

УДК 612.017.1:616-006

**В. К. Вардосанидзе¹, С. В. Сидоров¹, Д. Н. Егоров¹, А. А. Басс^{1,2},
О. Ю. Леплина², М. А. Тихонова², Е. Р. Черных², А. А. Останин²**¹ Городская клиническая больница № 1

ул. Залесского, 6, Новосибирск, 630047, Россия

² НИИ клинической иммунологии СО РАМН

ул. Ядринцевская, 14, Новосибирск, 630099, Россия

E-mail: bass007@ngs.ru

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ

Представлены данные, характеризующие основные проявления и механизмы иммунных нарушений у радикально оперированных больных раком желудка и толстой кишки. С патогенетических позиций обосновывается необходимость использования рИЛ-2 человека (ронколейкин) с целью иммунокоррекции / иммунореабилитации и профилактики возможного развития послеоперационных осложнений. Представлены результаты рандомизированных, двойных слепых, плацебоконтролируемых клинических испытаний, в которых доказана высокая клиническая эффективность, детоксикационное и иммунокорректирующее действие иммунопрофилактики с использованием ронколейкина.

Ключевые слова: рак желудка, колоректальный рак, иммунореабилитация, ронколейкин.

Исходная иммунокомпрометированность онкологических больных является одним из факторов, детерминирующих возникновение и характер течения послеоперационных инфекционных осложнений. Кроме того, факторы оперативного вмешательства также оказывают повреждающее действие на иммунитет, так как специфика онкологических операций состоит в их продолжительности, обширности, высокой травматичности, частом нарушении регионарного лимфотока вследствие иссечения лимфатических коллекторов и т. д., что создает дополнительные условия для развития и генерализации инфекции [2]. Не удивительно, что онкологические больные в целом и особенно больные с опухолевыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта составляют одну из наиболее вероятных групп риска послеоперационных гнойно-септических осложнений, частота развития которых (по данным разных исследователей) варьирует от 2,5 до 35 %.

Так, среди больных с аденокарциномами различных отделов толстой кишки частота возникновения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде составляет 30 % и более, что, по данным ВОИЦ РАМН,

в 1/3 случаев является непосредственной причиной смерти [3]. После радикальных операций по поводу рака желудка гнойно-септические осложнения развиваются у 20–30 % больных, при этом средний уровень летальности составляет около 42 %, варьируя от 39 до 90 % в случае развития послеоперационного разлитого гнойного перитонита и / или абдоминального сепсиса. Поскольку лечение инфекционных гнойно-септических осложнений у онкологических больных является крайне дорогостоящим, то профилактике их развития уделяется особое внимание.

Общепринятыми профилактическими мероприятиями являются: применение антибактериальных препаратов, сбалансированное энтеральное и парентеральное питание, адекватное дренирование брюшной полости, соблюдение санитарно-эпидемиологического режима, борьба с госпитальной инфекцией и т. д. В то же время наличие у пациентов со злокачественными опухолями выраженных изменений в иммунной системе (существующих исходно и усугубленных оперативным вмешательством, алиментарной недостаточностью, проводимой в предоперационном периоде радио-

или химиотерапией) предопределяет важность разработки и внедрения в практику современных методов иммунопрофилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений. В настоящее время определенные перспективы в этой области связывают с активным клиническим использованием медицинских препаратов, основой которых являются цитокины [4; 5]. Среди цитокинов, которые в настоящее время находятся на пути активного внедрения в хирургическую практику, в частности для профилактики и лечения гнойно-септических заболеваний и осложнений, интерлейкин-2 (ИЛ-2) вызывает особый интерес.

В России рекомбинантный ИЛ-2 (рИЛ-2) получил коммерческое название «Ронколейкин» (ООО «БИОТЕХ» / НИИЭМ им. Пастера, Россия). За прошедшие годы накоплен определенный опыт применения ронколейкина при лечении гнойно-септических заболеваний и осложнений [1; 6–8]. В то же время в отечественной литературе отсутствуют данные о раннем применении ронколейкина у оперированных больных онкологического профиля с целью профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.

