

УДК: 616-006:616-002.3:616-084

ББК: 55.6

II-58

Попова Наталья Николаевна, заведующая отделением анестезиологии и реанимации Адыгейского Республиканского клинического онкологического диспансера, г. Майкоп, тел. раб. 88772540659, тел. com. 89284703975, e-mail:winsdof@list.ru.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОФИЛАКТИКИ
РАННИХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ**
(рецензирована)

В данной работе исследованы иммунологические параметры, цитокиновый профиль, данные ПОЛ и антиоксидантной защиты у онкологических колопроктологических больных. Целью исследования явилось изучение эффективности интерлейкина-2 при проведении профилактики гнойно-воспалительных осложнений у больных, прооперированных по поводу опухолевого поражения толстого кишечника. Разработанный вариант профилактики и лечения позволил восстановить иммунный статус, ликвидировать дисбаланс в системе свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантного статуса. Это позволило снизить количество послеоперационных осложнений в 2,08 раза, а летальность - в 2,24 раза по сравнению с группой, где лечение проводили традиционным методом.

Ключевые слова: Ронколейкин, гнойно-воспалительные осложнения, иммунитет, цитокины.

Popova Natalia Nicholaevna, head of the department of anesthesiology and resuscitation of the Adygeyan National Clinical Oncology Center, Maikop, tel. office. 88772540659, Tel. com. 89284703975, e-mail: winsdof@list.ru.

**EFFICACY OF INTERLEUKIN-2 IN THE EARLY PREVENTION OF PURULENT-
INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN ONCOLOGICAL COLOPROCTOLOGY**

In this paper immunological parameters, cytokine profile, LPO and antioxidant defense in cancer colorectal patients have been investigated. Aim of the research has been to study the effectiveness of interleukin-2 during prevention of purulent-inflammatory complications in patients operated for colon tumor. The developed version of the prevention and treatment would restore the immune status, eliminate the imbalance in the system of free-radical oxidation of lipids and antioxidant status. This has reduced the number of postoperative complications in 2.08 times, while the fatality rate - at 2.24 times compared with the group where treatment was carried out traditionally.

Keywords: Roncoleukin, purulent-inflammatory complications, immunity, cytokines.

В 2009 году исполняется 13 лет широкого клинического применения отечественного биотехнологического иммунокорректора Ронколейкина[®] – рекомбинатного интерлейкина-2 человека. За эти годы был накоплен богатый практический и научный опыт применения Ронколейкина[®] в нашей стране и за рубежом [1]. Ронколейкин[®] осуществляет регуляцию и взаимодействие механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, влияя как на клеточное, так и на гуморальное звено; обладает противоопухолевым и противоинфекционным действием, активизирует процессы репарации и регенерации тканей [2].

В настоящее время изучены различные схемы введения препарата и дозовые режимы: возможно внутривенное капельное длительное введение, подкожное,

ингаляционное, пероральное, внутрисполостное, местное и эндолимфатическое введение. Решение о применении тех или иных способов введения принимается в каждом отдельном случае. В литературе имеются упоминание о внутривенном введении Ронколейкина[®], инкубированного на аутокрови [3]. В нашей работе впервые был применен метод внутривенного введения Ронколейкина[®], инкубированного на аутоплазме.

Цель и задачи исследования

Изучить клиническую эффективность применения экстракорпоральной иммунопрофилактики Ронколейкином[®] в предупреждении гнойно-септических осложнений у онкоколопроктологических больных, изучив состояние иммунного статуса и цитокинового профиля у данного контингента пациентов, а также частоту развития гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы исследования

В проспективное контролируемое исследование включены 128 больных колоректальным раком, находящихся на лечении в Адыгейском республиканском клиническом онкологическом диспансере в период с 2005 по 2009 годы.

В исследование включены пациенты в возрасте от 25 лет до 85 лет (средний возраст $65,93 \pm 0,699$), прооперированные по поводу злокачественных новообразований с гистологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстого кишечника. Оперативные вмешательства были выполнены в объеме: брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки - 17, резекция сигмовидной кишки - 12, право- и левосторонняя гемиколэктомия - 20, обструктивная резекция типа Гартмана - 16, резекция прямой кишки с низведением сигмовидной кишки - 8, восстановление непрерывности толстого кишечника - 18, сигмо-колостомия - 21, другие - 16.

В работе обобщены и представлены результаты периоперационных исследований больных, получивших иммунопрофилактику Ронколейкином[®], включающих данные, полученные до оперативных вмешательств и в раннем послеоперационном периоде на седьмые сутки: Т- (CD3, CD4, CD8), В- лимфоциты (CD 72), и Ig A, IgM, IgG; цитокиновый профиль: провоспалительные IL-1, IL-4, IL-6, IL-1 β , TNF- α и противовоспалительные IL-8, IL-1ra цитокины сыворотки крови. Забор крови осуществляли в утренние часы, натощак.

