

В. С. Смирнов<sup>1,2</sup>, С. В. Петленко<sup>2</sup>, С. С. Ельцин<sup>3</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ТИМОГЕНА ДЛЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ОПУХОЛЕВЫМИ ПРОЦЕССАМИ В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

<sup>1</sup> МБНПК «Цитомед», 191023 Санкт-Петербург, пер. Мучной, 2; <sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6; <sup>3</sup> Городская больница № 2, 194354 Санкт-Петербург, пер. Учебный, 2; e-mail: vsmirnov@cytomed.ru

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения Тимогена при подготовке больных пожилого возраста к оперативному вмешательству по поводу солидных опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства. Препарат применяли путем интраназальной инстилляцией по 100 мкг/сут в течение 7 дней перед операцией. В группе плацебо по аналогичной схеме применяли изотонический раствор хлорида натрия. Установлено, что предоперационное применение Тимогена способствует восстановлению структурно-функциональных показателей клеточного звена иммунитета. Иммуномодулирующая терапия сопровождалась достоверным снижением количества и спектра послеоперационных осложнений, а также сокращением продолжительности послеоперационного периода.

**Ключевые слова:** предоперационная иммунорекоррекция, Тимоген, солидные опухоли, пожилой возраст

Общеизвестно, что существует связь между возрастом, активностью иммунной системы и риском развития злокачественных опухолей. По официальным данным медицинской статистики, по уровню смертности в России злокачественные новообразования стоят на 3-м месте после сердечно-сосудистых заболеваний, отравлений и травм. Высокие уровни заболеваемости регистрируются во всех возрастных группах старше 45 лет, при этом наибольшее число заболеваний развивается в возрасте 50–69 лет; с возрастом количество злокачественных заболеваний увеличивается [2].

В общем числе злокачественных новообразований на опухоли брюшной полости и забрюшинного пространства приходится до 40%. Около 90% опухолей абдоминальной локализации диагностируют у лиц старше 65 лет.

Практически единственным приемлемым методом лечения солидных опухолей брюшной полости является хирургическое вмешательство. Однако

полостная операция у больных пожилого возраста несет высокий риск в силу комплекса неблагоприятных факторов, накладывающихся на предсуществующие патологические процессы, обусловленные возрастными изменениями, как в отдельных системах, так и в организме в целом.

В значительной доле случаев такие изменения в большой степени обусловлены нарушениями в системе иммунитета. Интегральным показателем иммунодефицитного состояния у пожилых является повышение восприимчивости организма пожилого человека к оппортунистическим инфекциям вирусной и бактериальной этиологии [8]. С другой стороны, замедление темпов регенерации может привести к развитию послеоперационных осложнений неинфекционной природы. Немаловажным фактором является также предшествовавшая радио- и химиотерапия (там, где она применялась), поскольку эти виды терапии неизбежно утяжеляют сенильные изменения в иммунной системе.

В этой связи особую актуальность приобретает предоперационная иммунорекоррекция, направленная на профилактику развития послеоперационных осложнений в раннем периоде и на этапе реабилитации. Учитывая способность иммуномодулирующих препаратов восстанавливать структурно-функциональное состояние системы иммунитета, можно также ожидать снижения риска рецидива заболевания.

К числу эффективных иммуномодуляторов относятся короткие пептидные молекулы, состоящие из 2–4 аминокислот [11]. Одним из таких препаратов является дипептид, состоящий из остатков глутаминовой кислоты и триптофана, известный в медицинской практике как «Тимоген» [4–6].

Более чем 20-летний опыт применения Тимогена в клинике показал способность дипептида эффективно восстанавливать измененные

структурно-функциональные характеристики иммунной системы при различных патологических состояниях и заболеваниях [5]. Показано также, что Тимоген обладает геропротективными свойствами и снижает частоту развития спонтанных опухолей [9]. Позднее положение частично было подтверждено при изучении влияния Тимогена на течение метастазирующего рака почки [7]. Показано, в частности, что интраназальное применение Тимогена у больных 42–76 лет приводило к достоверному снижению концентрации ростовых факторов, в частности эндотелиального ростового фактора, что, по мнению авторов, может улучшить прогноз лечения рака почки [7].