Исходя из этого в период с 2003 по 2004 г. организованы и проведены рандомизированные, двойные «слепые», плацебоконтролируемые клинические испытания ронколейкина, целью которых явилась оценка эффективности рИЛ-2 в профилактике инфекционных послеоперационных осложнений у больных с опухолевыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы

В исследование включались больные в возрасте от 18 до 80 лет, радикально оперированные по поводу рака желудка, включая гастроэзофагеальный рак; рака толстой или прямой кишки на любой стадии опухолевого процесса (I–IV стадия согласно международной TNM-классификации, 1989). Подготовка больных к операции, а также их ведение в послеоперационном периоде, осуществлялось в соответствии с общепринятыми традиционными методиками, включая использование антибактериальных препаратов с профилактической целью (цефа-

лоспориновые препараты второго поколения, например, зинацеф внутривенно по 1,5 г/сут, интраоперационно и в течение первых двух дней после операции). На период проведения иммунопрофилактики ронколейкином не допускалось применение других цитокинсодержащих препаратов. Основным критерием эффективности ронколейкина явилось отсутствие послеоперационных инфекционных осложнений на протяжении всего периода госпитализации. Дополнительными критериями эффективности служила коррекция иммунных дисфункций и регрессия клинико-лабораторных проявлений эндотоксикоза в течение 3-х дней после окончания последней инфузии препарата.

Курс лечения включал две внутривенные инфузии ронколейкина в дозе 0,5 млн МЕ или препарата плацебо (идентичный препарат, который в своем составе содержит только наполнитель и стабилизатор в отсутствие рИЛ-2) на 2-е и 5-е сутки послеоперационного периода. При проведении исследований ни лечащий врач, ни пациент не знали о варианте используемого препарата (двойное слепое исследование). Больные, включенные в исследование, отбирались в основную клиническую группу или в контрольную группу плацебо на основе случайного распределения (т. е. в результате процедуры рандомизации).

Протокол и процедуры исследования согласованы с Локальным этическим комитетом учреждения. У всех пациентов перед исследованием получено письменное информированное согласие.

Иммунологические методы исследования включали фенотипирование клеток крови методом проточной цитометрии, оценку пролиферативной активности лимфоцитов в культуре *in vitro*, уровня апоптоза клеток, суммарной биологической (воспалительной и иммуносупрессорной) активности сывороточных факторов.

Клинико-иммунологические исследования выполнены в группе 109 онкологических больных, радикально оперированных по поводу рака желудка (РЖ) (n = 59, в том числе 3 пациента с гастроэзофагеальным раком) и колоректального рака (КРР) (n = 50, включая 23 пациентов с опухолями различных отделов толстой кишки

и 27 больных с раком прямой кишки). Все больные находились под наблюдением в условиях онкологического отделения МКБ № 1 г. Новосибирска. Сформированная группа включала 48 % (52 из 109) мужчин и 52 % (57 из 109) женщин в возрасте от 19 до 80 лет (медиана 60 лет). При этом более половины больных, включенных в исследование, являлись лицами пожилого (60–69 лет) (35 % лиц) и старческого (более 70 лет) (16,5 % лиц) возраста. На момент госпитализации у 70 из 109 больных (64 % случаев) выявлено наличие сопутствующей хронической патологии со стороны различных систем организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, гепатобилиарной, мочевыводящей). Таким образом, по своему основному заболеванию, частоте выявления сопутствующей патологии, а также возрастному составу включенные в исследование больные относились к группе исходно иммунокомпрометированных пациентов.