В исследовании использованы современные иммунологические и биохимические методы: сендвич-ИФА (ELISA) с использованием коммерческих тест-систем фирмы «R D Diagnostics» (США), иммунофенотипирования популяции и субпопуляции лимфоцитов с помощью моноклональных антител Dynabcabs CD₃, Dynabcabs CD₄, Dynabcabs CD₈, радиальной иммунодиффузии по Манчини (РИД), calorиметрические методы.

Результаты и их обсуждение.

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

I контрольную группу - составили 58 больных, из них 32 мужчины и 26 женщин. У лиц данной группы профилактика гнойно-воспалительных осложнений проводилась в соответствии с общепринятыми стандартами, предусматривающими проведение антибиотикопрофилактики в периоперационном периоде.

II исследуемую группу составили 62 больных, 32 мужчины и 30 женщин. У лиц данной группы в качестве профилактики гнойно-воспалительных осложнений использовали экстракорпорально инкубированный на аутоплазме рекомбинантный интерлейкин-2 человека (Ронколейкин[®]), введенный накануне оперативного вмешательства, однократно.

Осложненное течение раннего послеоперационного периода отмечено у 31 больного (I группа) и в 15 случаях (II группа). Среди осложнений чаще всего встречались: глубокие и поверхностные раневые инфекции - 8 (4 во II группе), пневмонии - 3 (1), перитонит - 10 (6), инфекции мочевых путей - 7 (3), аноректальные воспалительные процессы - 3 (1). Умерло в I группе пятеро, во II группе - двое.

Анализ динамики содержания сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-8, TNF- α , уровня CD₄, концентрации Ig G, Ig M не позволил выявить существенных различий в зависимости от примененного вида профилактики гнойно-воспалительных осложнений. Вместе с тем, в предоперационном периоде у онкопроктологических больных отмечалось повышение CD₈, TNF- α , ЦИК. При поступлении у больных колоректальным раком отмечалось снижение, относительно показателей здоровых доноров, абсолютного количества В-лимфоцитов (CD₇₂), ИРИ, фагоцитоза, Ig M, IL-1 β , INF- γ , уровня рецепторного антагониста IL-1 га, что во многом предопределяет изначально предрасположенность онкологических больных к развитию гнойно-воспалительных осложнений [4].

Проведен анализ иммунограмм, данных цитокинового профиля у онкопроктологических больных, полученных в ходе лечения при проведении иммунопрофилактики интерлейкином-2 (Ронколейкином^R) экстракорпорально инкубированным на аутоплазме. Обнаружено, что у больных в процессе лечения прогрессивно повышается уровень субпопуляции Т-хелперов CD3 и к 7-ым суткам на $38 \pm 6,2$ ($p < 0,05$), уровень субпопуляции Т-супрессоров CD8 снижается достоверно к 7-ым суткам ($416,78 \pm 20,01$). При применении Ронколейкина^R отмечается раннее значительное снижение (к 7-м суткам) ($p < 0,05$) уровня ЦИК (табл.1). При анализе полученных данных обращает на себя внимание, что во второй группе имеется достоверное повышение уровня лимфоцитов ($p < 0,05$) к 7-ым суткам. Уровень IL-1 га, маркера острого воспалительного ответа, ниже во второй группе на $30 \pm 2,28$ усл.ед. ($p < 0,05$), следовательно, при применении Ронколейкина^R снижается активность противовоспалительных процессов.

Для II группы характерны следующие изменения ПОЛ и антиоксидантной защиты: снижение уровня маркера эндогенной интоксикации МДА на $2,32 \pm 0,435$; повышение уровня СОД (на $23 \pm 2,36$) и уровня ГПД ($p > 0,1$); уровень ОАА плазмы крови достоверно повышается на 9% к 7 дню и составляет $1,27 \pm 0,188$ ммоль/л (табл.3). При сравнении показателей ПОЛ и ОАА в процессе лечения выявлено, что уровень МДА достоверно ниже при применении Ронколейкина^R, а показатели ГПД достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в первой группе. Общая антиоксидантная активность (ОАА) плазмы крови, прогрессивно снижается в процессе лечения, но остается достоверно более низкой в контрольной группе.