Назначение Тимогена при механических и термических травмах способствовало быстрому восстановлению фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, одновременно с этим наблюдалась нормализация соотношения субпопуляций лимфоцитов и циркулирующих иммуноглобулинов [5]. Кроме того, на фоне иммуномодулирующей терапии отмечено существенное сокращение частоты гнойно-септических осложнений.

Приведенные выше данные послужили основанием для использования Тимогена при предоперационной подготовке больных старшего возраста с солидными опухолями брюшной полости. Целью данной работы было изучение эффективности включения Тимогена в комплекс терапевтических мер для пожилых людей в период их подготовки к оперативному вмешательству.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 127 больных отделения общей хирургии Городской больницы № 2 Санкт-Петербурга, поступивших для хирургического лечения по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости различной локализации. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, методом случайной выборки были разделены на две группы: основную (54,3 % — 69 больных) и контрольную (45,7 % — 58 больных). По возрастному и половому распределению, а также структуре и стадии развития основных нозологических форм группы обследованных были сопоставимы (табл. 1). Работу выполняли по принципу двойного слепого плацебо-контролируемого исследования после одобрения этическим комитетом лечебного учреждения. Критерием включения в

**Распределение обследованных больных с онкологическими заболеваниями органов брюшной полости в группах сравнения**

Критерий	Основная группа (Тимоген; n=69)	Контрольная группа (плацебо; n=58)
Возрастной интервал, лет	65–84	63–82
Средний возраст, лет	75,3±4,5	73,7±5,9
Пол		
мужчины, абс. число (%)	39 (56,2 %)	30 (51,6 %)
женщины, абс. число (%)	30 (43,8 %)	28 (48,4 %)
Стадия процесса	До T3N2M0	До T3N2M0
Рак		
пищевода *	5 (7,4 %)	2 (3,5 %)
желудка	42 (60,6 %)	33 (56,9 %)
прямой кишки	12 (17,4 %)	10 (17,3 %)
толстой кишки	6 (8,7 %)	12 (20,6 %)
печени	4 (5,8 %)	1 (0,7 %)

\* Пациенты с локализацией процесса в абдоминальной части пищевода

исследование являлось добровольное письменное информированное согласие пациентов.

Для проведения предоперационной подготовки пациентов госпитализировали в отделение за 7–10 дней до планируемого оперативного вмешательства. В этот период больным основной группы назначали Тимоген в дозе 0,1 мг/сут интраназально в виде 0,025 % раствора. Пациентам контрольной группы интраназально инстиллировали изотонический раствор хлорида натрия (плацебо). Для оценки состояния системы иммунитета всем пациентам проводили иммунологическое обследование при поступлении и на 7–10-й день после операции. Полученные результаты обследования пациентов основной и контрольной групп сопоставляли с результатами обследования 180 здоровых добровольцев, проживающих в Северо-Западном регионе, которые расценивали как среднестатистическую норму.

Пробы крови получали из локтевой вены утром натощак с помощью вакутайнеров, содержавших Гепарин в конечной концентрации 5 ед/мл.

Выделение лимфоцитов проводили методом центрифугирования в градиенте плотности Ficoll-Raque (Sigma). После двукратной отмывки средой 199 суспензию лимфоцитов использовали для определения субпопуляций лимфоцитов на основании фенотипических маркеров (CD), которые определяли методом проточной цитофлюориметрии на проточном цитометре FaxScan (Beckton Dickinson)

с использованием моноклональных антител  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD56^+$ ,  $CD95^+$  и  $HLA-DR$  (Beckton Dickinson) по инструкции производителя.

Оценка состояния гуморального звена иммунной защиты включала подсчет количества зрелых  $B$ -лимфоцитов ( $CD20^+$ ) с помощью проточного цитометра FaxScan (Beckton Dickinson) по методике производителя, а также определение содержания циркулирующих иммуноглобулинов  $A$ ,  $M$ ,  $G$  в сыворотке крови иммуноферментным методом на анализаторе (Human) по инструкции производителя.

Определение циркулирующих иммунных комплексов средней массы производили фотокolorиметрическим методом с использованием полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6 000 [7].

Функциональную активность лейкоцитов оценивали по величине миграции клеток в слое аутологичной плазмы [12] в присутствии конканавалина  $A$  (КонА) и фитогемагглютинаина  $P$  (ФГА- $P$ ) в пятиканальных плоскопараллельных капиллярах.