Результаты исследования и обсуждение

Иммунологические исследования в динамике проведения цитокинопрофилактики были выполнены у 56 больных (с РЖ у 34, с КРР у 22 человек). Оценка иммунного статуса, которая проводилась в раннем послеоперационном периоде до начала цитокинопрофилактики ронколейкином, показала, что практически во всех случаях у онкологических больных вне зависимости от нозологической формы рака обнаруживаются однонаправленные изменения в системе иммунитета, при этом наиболее выраженные нарушения регистрируются в Т-клеточном звене. В целом по группе обследованных больных выявлено достоверное снижение абсолютного количества лимфоцитов, относительного и абсолютного содержания CD3 + Т-лимфоцитов, а также угнетение пролиферативного ответа Т-клеток как при стимуляции моноклональными анти-CD3-антителами по классическому пути активации (через CD3-Т-клеточный рецепторный комплекс), так и при стимуляции митогеном конканавалином А по альтернативному пути активации (через адгезивные молекулы) (табл. 1). Дополнительно регистрировалось усиление апоптоза циркулирующих лимфоцитов крови, а так-

же увеличение доли CD16 + NK-клеток, которое имело, вероятно, компенсаторный характер, обусловленный активным опухолевым процессом.

Необходимо отметить, что у 33 из 56 обследованных больных (59 % случаев) нарушения в Т-клеточном звене иммунитета имели комбинированный характер, т. е. проявлялись в отношении как количества, так и функциональной активности Т-лимфоцитов. При этом у больных регистрировалась выраженная абсолютная Т-лимфопения (содержание CD3 + Т-лимфоцитов менее $0,94 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с глубоким угнетением КонА-индуцированного пролиферативного ответа Т-клеток (< 24000 имп/мин).

В целом по группе больных уровень пролиферации Т-клеток в анти-CD3-стимулированных культурах был снижен более чем в 2 раза ($12\,810 \pm 1\,500$ против $34\,730 \pm 1\,950$ имп/мин у доноров). При этом снижение пролиферативного ответа на 50 % и более по сравнению со средним нормативным уровнем (т. е. $< 17\,000$ имп/мин) выявлялось в 71,5 % случаев. Таким образом, у значительной части онкологических больных функциональная реактивность Т-клеток в ответ на стимуляцию через CD3-Т-клеточный рецепторный комплекс была резко угнетена ($5\,950 \pm 670$ имп/мин, $n = 40$), что свидетельствует о пребывании их в состоянии анергии.

По сравнению с донорами у больных сыворотки отличались достоверным усилением супрессорной активности, что, очевидно, обусловлено смещением баланса регуляторных факторов в сторону медиаторов с иммуносупрессорными свойствами [9]. О доминировании супрессорных / противовоспалительных медиаторов дополнительно свидетельствует значимо низкий уровень воспалительной активности сыворотки (ИВА $1,08 \pm 0,04$ против $1,57 \pm 0,09$ расч. ед. у доноров). Следует отметить, что у 23 из 56 больных (41 % случаев) суммарный биологический эффект сывороточных факторов непосредственно проявлялся в виде противовоспалительной активности, при этом сыворотки больных в среднем на 20 % ингибировали продукцию реактивных радикалов кислорода лейкоцитами здоровых доноров (ИВА $0,79 \pm 0,02$ расч. ед., $n = 23$).

Таблица 1. Сравнительная оценка показателей иммунного статуса в группах здоровых доноров и онкологических больных

