



УДК: 617-089.5:612.017:615.217:625.14

В.М. Женило¹, Н.Н. Попова², А.А. Бычков¹

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

¹Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра анестезиологии и реаниматологии

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, E-mail: aabichkov@mail.ru

²Адыгейский республиканский клинический онкологический диспансер

Россия, 385017, Адыгея, г. Майкоп, 2-ая Короткая, 6, E-mail: winsdof@list.ru

Цель: изучить клиническую эффективность применения цитофлавина и экстракорпоральной иммунопрофилактики РонколейкиномR в предупреждении гнойно-септических осложнений у онкоколопроктологических больных.

Материал и методы: в проспективное контролируемое исследование включены 214 больных, оперированных по поводу колоректального рака. В периоперационном периоде изучены иммунологические показатели: Т- (CD3, CD4, CD8), В-лимфоциты (CD 72), и Ig A, IgM, IgG; цитокиновый профиль: IL-1, IL-4, IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-1ra; процессы ПОЛ и АОС: МДА, СОД, ГПД и ОАА сыворотки крови. В исследуемой группе пациентов комплексная интенсивная терапия была дополнена адоптивной иммунотерапией рекомбинантным интерлейкином-2 человека в сочетании с антиоксидантом цитофлавином.

Результаты: разработанный вариант лечения больных колоректальным раком позволил восстановить иммунный статус, а также ликвидировать дисбаланс в системе свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантного статуса.

Заключение: количество послеоперационных осложнений при применении РонколейкинаR и цитофлавина сократилось в 2,1 раза, что привело к снижению летальности в 2,5 раза по сравнению с группой, где лечение проводили традиционным методом.

Ключевые слова: колоректальный рак, гнойно-воспалительные осложнения, профилактика, Ронколейкин^R, цитофлавин.

V. M. Zhenilo¹, N.N. Popova², A.A. Bychkov¹

OPTIMIZING PROPHYLAXIS OF EARLY POST OPERATIVE PYOGENIC INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

¹Rostov State Medical University,

Department of Anesthesiology and Reanimatology

29, Nachichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia, E-mail: aabichkov@mail.ru

²Adygea, a Republican Clinical Oncology Center

6, 2nd Short st., Maikop, 385017, Russia, E-mail: winsdof@list.ru

Purpose: To study the clinical efficacy of cytoflavin and extracorporeal immunoprophylaxis with RoncoleukinR in preventing septic-pyogenic complications in coloproctological cancer patients.

Materials and Methods: In a prospective controlled study, we investigated 214 patients, who had been operated for colorectal cancer. Preoperatively we studied the following indicators: T lymphocytes (CD3, CD4, CD8), B lymphocytes (CD72) and IgA, IgM, IgG; cytokine profile: IL-1, IL-4, IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-1ra; as well as the following systems: peroxide oxidation of lipids (POL) and antioxidant systems: MDA, superoxide dismutase (SOD), GPD and GAA of blood serum. In the group under investigation, in addition to comprehensive intensive therapy we added adoptive immunotherapy using human interleukin 2 together with the antioxidant cytoflavin.

Results: The described method of treatment of colorectal cancer patients allowed us to restore the immune status as well as neutralise the disbalance in the system of free radical oxidation of lipids and restore antioxidant status.

Summary: With the use of RoncoleukinR and cytoflavin the number of postoperative complications reduced by 2.1 times leading further to a reduction in mortality by 2.5 times when compared to the group that received the usual treatment.

Keywords: colorectal cancer, pyogenic inflammatory complications, prophylaxis, Roncoleukin^R, Cytoflavin.



Введение

Послеоперационные гнойные осложнения prolongируют сроки послеоперационного периода у больных колоректальным раком и в значительной мере определяют исход заболевания, представляя собой важную медицинскую и социальную проблему. По данным литературы, осложнения в раннем послеоперационном периоде после резекций и реконструктивных операций на полых органах брюшной полости отмечаются в 19–25 %, летальность при этом составляет 0,5–28% [1].