Оценку напряженности противоопухолевого иммунитета в послеоперационном периоде производили в реакции бласттрансформации с антигенами, выделенными из образцов опухолевой ткани пациентов. Пролиферативную активность лимфоцитов периферической крови пациентов, культивированных с опухолевыми антигенами, оценивали по содержанию ДНК в клетках путем регистрации суммарной люминесценции пропидиума йодида с помощью люминесцентного микроскопа, оснащенного фотометрической насадкой. Повышение антигенности и иммуногенности экстрактов опухолевых тканей достигалось путем их облучения калий-аргоновым лазером с длиной волны 9–11 мкм, плотностью потока мощность 0,1–1,0 Вт/см<sup>2</sup> в течение 10–15 мин.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием статистического пакета программ Statistica. Порог достоверности в исследованиях был принят равным 0,95.

### Результаты и обсуждение

В период подготовки к оперативному вмешательству было проведено иммунологическое обследование пациентов обеих групп. Оценка показателей клеточного иммунитета (табл. 2) показала, что в сравниваемых группах отмечается отчетливая лимфопения, чуть более глубокая в основной груп-

пе, соответственно этому — снижено содержание всех субпопуляций лимфоцитов, причем это снижение одинаково как в основной группе, так и в контрольной.

Полученные результаты показали, что по количественным показателям клеточного иммунитета обе группы сопоставимы между собой. В то же время, достоверное снижение количества лимфоцитов и их субпопуляций относительно показателей здоровых доноров (региональная норма) свидетельствует о наличии у больных признаков вторичного иммунодефицитного состояния, причинами которого могут быть депрессивное воздействие как антигенами опухоли, так и предшествовавшей терапией.

Уменьшение количества лимфоцитов и их субпопуляций ожидаемо сопровождалось увеличением показателя миграции лейкоцитов периферической крови, что указывает на снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток (см. табл. 2). Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что иммунодефицитное состояние у больных с опухолями органов брюшной полости проявляется не только изменением количества и соотношения лимфоцитов различных субпопуляций, но и снижением их функциональной активности.

Учитывая изменения клеточного звена иммунитета, можно было бы ожидать определенных нарушений и в гуморальном звене. Однако полученные результаты показали, что состояние гуморального иммунитета у пациентов можно квалифицировать как компенсированное. Все показатели варьировали в пределах статистической нормы. Здесь следует отметить, что перед проведением планового оперативного вмешательства у всех больных в обязательном порядке санируются очаги инфекций. С этих позиций можно говорить об успешном санировании воспалительных очагов у обследованных больных.

Оценивая совокупность результатов, полученных при обследовании больных в период подготовки к оперативному вмешательству, следует отметить, что в системе иммунитета выявлены достоверные изменения структурно-функциональных характеристик клеточного звена иммунитета. Наиболее глубоким было снижение количества клеток с фенотипами  $CD3^+$  и  $CD4^+$ , составлявшее от 61 до 68 % среднего уровня региональной статистической нормы (см. табл. 2). Среди зрелых  $T$ -лимфоцитов наименьшие изменения наблюдали в субпопуляции цитотоксических лимфоцитов ( $CD8^+$ ). Соотношение содержания регулятор-