Показатель	Доноры M ± SE (LQ-UQ)	Больные лица (n = 56)
Абс. лимфоцитоз, ×10 ⁹ / л	1,85 ± 0,09 (1,44–2,05)	1,31 ± 0,07**
CD3 Т-лимфоциты, %	66,8 ± 1,0 (62,0–71,5)	61,9 ± 1,5*
CD3 Т-лимфоциты, ×10 ⁹ / л	1,15 ± 0,07 (0,94–1,27)	0,75 ± 0,07**
CD4 Т-лимфоциты, %	38,8 ± 1,3 (32,5–44,5)	37,3 ± 1,0
CD8 Т-лимфоциты, %	26,0 ± 1,0 (22,0–30,0)	25,2 ± 1,2
CD4 / CD8	1,63 ± 0,09 (1,2–2,0)	1,7 ± 0,1
CD20 В-клетки, %	11,0 ± 0,9 (7,0–16,0)	12,0 ± 1,0
CD16 NK-клетки, %	11,2 ± 1,3 (6,2–19,1)	15,8 ± 1,0*
HLA-DR моноциты, %	72,0 ± 4,0 (56,0–90,0)	69,0 ± 2,8
Апоптоз лимфоцитов, %	4,1 ± 0,6 (2–10) min-max	6,8 ± 0,6*
Апоптоз моноцитов, %	14,5 ± 1,7 (4–22) min-max	16,5 ± 1,2
Апоптоз нейтрофилов, %	7,5 ± 1,0 (3–18) min-max	5,2 ± 0,8
Пролиферация, имп / мин:		
Спонтанная	1630 ± 215 (950–2980)	1310 ± 104
КонА-индуцированная	59240 ± 3990 (24000–71640)	17260 ± 1540**
ИВ _{КонА}	36 ± 3,2 (13,5–44,1)	17,2 ± 1,5**
Анти-CD3-индуцированная	34730 ± 1950 (20000–44700)	12810 ± 1500**
ИВ _{CD3-МАТ}	31 ± 2,6 (15–47)	11,6 ± 1,5**
ИСА, расч. ед.	0,95 ± 0,04 (0,8–1,05)	0,84 ± 0,04**
ИВА, расч. ед.	1,57 ± 0,09 (1,04–2,0)	1,08 ± 0,04**

Примечание: M ± SE – средняя ± стандартная ошибка; LQ-UQ – нижнее и верхнее квартильное (25 %) отклонение; * – p_U < 0,05 ** – p_U < 0,01, достоверность различий между группами.

Таблица 2. Корректирующий эффект ронколейкина на функциональную реактивность Т-клеток онкологических больных в культуре *in vitro*

Группы больных	Анти-CD3	Анти-CD3 + рИЛ-2	ИВ _{ИЛ-2}
В целом по группе (n = 56)	12810 ± 1500	19120 ± 1420**	3,2 ± 0,6
Анергии Т-клеток нет (n = 16)	28060 ± 1500	28270 ± 1660	1,07 ± 0,08
Анергия Т-клеток есть (n = 40)	5950 ± 670	15230 ± 1530**	4,1 ± 0,8

Примечание: ** – p_t < 0,01, достоверность различий показателей анти-CD3-стимулированного пролиферативного ответа в отсутствие и в присутствии рИЛ-2.

Поскольку пролиферативная активность анергичных Т-клеток может быть частично или полностью восстановлена экзогенным ИЛ-2, изучено влияние рИЛ-2 (ронколейкина) на уровень пролиферации Т-клеток больных в анти-CD3-стимулированных культурах (табл. 2). В целом по группе обследованных больных регистрировалось достоверное усиление анти-CD3 ответа в присутствии ИЛ-2 в дозе 100 ЕД/мл (ИВ_{ИЛ-2} 3,2 ± 0,6). Однако корректирующий эффект рИЛ-2 проявлялся в основном за счет больных с анергией Т-клеток, у которых пролиферативный ответ на анти-CD3 с 5 950 ± 670 имп / мин увеличивался в присутствии рИЛ-2 до 15 230 ± 1 530 имп/мин (ИВ_{ИЛ-2} 4,1 ± 0,8). В то же время в подгруппе пациентов с относительно сохранной функциональной реактивностью Т-клеток значимого прироста в уровне пролиферации не наблюдалось (ИВ_{ИЛ-2} 1,07 ± 0,08).