Течение хирургической инфекции обладает рядом существенных особенностей и обусловлено: видовым измением пиогенной флоры в процессе лечения; увеличением числа антибиотикорезистентных микроорганизмов; увеличением доли неклостридиальной инфекции; значительным снижением иммунитета [2]. Развитие осложнений считается мало прогнозируемым и остается недостаточно управляемым процессом, а различная тактика антибактериальной терапии не оказывает влияния на снижение послеоперационных осложнений [3].

В настоящее время развитие гнойно-воспалительных осложнений связывается с иммунологическими конфликтами, развитием цитокинемии за счет увеличения и повышения активности провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, с активацией процессов ПОЛ и снижением активности антиоксидантной защиты [4].

Материал и методы

В проспективное контролируемое исследование включены 214 больных колоректальным раком, находившихся на лечении в Адыгейском республиканском клиническом онкологическом диспансере в период с 2005 по 2009 годы.

В исследование включены пациенты в возрасте от 25 до 85 лет (средний возраст $65,5 \pm 0,73$), за исключением больных в терминальном состоянии с явлениями выраженной декомпенсации жизненно-важных органов и систем (более 20 баллов по шкале APACHE II).

В качестве сопутствующей патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца – 114 случаев (53,3%), гипертоническая болезнь – 114 случаев (52,8%), атеросклероз коронарных сосудов и сосудов головного мозга – 21 (9,8%). Хронические легочные заболевания (хронический бронхит, эмфизема легких, пневмосклероз) отмечены у 18 (8,4%) больных. По данным литературы пациенты с колоректальным раком, имеющие хронические обструктивные заболевания легких, чаще заболевали пневмонией (18% против 2% среди не имеющих данной патологии) [5].

В работе обобщены результаты исследований, полученные до оперативных вмешательств и в раннем послеоперационном периоде (третьи и седьмые сутки): Т- (CD3, CD4, CD8), В-лимфоциты (CD 72) и Ig A, IgM, IgG; цитокиновый профиль: провоспалительные IL-1, IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α и противовоспалительные IL-4, IL-1 γ цитокины; процессы ПОЛ и АОС: МДА, СОД, ГПД и ОАА сыворотки крови.

Использованы следующие методы: сэндвич-ИФА (ELISA) с использованием коммерческих тест-систем фирмы «R D Diagnostics» (США), иммунофенотипирования популяции и субпопуляции лимфоцитов с помощью моноклональных антител Dynabcsbs CD₃, Dynabcsbs CD₄, Dynabcsbs CD₈, радиальной иммунодиффузии по Манчини (РИД).

Определение абсолютных количеств CD₃, CD₄, CD₈ Т-лимфоцитов проводилось по принципу иммуномагнитного выделения клеток.

Для определения количества В-лимфоцитов использована реакция прямой иммунофлюоресценции с моноспецифическими сыворотками к IgA, IgM, IgG, мечеными ФИТЦ (ЦНИИ эпидемиологии, г.Москва). Функция В-лимфоцитов оценивалась по секреции IgA, IgM, IgG. Концентрацию иммуноглобулинов сыворотки крови определяли по методу простой радиальной иммунодиффузии в агаровом геле.

Определение медиаторного профиля проводили методом сэндвич-ИФА (твердофазного иммуноферментного анализа) с использованием коммерческих тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест, Новосибирск) и учетом результатов на плащечном спектрофотометре («Multiscan», Финляндия).

Все исследования были выполнены на базе лаборатории Адыгейского республиканского клинического онкологического диспансера.

Статистический анализ результатов проводили при использовании блока программных пакетов Microsoft® (USA), Primer of Biostatistics Version 4.03 by Glantz SA. Достоверность различий определяли с помощью параметрических (Стьюдента) и непараметрических (Манна-Уитни и Вилкоксона) критериев. Корреляционный анализ произведен с помощью коэффициента нормальной ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

По принципу подхода к профилактике гнойно-воспалительных осложнений и их лечению все обследованные больные были разделены на две группы.

I группу составили 106 больных, из них 57 мужчин и 49 женщин, средний возраст $67,9 \pm 0,95$. У лиц данной группы профилактика гнойно-воспалительных осложнений проводилась в соответствии с общепринятыми стандартами, предусматривающими проведение антибиотикопрофилактики в периоперационном периоде (цефалоспорины II-III поколения, фторхинолоны и нитроимидозолам).