## Состояние клеточного иммунитета у больных в предоперационном периоде

Показатель	Группы больных		Здоровые лица, n=130
	основная, n=69	контрольная, n=58	
<i>Клеточное звено иммунитета, количественные показатели</i>			
Лимфоциты суммарно, ·10 <sup>9</sup> /л	1,27±0,11*	1,50±0,10*	2,18±0,18
Субпопуляции лимфоцитов			
CD3 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,75±0,08*	0,92±0,06*	1,58±0,12
CD4 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,25±0,03*	0,31±0,04*	0,66±0,09
CD8 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,18±0,02*	0,21±0,03*	0,41±0,08
CD20 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,24±0,02*	0,32±0,03*	0,47±0,06
CD56 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,20±0,02*	0,23±0,01*	0,39±0,06
CD25 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,02±0,01*	0,03±0,01*	0,18±0,02
CD95 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,04±0,01*	0,04±0,01*	0,21±0,01
HLA-DR <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,17±0,02*	0,19±0,02*	0,38±0,02
<i>Функциональная активность иммунной системы</i>			
РТМЛ с Кон А, %	143,7±18,5*	148,9±15,8*	67,8±10,5
РТМЛ с ФГА, %	118,7±12,2*	122,5±17,3*	54,3±9,4
РТМЛ с суммарным опухолевым антигеном (СОА)	181,1±23,5*	185,7±25,5*	92,5±14,3
<i>Показатели гуморального звена иммунитета</i>			
Лимфоциты CD20 <sup>+</sup> , ·10 <sup>9</sup> /л	0,33±0,04	0,42±0,05	0,51±0,06
IgA, г/л	1,8±0,2	1,6±0,1	1,4±0,2
IgG, г/л	14,3±1,1	12,7±1,3	13,5±1,5
IgM, г/л	0,9±0,1	1,3±0,1	1,0±0,2
Циркулирующие иммунные комплексы, обр. %	84,6±7,7	88,2±6,9	78,0±7,5

\* Достоверные различия с группой здоровых лиц ( $p < 0,05$ )

Примечание. РТМЛ — реакция торможения миграции лейкоцитов

ных клонов клеток ( $CD4^+/CD8^+$ ) снижалось на 30–40 % относительно среднестатистической нормы. Подобные изменения соотношения субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови больных могут указывать на преобладание супрессорных реакций, которые, в свою очередь, могут расцениваться как прогностически неблагоприятные признаки течения и прогноза послеоперационного периода у пациентов с онкологическими заболеваниями. Дополнительным прогностически неблагоприятным фактором может служить трехкратное снижение числа клеток с фенотипами  $CD25^+$  и  $CD95^+$ .

Первичное иммунологическое обследование выявило 50 % снижение абсолютного содержания лимфоцитов с экспрессией молекул *HLA-DR*, которое у данной категории больных обусловлено, вероятно, длительным течением основного заболевания и сопутствующей хронической патологией. Среди клеток лимфоидного ряда наименьшие изменения количественного состава наблюдали в

популяции  $CD56^+$ , обладающей киллерной активностью (*NK*-клетки). Наконец, третьим неблагоприятным фактором является увеличение показателей реакции торможения миграции, коррелирующее со снижением количественных показателей.

Таким образом, выявленная в предоперационном периоде достоверная депрессия структурно-функциональных показателей клеточного звена иммунитета уже сама по себе является показателем к назначению иммуностропной терапии Тимогеном, способным на фоне механической (в данном случае хирургической) травмы восстанавливать измененные показатели иммунитета [10].

В процессе предоперационной подготовки в течение 7 дней пациенты основной группы интраназально получали Тимоген в дозе 100 мкг/сут, а пациенты контрольной группы — аликвотный объем изотонического раствора хлорида натрия интраназально. Исследование, проведенное через 7 сут после оперативного вмешательства, показало, что



## Состояние клеточного иммунитета у больных в послеоперационном периоде

Показатель	Группы больных		Здоровые лица, n=130
	основная, n=69	контрольная, n=58	
<i>Клеточное звено иммунитета, количественные показатели</i>			
Лимфоциты суммарно, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,18 $\pm$ 0,21**	1,50 $\pm$ 0,15	2,18 $\pm$ 0,18
Субпопуляции лимфоцитов			
CD3 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9/\text{л}$	1,50 $\pm$ 0,14**	0,84 $\pm$ 0,11	1,58 $\pm$ 0,12
CD4 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,68 $\pm$ 0,09**	0,41 $\pm$ 0,05	0,66 $\pm$ 0,09
CD8 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,27 $\pm$ 0,03*	0,23 $\pm$ 0,02	0,41 $\pm$ 0,08
CD20 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,42 $\pm$ 0,03**	0,39 $\pm$ 0,04	0,47 $\pm$ 0,06
CD56 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,27 $\pm$ 0,01*.*	0,22 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,06
CD25 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,19 $\pm$ 0,01**	0,06 $\pm$ 0,01	0,18 $\pm$ 0,02
CD95 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,23 $\pm$ 0,02**	0,08 $\pm$ 0,01	0,21 $\pm$ 0,01
HLA-DR <sup>+</sup> , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,27 $\pm$ 0,02*	0,22 $\pm$ 0,03	0,38 $\pm$ 0,02
<i>Показатели гуморального звена иммунитета</i>			
Лимфоциты CD20 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,43 $\pm$ 0,03	0,41 $\pm$ 0,04	0,51 $\pm$ 0,06
IgA, г/л	1,70 $\pm$ 0,10	1,70 $\pm$ 0,10	1,4 $\pm$ 0,2
IgG, г/л	14,80 $\pm$ 1,70	13,50 $\pm$ 1,40	13,5 $\pm$ 1,5
IgM, г/л	0,80 $\pm$ 0,10	1,10 $\pm$ 0,10	1,0 $\pm$ 0,2
Циркулирующие иммунные комплексы, обр. %	86,70 $\pm$ 4,60	86,10 $\pm$ 5,50	78,0 $\pm$ 7,5