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных вне зависимости от нозологической формы рака обнаруживались однонаправленные иммунные дисфункции, которые в большей степени затрагивают Т-клеточное звено иммунитета и проявляются в виде абсолютной лимфопении, снижения количества CD3 + Т-лимфоцитов, а также угнетения их пролиферативной активности. Механизмами развития этих дисфункций являются индукция анергии и усиление апоптоза Т-лимфоцитов, которые развиваются на фоне сдвига баланса регуляторных факторов в сторону доминирования медиаторов с иммуносупрессорной и противовоспалительной активностью. Результаты иммунологического обследования свидетельствуют о целесообразности включения в комплекс лечебно-профилактических мероприятий, проводимый у оперированных онкологиче-

ских больных, иммуотропных препаратов с целью своевременной коррекции существующих иммунных нарушений, предупреждения дальнейшего их углубления и профилактики возможного развития послеоперационных инфекционных осложнений. Учитывая преимущественное поражение Т-клеточного звена, выраженный сдвиг цитокинового баланса в сторону иммуносупрессорных /противовоспалительных медиаторов, а также доказанный корригирующий эффект рИЛ-2 в отношении функциональной активности Т-клеток *in vitro* патогенетически обоснованным подходом в этом случае представлялось использование ронколейкина.

По разработанному протоколу пролечено 55 больных в основной группе и 54 пациента в группе плацебо. Сформированные на основании критериев включения и исключения группы были сопоставимы по полу и возрасту больных, по основным нозологическим формам и стадии рака, а также по выраженности исходных иммунных дисфункций (данные не представлены). Одним из критериев при оценке эффективности проводимой иммунопрофилактики являлась коррекция лабораторных проявлений эндотоксикоза и иммунодефицита.

У 58 % (32 из 55) больных основной клинической группы регистрировалось ослабление степени тяжести послеоперационного эндотоксикоза в виде нормализации температуры тела и показателей гемодинамики, достоверного снижения лейкоцитоза, СОЭ и лейкоцитарного индекса интоксикации, увеличения относительного и абсолютного количества лимфоцитов. В группе плацебо детоксикационный эффект обнаруживался достоверно реже: только в 28 % (15 из 54) случаев ($P\chi^2 = 0,001$), тогда как у остальных пациентов либо вообще не отмечалось какой-либо заметной динамики (46 %, у 25 из 54), либо она была отрицательной (26 %, у 14 из 54).

Использование ронколейкина в раннем послеоперационном периоде характеризовалось не только детоксикационным эффектом, но и выраженным иммунокорригирующим действием. У больных из основной клинической группы очень быстро, т. е. уже через 3 дня после завершения иммунопрофилактического курса, происходила кор-

рекция измененных показателей иммунитета (табл. 3). Отмечалась отчетливая тенденция нормализации субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. При этом достоверно усиливалась пролиферативная активность Т-клеток в ответ на стимуляцию КонА и анти-CD3-мАТ. Отмечалась стабилизация показателей биологической активности сыворотки крови, т. е. прогрессии цитокинового дисбаланса не происходило (ИСА 0,78 и 0,80 расч. ед., ИВА 1,02 и 1,06 расч. ед. соответственно до и после иммунопрофилактики). Регистрировалось достоверное снижение количества апоптотических лимфоцитов до уровня нормативных значений, что, вероятно, явилось одной из причин значимого увеличения относительного и абсолютного их содержания в периферической крови.