II группу составили 108 больных, из них 53 мужчины и 55 женщин, средний возраст $63,2 \pm 1,07$. У лиц данной группы использовали рекомбинантный интерлейкин-2 человека (Ронколейкин®) накануне операции, однократно в дозе 500 000 ЕД, и антиоксидант цитофлавин 10,0 ml на 5% растворе глюкозы ежедневно в течение 5 суток.

Контрольную группу составили 14 клинически здоровых доноров.

Осложненное течение раннего послеоперационного периода отмечено у 55 больных (I группа) и в 27 случаях (II группа). Среди осложнений чаще всего встречались: глубокие и поверхностные раневые инфекции – 8 (4 во II группе), пневмонии – 8 (1), перитонит – 24 (9), инфекции мочевых путей – 8 (8), анарктальные воспалительные процессы – 3 (3).

В предоперационном периоде у больных выявлен иммунодефицит по смешанному типу со снижением уровня Ig M на 34,7%, угнетением Т-клеточного звена, проявляющимся снижением фагоцитоза в 1,3 раза и уровня моноцитов на 31,2%, а также уменьшением значения ИРИ в 2,5 раза на фоне повышения концентрации ЦИК в 1,42 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Также выявлено повышение содержания субпопуляции лимфоцитов CD8, уровня



TNF- α ; снижение, относительно показателей здоровых доноров, абсолютного количества В-лимфоцитов, IL-1 β , INF- γ , уровня рецепторного антагониста IL-1, и отмече-

на тенденция к снижению фагоцитоза. Отмечалась также тенденция к снижению содержания основных иммуноглобулинов плазмы крови, в частности Ig A, Ig M.

Таблица 1.

Изменения показателей иммунитета в процессе лечения в исследуемых группах (M $\pm$ m)

Наименование	Контроль		Исходно	3-и сутки	7-е сутки
Нейтрофилы, %	44,9 $\pm$ 1,33	I	44,2 $\pm$ 0,70	44,4 $\pm$ 0,55	46,7 $\pm$ 0,55
		II	43,5 $\pm$ 0,61	43,6 $\pm$ 0,64	43,6 $\pm$ 0,62*
Лимфоциты, %	38 $\pm$ 0,86	I	44,7 $\pm$ 0,78	44,4 $\pm$ 0,61	43,2 $\pm$ 0,62
		II	44,3 $\pm$ 0,63	46,7 $\pm$ 0,63*	48,6 $\pm$ 0,75*
Моноциты, %	4,5 $\pm$ 0,25	I	3,9 $\pm$ 0,21	3,7 $\pm$ 0,16	3,7 $\pm$ 0,19
		II	4,0 $\pm$ 0,18	3,5 $\pm$ 0,18	4,4 $\pm$ 0,17*
CD3, абс.	1256 $\pm$ 54,92	I	1313 $\pm$ 26,10	1262 $\pm$ 22,01	1247 $\pm$ 22,02
		II	1208 $\pm$ 23,54	1210 $\pm$ 22,70**	1357 $\pm$ 29,63*
CD4, абс.	405,7 $\pm$ 25,13	I	426,9 $\pm$ 8,88	416,9 $\pm$ 8,99	417,1 $\pm$ 9,93
		II	436,4 $\pm$ 12,30	437,6 $\pm$ 9,24*	468,6 $\pm$ 14,48*
CD8, абс.	153,6 $\pm$ 17,75	I	413,8 $\pm$ 12,97	428,5 $\pm$ 11,87	400,9 $\pm$ 10,77
		II	405,9 $\pm$ 9,72	395,1 $\pm$ 11,76**	368,8 $\pm$ 13,55
Фагоцитоз, %	81,5 $\pm$ 2,11	I	48,5 $\pm$ 0,81	50,3 $\pm$ 0,98	53,0 $\pm$ 0,98
		II	49,1 $\pm$ 0,44	53,4 $\pm$ 0,75*	61,3 $\pm$ 0,95*
ИРИ, усл. ед	3,1 $\pm$ 0,32	I	1,1 $\pm$ 0,04	1,1 $\pm$ 0,07	1,1 $\pm$ 0,04
		II	1,0 $\pm$ 0,04	1,2 $\pm$ 0,05*	1,3 $\pm$ 0,10*
В-лимф., абс.	240,8 $\pm$ 41,82	I	165,2 $\pm$ 4,00	161,2 $\pm$ 3,99	168,3 $\pm$ 7,27
		II	163,1 $\pm$ 4,97	162,9 $\pm$ 4,84	152,2 $\pm$ 5,25*
IgA, мг%	106,4 $\pm$ 9,53	I	105,4 $\pm$ 2,51	103,5 $\pm$ 2,57	103,2 $\pm$ 2,68
		II	104,1 $\pm$ 3,14	100,9 $\pm$ 1,64	99,6 $\pm$ 1,14
Ig G, мг%	1236 $\pm$ 58	I	1310 $\pm$ 23,6	1311 $\pm$ 22,51	1277 $\pm$ 22,81
		II	1261 $\pm$ 23,22	1260 $\pm$ 21,55*	1331 $\pm$ 41,84**
Ig M, мг%	125 $\pm$ 11,94	I	84,3 $\pm$ 2,66	82,2 $\pm$ 2,68	81,3 $\pm$ 2,63
		II	82,7 $\pm$ 1,92	81,8 $\pm$ 1,97	79,5 $\pm$ 1,81
ЦИК, %	88 $\pm$ 1,75	I	118,7 $\pm$ 1,24	114,4 $\pm$ 1,17	113,5 $\pm$ 1,55
		II	117,5 $\pm$ 1,16	113 $\pm$ 1,07	103,3 $\pm$ 1,68*