\* Достоверные различия с группой здоровых лиц ( $p < 0,95$ ); \*\* достоверные различия с контрольной группой ( $p < 0,95$ )

профилактическое введение Тимогена приводило к достоверному восстановлению депрессированных показателей клеточного иммунитета практически до уровня среднестатистической нормы (табл. 3). Так, содержание лимфоцитов в периферической крови полностью совпадало с соответствующим показателем здоровых доноров и было достоверно выше, чем у больных контрольной группы. У пациентов основной группы отмечено достоверное увеличение числа лимфоцитов CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> до уровня среднестатистической нормы. В то же время, не отмечено изменений числа CD8<sup>+</sup> лимфоцитов.

В контрольной группе также наблюдали определенную динамику субпопуляционного состава лимфоцитов в послеоперационном периоде относительно исходного уровня (см. табл. 2). Так, отмечено некоторое увеличение количества CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup>-клеток, однако это увеличение проявлялось только в виде тенденции и было недостоверным. Со стороны гуморального иммунитета каких-либо изменений в количественных показателях не отмечено.

Таким образом, профилактический курс Тимогена привел к восстановлению количественных характеристик клеточного иммунитета до уровня

среднестатистической нормы, показатели которой были сформированы на основании результатов исследования здоровых лиц среднего возраста. Иначе говоря, Тимоген проявил не только иммуномодулирующие, но, в определенной степени, и герпротективные свойства. В справедливости этого предположения убеждает динамика функциональной активности лимфоцитов, оцениваемая по показателю РТМЛ с КонА и ФГА-Р (рисунок).

Как следует из данных рисунка, применение Тимогена в предоперационном периоде приводило к восстановлению функциональной активности лимфоцитов, проявлявшемуся достоверным снижением показателя РТМЛ с КонА и ФГА-Р. Напротив, в контрольной группе функциональное состояние лимфоцитов после проведенной операции не только не улучшилось, но проявляло слабую тенденцию к дальнейшему усугублению. Таким образом, курс Тимогена восстанавливал не только количественные показатели, но и функциональную активность лимфоцитов.

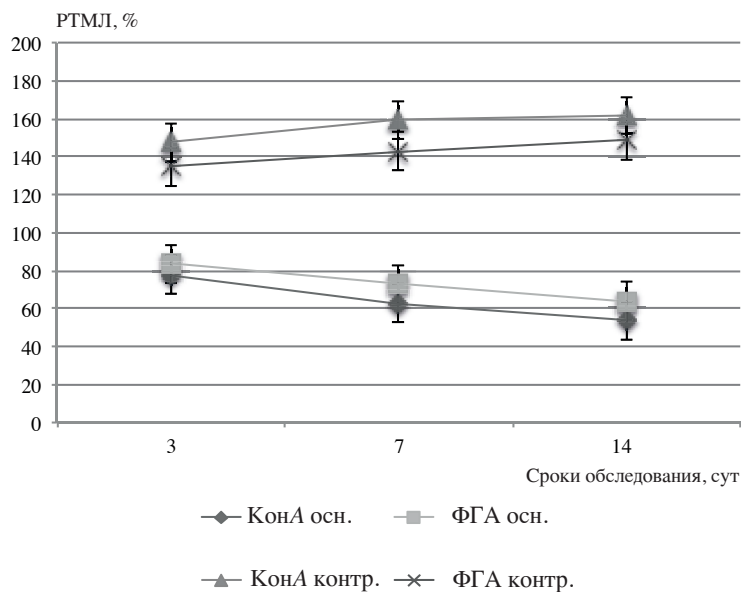
Клиническим отражением нормализующего действия Тимогена на структурно-функциональное состояние системы клеточного иммунитета явилось количество и структура послеоперационных осложнений в обеих группах (табл. 4).