Иная картина наблюдалась у оперированных больных из группы плацебо, у которых исходно выявленные иммунные дисфункции сохранялись и при повторном обследовании (см. табл. 3). У больных оставалось низким относительное содержание CD3 + Т-лимфоцитов на фоне сохраняющейся абсолютной лимфопении, не восстанавливалась пролиферативная активность Т-клеток в ответ на стимуляцию КонА или анти-CD3-антителами. Кроме того, дополнительно регистрировалось снижение относительного количества HLA-DR+ моноцитов (с 69 до 60 %), а также отмечалась прогрессия цитокинового дисбаланса, что проявлялось достоверным усилением супрессорной активности сывороточных факторов (с 0,93 до 0,70 расч. ед. $p < 0,01$), однако воспалительная активность сыворотки значимо не менялась (ИВА 1,15 и 1,26 расч. ед.). Частотный анализ показал, что дальнейшее ухудшение иммунологических показателей (снижение абсолютного количества и функциональной активности Т-клеток) при повторном обследовании выявлено у 10 из 28 больных группы плацебо (в 36 % случаев), тогда как в основной клинической группе доля таких больных составила только 7 % (у 2 из 28, $P\chi^2 = 0,009$).

Таким образом, оценка параметров иммунитета у онкологических больных в послеоперационном периоде в динамике проведения иммунопрофилактики ронколейкином в сравнении с пациентами группы

Таблица 3. Динамика показателей иммунного статуса больных в исследуемых группах

Показатель	Ронколейкин		Плацебо	
	Старт (n = 28)	Финал (n = 28)	Старт (n = 28)	Финал (n = 28)
Лимфоциты, %	16,6 ± 1,2	20,2 ± 1,0**	19 ± 1,4	20 ± 1,0
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,2 ± 0,08	1,5 ± 0,08*	1,42 ± 0,11	1,3 ± 0,09
CD3 Т-кл, %	63,0 ± 2,0	66,0 ± 1,7	60,3 ± 2,0	59,5 ± 1,9
CD4 Т-кл, %	37,9 ± 1,6	40,0 ± 2,0	36,8 ± 1,4	35,6 ± 1,7
CD8 Т-кл, %	26,5 ± 1,9	25,0 ± 1,3	23,7 ± 1,5	23,0 ± 1,8
CD4 / CD8	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1
CD20 В-кл, %	11,3 ± 1,2	11,0 ± 1,5	13,0 ± 1,7	10,0 ± 1,2
CD16 NK, %	15,4 ± 1,3	15,0 ± 1,1	16,3 ± 1,5	13,7 ± 1,6
HLA-DR мон, %	69,0 ± 4,7	70,0 ± 5,4	68,9 ± 3,5	60,0 ± 2,0*
Апоптоз, %:				
лимфоцитов	7,4 ± 1,0	5,3 ± 0,4*	6,5 ± 0,7	6,0 ± 0,8
моноцитов	16,8 ± 1,6	15,5 ± 2,3	16,2 ± 1,9	16,3 ± 1,7
нейтрофилов	6,0 ± 1,2	7,2 ± 1,2	4,2 ± 1,1	3,3 ± 0,5
Пролиферация, имп / мин:				
Спонтанная	1380 ± 170	1660 ± 140	1230 ± 120	1610 ± 180
КонА	17410 ± 1920	26460 ± 2800*	17100 ± 2480	14550 ± 2100
Анти-CD3	12000 ± 2170	22270 ± 1900**	13680 ± 2100	16790 ± 1740
ИСА, расч. ед.	0,78 ± 0,04	0,80 ± 0,04	0,93 ± 0,06	0,70 ± 0,04**
ИВА, расч. ед.	1,02 ± 0,05	1,06 ± 0,07	1,15 ± 0,06	1,26 ± 0,05

Примечание: * – $p_U < 0,05$; ** – $p_U < 0,01$, достоверность различий показателей в соответствующих группах по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 4. Клиническая эффективность иммунопрофилактики и летальность у обследованных групп пациентов

Группы больных	Частота развития послеоперационных инфекционных осложнений, %		
	Плацебо (n = 54)	Ронколейкин (n = 55)	$P\chi^2$
В целом по группе	20,4	7,3	0,04
Рак желудка	18,2	15,4	0,77
Колоректальный рак	23,8	0	0,005
Летальность	1,8	0	0,31

плацебо свидетельствует о том, что используемый препарат рИЛ-2 характеризуется отчетливым иммунокорректирующим эффектом не только в культуре *in vitro*, но также и в условиях *in vivo* при его клиническом использовании.