*-p<0,05 – достоверность различий между группами 95%.

** - p<0,1 – достоверность различий между группами 90%.



Характеризуя исходный цитокиновый профиль, следует отметить достоверные изменения плазменного уровня провоспалительных цитокинов: повышение TNF- α в 1,6 раза; снижение плазменной концентрации IL-1 β в

2,3 раза, а также уровня интерферонов (α -INF, γ -INF) в 1,2 раза относительно показателей здоровых доноров (табл. 2).

Таблица 2.

Изменения цитокинового профиля у больных при проведении профилактики и ИТ гнойно-воспалительных осложнений в исследуемых группах (M $\pm$ m)

Наименование	Контроль	группы	Исходно	3-и сутки	7-е сутки
IL-4, pg/ml	2,7 $\pm$ 0,32	I	2,8 $\pm$ 0,21	2,9 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,19
		II	2,8 $\pm$ 0,22	3,0 $\pm$ 0,24	3,5 $\pm$ 0,14*
IL-6, pg/ml	22,9 $\pm$ 0,42	I	27,3 $\pm$ 0,70	28,0 $\pm$ 0,53	27,6 $\pm$ 0,64
		II	27,3 $\pm$ 0,39	27,6 $\pm$ 0,40	28,1 $\pm$ 0,44
IL-8, pg/ml	25,1 $\pm$ 0,72	I	26,8 $\pm$ 0,36	25,7 $\pm$ 0,33	26,6 $\pm$ 0,32
		II	25,8 $\pm$ 0,39	25,7 $\pm$ 0,37	26,3 $\pm$ 0,35
α -TNF, pg/ml	2,2 $\pm$ 0,04	I	3,6 $\pm$ 0,11	3,4 $\pm$ 0,07	3,2 $\pm$ 0,07
		II	3,6 $\pm$ 0,08	3,2 $\pm$ 0,07*	2,6 $\pm$ 0,05*
IL-1 β , pg/ml	33,1 $\pm$ 1,18	I	14,6 $\pm$ 1,34	14,8 $\pm$ 1,29	13,6 $\pm$ 1,21
		II	14,7 $\pm$ 0,22	13,2 $\pm$ 0,13	12,6 $\pm$ 0,17*
IL-1 ra, pg/ml	153,6 $\pm$ 11,1	I	153,4 $\pm$ 7,53	161,5 $\pm$ 5,31	160 $\pm$ 5,25
		II	150,6 $\pm$ 5,65	166,2 $\pm$ 6,28	186,7 $\pm$ 11,23**
α - INF, pg/ml	4,0 $\pm$ 0,04	I	3,4 $\pm$ 0,07	3,3 $\pm$ 0,55	3,6 $\pm$ 0,07
		II	3,4 $\pm$ 0,14	3,6 $\pm$ 0,23	3,2 $\pm$ 0,16
γ -INF, pg/ml	26,9 $\pm$ 1,15	I	23,4 $\pm$ 0,34	23,2 $\pm$ 0,34	23,5 $\pm$ 0,32
		II	22,0 $\pm$ 0,31	23,8 $\pm$ 0,32*	26,7 $\pm$ 0,40*
антитела к α -INF, pg/ml	15 $\pm$ 0,77	I	12,4 $\pm$ 0,24	12,7 $\pm$ 0,24	13,1 $\pm$ 0,17
		II	12,4 $\pm$ 0,25	13,4 $\pm$ 0,27	13,9 $\pm$ 0,30*

