відзначається достовірне зниження відносного числа CD3+ по відношенню до групи порівняння ($66,2 \pm 0,5\%$, $p < 0,05$). Результати дослідження субпопуляцій лімфоцитів представлені в таблиці 2.

Рівень CD 4+ та CD 8+ був також значно знижений порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Крім того, відзначено достовірне ($p < 0,05$), підвищення рівня NK-клітин, що, можливо, пов’язано з порушенням бар’єрної функції слизової оболонки кишечнику і проникненням в підслизовий шар антигенів кишкової флори.

При визначені рівня CD20+ виявлено практично дворазове збільшення даного показника відносно групи порівняння: так, у пацієнтів з кріоглобулінією цей показник склав ($27,4 \pm 0,27\%$) ($p < 0,05$).

У хворих основної групи, оперованих з приводу раку шлунка, відзначено збільшення рівня Ig A у 2 рази ($5,11 \pm 0,07$ г/л) при нормальному показнику $2,5 \pm 0,08$ г/л, це пов’язано з тим, що імуноглобуліни класу IgA є «першою лінією оборони організму» на слизових оболонках шлунково-кишкового тракту. При дослідженні рівня імуноглобулінів класів IgM і IgG встановлено достовірно ($p < 0,05$) значущі відхилення від нормальних показників.

ВИСНОВКИ

Таким чином, у хворих з кріоглобулінією, оперованих з приводу раку шлунка пухлинного генезу, формується вторинна імунна недостатність. Це визначається відхиленнями в системі клітинного та гуморального імунітету, та, як наслідок, неспроможністю швів гастроenterоанастомозів.

У хворих з неспроможністю швів анастомозів показники кріоглобулінів є вищими за весь період спостереження. Отже, рівень кріоглобулінів в сироп-

Таблиця 2

Динаміка вмісту субпопуляцій лімфоцитів у хворих на рак шлунка в ранньому післяопераційному періоді

Показники	Контрольні значення (n=25)	Основна група – з кріоглобулінією (n=50)	Група порівняння – без кріоглобулінією (n=46)
		5-7-а доба	5-7-а доба
CD 3+ (T-лімфоцити)	$66,2 \pm 0,5$	$47,12 \pm 0,91^*$	$50,93 \pm 0,83^*$
CD 4+ (T-хелпери)	$43,9 \pm 0,8$	$29,12 \pm 0,61^*$	$30,77 \pm 0,6^*$
CD 8+ (T-цитотоксичні)	$27,0 \pm 0,9$	$15,21 \pm 0,35^*$	$16,2 \pm 0,3^*$
CD 16+ (NK-клітини)	$13,5 \pm 0,7$	$19,12 \pm 0,45^*$	$18,97 \pm 0,41^*$
CD 20+ (B-лімфоцити)	$14,0 \pm 0,2$	$27,4 \pm 0,27^*$	$27,67 \pm 0,25^*$
CD 4+ / CD 8+	$1,9 \pm 0,02$	$1,92 \pm 0,18$	$1,87 \pm 0,16$

Примітка: * $p < 0,05$ по відношенню до нормальних значень.

ватці крові може бути маркером прогнозу розвитку ускладнень в післяопераційному періоді у хворих на рак шлунка.

REFERENCES

1. Belous T.A., Litvinova L.V., Pugachev K.K. [Prognostic value of morphological parameters of stomach cancer]. Russian Journal of Oncology. 2007; 2:13-18. [in Russian]
2. Movchan O.V. [Patterns of microsatellite instability in the development of inflammation in patients with gastric adenocarcinoma]. Dissertation of the candidate of medical sciences. 14.03.04 - pathological physiology. 02/26/2021 [in Ukrainian] View at: Publisher site: http://irbis.bsmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=uk&P21DBN=MEDLIBD&I21DBN=MEDLIBD_PRINT&S-21FMT=fullw_print&C21COM=F&Z21MFN=4980
3. Chang Y.H., Heo Y.J., Cho J., Song S.Y., Lee J., Kim K-M. Computational measurement of tumor immune microenvironment in gastric adenocarcinomas. Sci. Rep. 2018 Sep 17; 8(1):13887. DOI: 10.1038/s41598-018-32299-0. View at: Publisher site: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-32299-0> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6141531/>
4. Daniel S.K., Seo Y.D., Pillariisetty V.G. The CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis as a mechanism of immune resistance in gastrointestinal malignancies. Semin. Cancer Biology. 2020; 65:1176-188. DOI: 10.1016/j.semcan.2019.12.007. View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044579X19304043?via%3Dihub> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31874281/>
5. Harada K, Lopez A, Shanbhag N., Badgwell B, Baba H, Ajani J. Recent advances in the management of gastric adenocarcinoma patients. F1000Res. 2018 Aug 30; 7:F1000 Faculty Rev-1365. DOI: 10.12688/f1000research.15133.1. View at: Publisher site: <https://f1000research.com/articles/7-1365/v1> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228868/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117861/>
6. Hissong E., Ramrattan G., Zhang P., Zhou X.K., Young G., Klimstra D.S., Shia J., Fernandes H., Yantiss R.K. Gastric Carcinomas With Lymphoid Stroma: An Evaluation of the Histopathologic and Molecular Features. Am J Surg Pathol. 2018; 42(4):463-452. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001018. View at: Publisher site: https://journals.lww.com/ajsp/Abstract/2018/04000/Gastric_Carcinomas_With_Lymphoid_Stroma__An.3.aspx PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438172/>
7. Huang D., Yang Y., Zhang S., Su Z., Peng T., Wang X., Zhao Y., Li S. Regulatory T-cell density and cytotoxic T lymphocyte density are associated with complete response to neoadjuvant paclitaxel and carboplatin chemoradiotherapy in gastric cancer. Exp. Ther Med. 2018. 16(5):3913-3820. DOI: 10.3892/etm.2018.6684. View at: Publisher site: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6684> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30344657/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6176141/>