Развитие различных инфекционных, гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде зафиксировано у 15 из 109 оперированных онкологических больных (13,8 %). В структуре осложнений преобладали внутрибрюшные абсцессы у 10 из 15 больных (66,7 %). Кроме того, отмечено развитие гнойного инфильтрата мягких тканей у 1 из 15 (6,7 %), а также некроза раны или стенок полости раны у 2 из 15 (13,3 %). У двух больных (13,3 %) течение послеоперационного периода осложнилось развитием сепсиса, который у одного пациента с гастрозофагеальным раком II-й сте-

пени привел к летальному исходу. Таким образом, внутрибольничная летальность в целом по группе составила 0,9 %.

Анализ клинической эффективности проводимой цитокинопрофилактики показал, что использование ронколейкина в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных с целью иммунокоррекции и иммунореабилитации позволяет почти в 3 раза снизить частоту развития инфекционных осложнений с 20,4 до 7,3 % (у 11 из 54 больных в группе плацебо и у 4 из 55 в основной группе, $P\chi^2 = 0,04$) (табл. 4).

При этом наиболее ярко выявленные различия в клиническом эффекте проявлялись в подгруппах больных с колоректальным раком. Так, среди этих пациентов основной клинической группы не выявлено ни одного случая с осложненным течением послеопе-

рационного периода, тогда как в группе плацебо частота инфекционных осложнений составила 23,8 % случаев ($P\chi^2 = 0,005$).

Ранее нами было показано, что высокая активность симпатического отдела ВНС сопряжена с более частым развитием послеоперационных инфекционных осложнений у больных раком [10]. Дополнительный анализ эффективности проводимой цитокинопрофилактики в подгруппах больных с низким (ИН < 100 усл. ед.) и высоким (ИН > 100 усл. ед.) уровнем симпатикотонии показал, что иммунопрофилактика с использованием ронколейкина была эффективна также у больных высоким уровнем активности симпатического отдела ВНС. У данной категории больных по сравнению с группой плацебо использование ронколейкина привело к снижению частоты развития инфекционных осложнений с 39,0 до 5,3 % ($P\chi^2 = 0,0009$), в том числе при колоректальном раке с 44,4 до 0 % ($P\chi^2 = 0,0004$), а при раке желудка с 36,0 до 15,4 % ($P\chi^2 = 0,23$).

Заключение

Полученные данные показывают, что применение ронколейкина в виде двух внутривенных инфузий по 0,5 млн МЕ в раннем послеоперационном периоде характеризуется детоксикационным и иммунокорректирующим действием и позволяет в три раза сократить частоту постхирургических инфекций у радикально оперированных онкологических больных. Можно полагать, что если бы проводимые нами исследования не были регламентированы жесткими требованиями протокола клинических испытаний, то потенциальный эффект иммунопрофилактики мог бы быть еще более значимым, поскольку представляется оправданным дополнительное однократное введение ронколейкина в дооперационном периоде.

Клинические эффекты ронколейкина связаны с его способностью стимулировать противоинфекционный иммунитет. Доказано, что ИЛ-2 протектирует развитие апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов, предотвращает развитие функциональной анергии Т-клеток, усиливает продукцию антител активированными В-лимфоцитами, нормализует нарушенный баланс про- и противо-

воспалительных цитокинов, опосредованно через стимуляцию эндогенной продукции ИФН- γ натуральными киллерами и Т-хелперами 1-го типа, восстанавливает функциональную активность клеток моноцитарно-макрофагального ряда и цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и НК-клеток. В конечном счете, ронколейкин повышает эффективность работы механизмов и неспецифической резистентности (врожденного иммунитета) и антигенспецифического иммунного ответа (приобретенного иммунитета).