*-p<0,05 – достоверность различий между группами 95%.

** - p<0,1 – достоверность различий между группами 90%.

Изменения клеточного иммунитета у пациентов I группы характеризовались сниженным уровнем фагоцитоза на 38,8 $\pm$ 0,17% к 3-м суткам и на 44,6 $\pm$ 0,17% к 7-м суткам послеоперационного периода (p<0,05) по сравнению с показателями здоровых доноров, но с некоторой тенденцией к увеличению по сравнению с дооперационным периодом. Уровень моноцитов крови оставался достоверно низким и не имел тенденции к повышению во время всего периода наблюдения, характеризуя сохраняющийся дефицит моноцитарно-макрофагального звена иммунитета у онкологических больных ($r_c=0,250$, p<0,05).

Цитокиновый профиль характеризуется снижением уровня α -TNF к 7-м суткам на 0,4 $\pm$ 0,04 пг/мл по сравнению с исходным фоном, но данные изменения столь значительны, что превышают данные показателя здоровых доноров на 45,5 $\pm$ 3,92%. В процессе лечения в I группе

отмечается повышение к 7-м суткам послеоперационного периода плазменного уровня IL-1 β на 1,0 $\pm$ 0,13 пг/мл и га IL-1 на 7,4 $\pm$ 2,29 пг/мл. Но если уровень IL-1 β остается сниженным относительно показателей здоровых доноров более чем в 2 раза, то динамика содержания в плазме крови га IL-1 незначительно превышает показатели здоровых доноров к 3-м и 7-м суткам послеоперационного периода (p>0,05).

Характеризуя изменения показателей ПОЛ и АОС у больных I группы, следует отметить: изменение ОАА плазмы крови статистически недостоверно, но на всех этапах лечения этот показатель ниже показателей здоровых доноров на 20% ($r_c=0,2$; p<0,05). Отмечается тенденция к повышению уровня ГПД, но и на 7-е сутки ($r_c=-0,36$; p<0,05) этот показатель отличается от аналогичного показателя здоровых доноров на 19,3%. (табл. 3).



Изменение показателей ПОЛ и АОС у больных при различных вариантах профилактики и ИТ гнойно-воспалительных осложнений

Показатели	Контроль	группы, г	Исходно	3-и сутки	7-е сутки
МДА, мкмоль/мл	0,7±0,06	I	2,6±0,07	2,5±0,06	2,4±0,06
		II	2,7±0,08	2,5±0,06	1,9±0,07*
СОД, ЕД/г Нб	1286±59,2	I	1051±14,15	1064±10,43	1073±10,56
		II	1061,8±37,19	1074±42,08*	1084,3±52,02*
ГПД, ЕД/г Нб	37,1±0,88	I	29,4±0,45	29,6±0,53	31,1±0,47
		II	30,3±0,80	30,9±0,67	36,6±0,73*
ОАА плазмы крови, ммоль/л	1,5±0,03	I	1,2±0,02	1,1±0,03	1,2±0,01
		II	1,2±0,04	1,1±0,02	1,4±0,02*

*-p<0,05 – достоверность различий между группами 95%.

** - p<0,1 – достоверность различий между группами 90%.

Характеризуя изменения клеточно-опосредованного иммунитета, произошедшие под воздействием интерлейкина-2, инкубированного на аутоплазме, и антиоксиданта цитофлавина, следует отметить следующее: в ходе лечения прослеживается тенденция к увеличению субпопуляции Т-хелперов (CD4) и уменьшению цитотоксических Т-клеток (CD8) (p<0,1) (табл. 1).