Выводы

1. Разработанный вариант профилактики гнойно-воспалительных осложнений у больных колоректальным раком позволил восстановить иммунный статус, а также ликвидировать дисбаланс в системе свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантного статуса, что позволило снизить летальность во второй группе с 8,6% до 3,22%, т.е. в 2,67 раза по сравнению с группой, где лечение проводили традиционным методом. Количество послеоперационных осложнений при применении Ронколейкина^R сократилось в 2,21 раза (с 53,4% до 24,1%).

2. Выбор объема комплексной интенсивной терапии при оперативном лечении колоректального рака должен сочетать традиционное лечение с проведением иммунокоррекции Ронколейкином^R, обеспечивающим нормализацию клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета, цитокинового профиля, показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты.

3. Традиционный метод проведения интенсивной терапии не позволяет у больных избежать значительного количества послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений – 53.4%, что приводит к высокой послеоперационной летальности – 8,6%.

Таблица 1.

Показатели иммунитета у больных колоректальным раком до и после введения Ронколейкина^R (M±m)

Показатель	До лечения	N	После лечения	
			Значение	p
Лимфоциты, клеток в 1 мл	4,6±0,81	n=26	4,5±0,296	p<0,05
Моноциты, клеток в 1 мл	4,5±0,2504	n=30	4,58±0,305	p>0,05
CD3, клеток в 1 мкл	1229±24,30	n=28	1250±38,41	p>0,05
CD4, клеток в 1 мкл	440,32±10,34	n=28	426,3±9,21	p>0,05
CD8, клеток в 1 мкл	391,97±12,59*	n=28	416,78±20,01	p>0,05
В-лимфоциты (CD 72+), в 1 мкл	158,75±5,334*	n=30	144,89±1,369	p<0,05
ИРИ CD4/CD8	1,23±0,046*	n=46	1,14±0,034	P<0,05
IgA, мг%	115,12±42,117	n=14	109,70±27,38	p>0,05
Ig G, мг%	1252,55±23,27	n=28	1260,12±0,89	p>0,05
Ig M, мг%	84,45±2,08*	n=30	79,9±0,574*	p>0,05
Фагоцитоз, %	48,76±0,759*	n=28	56,94±3,383**	p<0,05
ЦИК, %	114,32±1,5*	n=30	103,97±15,45**	p<0,05

P – достоверность различий между показателями уровня цитокинов до и после лечения

Таблица 2.

Показатели цитокинового профиля у больных колоректальным раком до и после введения Ронколейкина^R (M±m)

Показатель	До лечения	N	После лечения	
			Значение	p
IL-4, пг/мл	2,56±0,361	n=26	2,22±0,114	p<0,05
IL-6, пг/мл	26,27±5,123	n=30	26,47±1,948	p>0,05
IL-8, пг/мл	25,95±0,25	n=28	26,47±2,498	p>0,05
α-ФНО, пг/мл	3,66±0,8716	n=28	3,27±1,073	p<0,05
IL-1β, пг/мл	13,63±0,3179	n=28	13,29±2,49	p<0,05
IL-1 PA, пг/мл	135,7±5,216	n=30	167,65±5,88	p<0,05
α- INF, пг/мл	3,72±0,4422	n=46	3,96±0,93	p>0,05
γ-INF, пг/мл	22,6±0,1303	n=14	23,45±2,90	p>0,05
антитела к α-INF, нг/мл	12,74±0,2285	n=28	13,2±0,1	p>0,05

P – достоверность различий между показателями уровня цитокинов до и после лечения

Таблица 3.

Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты при применении Ронколейкина^R у больных колоректальным раком (M±m)

Показатель	До лечения	N	После лечения	
			Значение	p
МДА (мкмоль/мл)	2,86±0,406	n=26	2,249±0,469	p<0,05
СОД (ЕД/г Hb)	1057,82 ±10,06	n=30	1084,3±28,98	p<0,05
ГПД (ЕД/г Hb)	29,78±2,63	n=28	32,69±4,686	p>0,05
ОААКП (ммоль/л)	1,175±0,22	n=28	1,27±0,188	p>0,05

P – достоверность различий между показателями уровня цитокинов до и после лечения.

Литература:

1. Останин А.А., Черных Е.Р. Цитокиноterapia ронколейкином в комплексном лечении и профилактике хирургических инфекций // Пособие для врачей. СПб.: Альтер Эго, 2009. С. 25-27.

2. Nitsche D. Verwendung von interleukin-2 bei ausgebehten bakteriellen Infection // Patent № 3910011.1, Germany, 1989.

3. Евфорицкий С.Ю. Комплексная интенсивная терапия в патогенетическом лечении больных с острой непроходимостью кишечника: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2004. С. 6-10.

4. Тугуз А.Р. Иммунопатогенез ранних послеоперационных осложнений у онкологических больных: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2002. С. 6-12.