Применение ронколейкина, как и других цитокинсодержащих препаратов, должно проводиться под наблюдением врача. Нами не зарегистрировано каких-либо серьезных побочных реакций при использовании препарата по предложенной схеме. Опыт клинического применения ронколейкина свидетельствует о его хорошей переносимости и отсутствии токсичности. В отдельных случаях после проведения терапии ронколейкином у больных может отмечаться развитие так называемых «цитокиновых реакций» в виде кратковременного озноба, подъема температуры тела до 38,5–39,0 °С, умеренного акроцианоза. Развитие таких реакций свидетельствует о восстановлении реактивности больного, и, как правило, не требует медикаментозной коррекции.

Таким образом, ронколейкин является высокоэффективным иммуностропным препаратом, не дающим побочных токсических реакций, что делает перспективным его использование во многих областях медицины с целью профилактики инфекционных осложнений, особенно в случаях высокого риска их развития (у иммунокомпрометированных больных, при выполнении контаминированных или инфицированных, а также объемных или продолжительных оперативных вмешательств).

Список литературы

1. *Ронколейкин* в иммунотерапии сепсиса (круглый стол) / Б. С. Брискин, Н. А. Бубнова, М. И. Громов и др. // Мед. иммунология. 2000. Т. 2, № 4. С. 447–457.

2. *Тяжелый сепсис* и полиорганная недостаточность у хирургических пациентов отделения реанимации онкологического

профиля / Е. С. Горобец, С. П. Свиридова, Е. Г. Громова и др. // Анест. и реаним. 1997. № 3. С. 30–33.

3. *Дмитриева Н. В.* Применение клиндамицина при профилактике и лечении инфекционных осложнений в онкологической клинике // Антибиотики и химиотерапия. 1994. № 2–3. С. 52–56.

4. *Кадагидзе З. Г.* Цитокины и их использование в онкологии // Int. J. Immunorehabilitation. 1997. № 6. Р. 47–56.

5. *Кетлинский С. А. и др.* Эндогенные иммуномодуляторы / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев, А. А. Воробьев. СПб., 1992.

6. *Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм / В. Ф. Лебедев, В. К. Козлов, С. В. Гаврилин и др.* СПб., 2001.

7. *Хирургический сепсис. II. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 / А. А. Останин, Ю. Г. Зай-*

нутдинов, Е. И. Стрельцова и др. // Вестн. хирургии. 2002. Т. 161, № 4. С. 79–84.

8. *Эффективность цитокинотерапии ронколейкином в комплексном лечении хирургической инфекции / А. А. Останин, Е. Р. Черных, О. Ю. Леплина и др.* СПб., 2002.

9. *Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией / А. А. Останин, О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова и др.* // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1, № 1. С. 38–45.

10. *Отдаленные результаты хирургического лечения рака желудка у больных с дисфункцией симпатического отдела вегетативной нервной системы / Д. Н. Егоров, И. Г. Соловьева, В. К. Вардосанидзе и др.* // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. 2005. Т. 3, вып. 4. С. 20–23.

Материал поступил в редколлегию 01.03.2006

V. K. Vardosanidze, S. V. Sidorov, D. N. Egorov, A. A. Bass,
O. Yu. Lepkina, M. A. Tihonova, E. R. Chernykh, A. A. Ostanin

Scope of immunoprophylaxis of post-operative complications in patients with gastric and colorectal cancer

The general features and mechanisms of immune disorders in radically operable patients with gastric and colorectal cancer were presented. In this study we conducted the randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical investigation with the aim to evaluate the efficiency of recombinant human IL-2 (ronkoleukin) in prophylaxis of post-operative infectious complications. Our data suggest that the immunoprophylaxis with rIL-2 is an effective and well tolerated medical approach to neutralize surgery-induced immunosuppression and to prevent infectious complications in radically operable cancer patients.

Keywords: stomach cancer, colorectal cancer, immunorehabilitation, ronkoleukin.