Показатели неспецифического клеточного иммунитета – моноциты (гс=0,208) и лимфоциты (гс=0,236) – к 7-му дню увеличиваются соответственно на 10,3% и 12,8% (p>0,05). У больных второй группы также прослеживаются изменения показателей гуморального иммунитета: отмечается значительное снижение (на 14,2±0,49%) уровня ЦИК к 7-м суткам (p<0,05), но при этом данный показатель превышает показатели здоровых доноров в 1,2 раза. Тенденция к снижению уровня Ig A (гс=0,243) и Ig M (гс=0,323) статистически недостоверна, а уровень Ig G повышается к 7-м суткам на 79±18,62 мг% (p<0,05), что свидетельствует о преобладании Т-лимфоцитов Th1-типа. Снижение абсолютного количества В-лимфоцитов на 10,9±0,28 клеток в 1 мкл к 7-м суткам достоверно.

Следует отметить снижение уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α на 27,7±0,6% (p<0,05) (табл. 2). Отмечается тенденция к снижению плазменного уровня IL-1β, основного провоспалительного цитокина, на 14,3±0,38% в ответ на оперативную травму, тем самым не поддерживается развитие ССВО. Одновременно отмечается увеличение плазменного содержания противовоспалительных цитокинов – га IL-1: к 7-м суткам выявлено достоверное повышение на 23,9±3,7% и IL-4 на 25±5,71%, а также уровня γ-INF, вырабатываемого Th-1 лимфоцитами на 20,8±2,9% (p>0,05).

Показатели ПОЛ и АОС у больных второй группы отражали снижение эндогенной интоксикации и повышение антиоксидантного потенциала клеток (табл. 3). Выявлено уменьшение уровня МДА на 25% (p<0,05) и повышение уровня СОД на 36±0,09 ЕД/г Нб. Отмечено, что уровень ГПД повышается на 20,4% (p>0,05), достоверно

не отличаясь к 7-му дню от показателей здоровых доноров; уровень ОАА плазмы крови повышается на 16,6% к 7-му дню (p<0,05), достигая уровня показателей здоровых доноров.

Существенно, что во второй группе по сравнению с первой имеется достоверное повышение уровня лимфоцитов к 7-м суткам на 14,3±0,12%.

Уровень CD3 к 7-м суткам превышает аналогичные показатели в I группе на 110±7,61 усл.ед., уровень моноцитов на 18,9% (p<0,05). Уровень субпопуляции Т-лимфоцитов CD4 при проведении профилактики по предложенному варианту достоверно превышает подобные показатели в I группе во всех точках исследования (на 3-и сутки 20,7±0,25%, на 7-е 51,5±4,55%). Получены достоверные данные об изменении уровня Т-супрессоров CD8 на 3-и сутки на 33,4±0,11% при p<0,1, данная тенденция сохранялась и на 7-е сутки послеоперационного периода.

Получены данные о повышении уровня фагоцитоза во второй группе: 61,3±0,95 % против 53,0±0,98 % в первой (p<0,05), о снижении уровня В-лимфоцитов при проведении профилактики гнойно-воспалительных осложнений и их лечения по предложенному нами варианту.

Уровень Ig G во второй группе на 54±19,03 мг% превышает аналогичный показатель в первой группе, что обеспечивает достаточную активность гуморального иммунитета у онкопроктологических больных.

Анализ динамики содержания сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, концентрации Ig A, Ig M не позволил выявить существенных различий в зависимости от примененного вида профилактики гнойно-воспалительных осложнений. Статистически значимые изменения коснулись немногих цитокинов, так повышение содержания в периферической крови уровня IL-4 к 7-м суткам на 25,0±0,35% выявлено у пациентов второй группы, что больше показателей первой группы на 21,4±3,57%. Уровень IL-1ra, маркера острого воспалительного ответа, продуцируемый макрофагами, нейтрофилами и моноцитами, оказался выше во второй группе уже к 3-м суткам, а к 7-м суткам превышает одно-



родный показатель в первой группе на $16,7 \pm 1,1\%$. ($p < 0,1$). Концентрация TNF-альфа у пациентов II группы уменьшилась $23,1 \pm 0,4\%$ по сравнению с показателями больных в I группе. Уровень γ -INF во второй группе превышает однородный показатель в первой группе на 7-е сутки на $13,6\%$ ($p < 0,05$).