Article history
Received: 04.03.2021
Revision requested: 11.04.2021
Revision received: 24.05.2021
Accepted: 24.06.2021
Published: 30.06.2021

ГИПЕРКРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ КАК ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗВЕНО РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

¹Багмут И.Ю., ²Мовчан А.В., ³Граматюк С.М.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

²Національний інститут рака, Київ, Україна

³Асоціація биобанків України, Харьков, Украина

aleeexeymed@gmail.com

Актуальність. Важним вопросом являється прогнозування розвиття осложнень після проведення оперативних вмешань по поводу рака жовудка. Наиболее грозным является нестабильность швов гастроэнтероанастомоза, что в большинстве случаев приводит к летальному исходу. Поэтому актуален поиск факторов и маркеров прогноза развития этих осложнений. Одними из основных маркеров, которые требуют изучения, являются факторы и маркеры воспаления.

Цель: выяснить патофизиологические закономерности развития воспаления и нестабильности швов гастроэнтероанастомоза у пациентов, оперированных по поводу рака жовудка, в зависимости от уровня криоглобулинемии.

Материалы и методы. Проведен анализ непосредственных результатов лечения 50 больных, которым в период 2013-2017 гг. выполнялось оперативное лечение в объеме дистальной субтотальної резекции жовудка с формированием гастроэнтероанастомоза внутривібрюшної лимфодисекції, в обсязі D2. Опреділення криоглобулінів сыворотки крові проводили по методу Kalovidoris з модифікаціями. Проведена оценка количества Т-лимфоцитів (CD3), і серед них прицельно – Т-цитотоксических лимфоцитів (CD8), а також CD4 і CD16 в сыворотці больных раком жовудка в послеоперационном періоді.

Результаты. В 6 больных на фоне несостоительности швов гастроэнтероанастомоза требовалось выполнение релапаротомии. Динамический мониторинг криоглобулинемии течение всего послеоперационного периода у пациентов с раком желудка обнаружил неадекватность изменений их концентрации в сыворотке крови в зависимости от времени наблюдения. В периферической крови больных с криоглобулинемией отмечается достоверное снижение числа CD3+ ($66,2 \pm 0,5\%$, $p < 0,05$).

Выводы. У больных с криоглобулинемией, оперированных по поводу рака желудка, формируется вторичная иммунная недостаточность. Уровень криоглобулинов в сыворотке крови может быть маркером прогноза развития осложнений в послеоперационном периоде у больных раком желудка.

Ключевые слова: криоглобулинемия, рак желудка, несостоительность швов гастроэнтероанастомоза.

GIPERCRYOGLOBULINEMIA SUCH PATHOPHYSIOLOGICAL LINK IN THE POSTOPERATIVE COMPLICATIONS FOR STOMACH CANCER PATIENTS

¹Bagmut I.Yu., ²Movchan OV, ³Gramatiuk S.M.

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

³Association of biobanks of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

aleexeymed@gmail.com

Relevance. An important issue is predicting the development of complications after surgery for gastric cancer. The most formidable is the failure of the sutures of gastroenteroanastomosis, which in most cases leads to mortality. Therefore, it is important to search for factors and markers to predict the development of these complications. One of the main markers that need to be studied are factors and markers of inflammation.

Objective: to determine of pathophysiological regularities in the development of gastroenteroanastomoses leakage in patients who operated for stomach cancer depends on cryoglobulin level.

Materials and methods. An analysis was carried out without a median result in the treatment of 50 patients, which were promptly operated for stomach cancer with distal subtotal resection of the stomach with the formation of gastroenteroanastomosis from 2013 to 2017. The determination of the blood counts was performed according to the method of A.E. Kalovidoris with modifications. An assessment was made of the number of T-lymphocytes (CD3), and the middle target - T-cytotoxic lymphocytes (CD8), as well as CD4 and CD16 in patients with stomach cancer in the postoperative period.

Results. 6 patients, on the background have had gastroenteroanastomoses leakage. Dynamic monitoring of blood cryoglobulinemia throughout the entire period of surgery in patients with cancer of the gaster, revealing the inadequacy of the concentration of the cryoglobulins. In the peripheral blood of patients, the CD3 + number is significantly reduced ($66.2 \pm 0.5\%$, $p < 0.05$).

Conclusions. In such a rank, carried out until the last day, it was established that in patients with cryoglobulinemia that are operated for the stomach cancer, the secondary immune deficiency can form, so that the level of blood cells in the blood is accelerated.

Key words: cryoglobulinemia-stomach cancer - gastroenteroanastomoses leakage