При сравнении показателей ПОЛ и ОАА в процессе лечения выявлено, что уровень МДА, маркера эндогенной интоксикации, достоверно ниже во второй группе на 20% , показатели ГПД на $17,7\%$ ниже в первой группе ($p < 0,05$). ОАА плазмы крови остается неизменной в первой группе, во второй же группе ОАА плазмы крови возрастает к 7-м суткам послеоперационного периода на $16,7\%$. Уровень СОД возрастает в процессе лечения и в I, и во II группе, но при проведении профилактики гнойно-воспалительных осложнений по предложенному варианту уровень этого фермента превышает аналогичный показатель в I группе на $11,3 \pm 0,11$ ЕД/г Нб ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, применение с целью иммунокоррекции рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина[®]) в сочетании с антиоксидантом цитофлавином приводит к активации моноцитарно-макрофагального звена, Т-клеточного иммунитета, снижает содержание провоспалительных цитокинов и продуктов перекисного окисления липидов, повышает плазменный уровень противовоспалительных цитокинов и стимулирует антиокислительную активность плазмы крови. Данный метод может быть применен в качестве метода профилактики и ИТ гнойно-воспалительных осложнений у больных колоректальным раком.

Общепринятый стандарт профилактики и ИТ гнойно-воспалительных осложнений не позволяет добиться в периоперационном периоде восстановления нарушений иммунитета, цитокинового профиля, грубых сдвигов в системе ПОЛ и АОС. Установлено, что у пациентов I группы наблюдается выраженная активация свободно-радикального окисления на фоне истощения антиоксидантной системы, а у больных с тяжелой степенью общего состояния развивается истощение как ПОЛ, так и АОС. Проводимый комплекс ИТ не устраняет в раннем послеоперационном периоде дисфункцию иммунной системы, а у больных с высокой степенью тяжести развитие вторичного иммунодефицита и дисбаланса в цитокиновом статусе.

Комплексная интенсивная терапия при оперативном лечении колоректального рака должна сочетать традиционное лечение с проведением иммунокоррекции Ронколейкином[®] и профилактикой нарушений АОС цитофлавином. Введение Ронколейкина[®], способствуя повышению продукции эндогенного ИЛ-2, приводит к восстановлению адекватного иммунного ответа [6].

Разработанная комплексная профилактика и ИТ гнойно-септических осложнений позволила у больных колоректальным раком нормализовать гомеостаз, восстановить системную гемодинамику, иммунный статус, а также ликвидировать дисбаланс в системе свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантного статуса, что позволило снизить летальность во II группе до $3,7\%$, т.е. в 2,5 раза по сравнению с I группой, где лечение проводилось традиционным методом; а количество осложнений – в 2,1 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rossi HL, Brand MI, Saclarides TJ. Anal complications after restorative proctocolectomy (J-pouch) //Am Surg. – 2002 Jul. – № 68(7). – P. 628–630.
2. Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса //Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 1. – С. 59–66.
3. Писарева И.В., Карасева О.В., Рошаль Л.М. и соавт. Прогнозирование, профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в абдоминальной хирургии //Анналы хирургии. – 2006. – № 5. – С. 58–63.
4. Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. Сепсис-индуцированный иммунопаралич: патогенез, диагностика и возможные пути коррекции. //Анестезиология и реаниматология, 2008. – № 6. – С. 42–47.
5. Lemmens V.E et al. Which comorbid conditions predict complications after surgery for colorectal cancer? //World J Surg. – January 1, 2007. – № 31(1). – P. 192–199.
6. Останин А.А., Пальцев А.В., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Цитокины в лечении и профилактике инфекционных послеоперационных осложнений у больных колоректальным раком //Вопросы онкологии. – 1999. – Т. 45. – № 6. – С. 612–616.

ПОСТУПИЛА: 20.09.2009