Среди 58 оперированных больных контрольной группы послеоперационные осложнения развились у 12 человек, что составило 19,6%. В целом, это соответствовало среднестатистическим данным по течению послеоперационного периода у онкологических больных пожилого возраста. В то же время, среди пациентов основной группы послеоперационных осложнений было в 4,7 раза меньше. На 69 прооперированных больных пришлось два нагноения операционной раны и у одного больного наблюдали несостоятельность эзофагодуоденанастомоза (табл. 5). В то же время у больных группы плацебо было выявлено 4 случая несостоятельности дуоденальной культи, что потребовало релапаротомии. Кроме того, в раннем послеоперационном периоде у 2 оперированных больных развилась тромбоэмболия легочной артерии с летальным исходом и в одном случае гипостатическая пневмония.

В целом, послеоперационные осложнения у пожилых больных не являются чем-то необычным, поскольку возрастное снижение активности иммунной системы, вплоть до сенильного иммунодефицита, является неизбежным признаком старения [1]. С этой точки зрения, профилактическая иммунокоррекция, как показали полученные результаты, является необходимым этапом предоперационной подготовки, способствующим достоверному снижению количества послеоперационных осложнений и тяжести их течения.

Индуктированное Тимогеном снижение количества и тяжести послеоперационных осложнений сопровождается сокращением продолжительности стационарного лечения больных в послеоперационном периоде (табл. 6). Как видно из этой таблицы, у всех больных, получавших профилактическую иммунокоррекцию, отмечено снижение продолжительности пребывания в стационаре в послеоперационном периоде. Так, пациенты, не получавшие иммунокоррекции, находились в стационаре от 14 до 24,5 дня, в то время как больные основной группы в 1,2–1,85 раза меньше.

Полученные нами результаты хорошо согласуются с результатами иммунокоррекции другими иммуномодуляторами при неонкологических операциях [3]. По данным авторов, применение иммуномодуляторов при гнойной инфекции брюшной полости снижало летальность в послеоперационном



Динамика РТМЛ с КонА и ФГА-Р у больных обеих групп в послеоперационном периоде: КонА осн. — динамика РТМЛ с КонА у больных основной группы, КонА контр. — то же у лиц контрольной группы; ФГА осн. — динамика РТМЛ у больных основной группы, ФГА контр. — то же у лиц контрольной группы

Таблица 4

**Количество послеоперационных изменений в обеих группах**

Диагноз	Количество осложнений			
	основная группа		контрольная группа	
	абс. число	%	абс. число	%
Рак				
пищевода	1	1,4	1	1,6
желудка	2	2,8	5	8,4
прямой кишки	0	0	2	3,2
толстой кишки	0	0	3	4,8
печени	0	0	1	1,6
Всего	3	4,2	12	19,6

периоде в 1,4–1,8 раза, частоту осложнений — в 1,1–2,0 раза, койко-день — в 1,1–1,5 раза.

**Выводы**

Учитывая, что пожилые больные с солидными опухолями имеют выраженные признаки иммунодефицитного состояния, обусловленного как возрастными, так и опухолевыми факторами, оперативное вмешательство у них всегда несет больший риск развития послеоперационных осложнений, поэтому профилактическая иммунокоррекция представляется весьма важным этапом предоперационной подготовки. В этой связи со-

Таблица 5

## Структура послеоперационных осложнений у больных обеих групп

Вид осложнения	Количество осложнений			
	основная группа, n=69		контрольная группа, n=58	
	абс. число	%	абс. число	%
Нагноение операционной раны	2	2,8	3	4,8
Несостоятельность эзофагодуоденно-анастомоза	0	0	1	1,6
Несостоятельность эзофагоэтероанастомоза	1	1,4	1	1,6
Несостоятельность дуоденальной культи*	0	0	4	6,4
Другие осложнения (пневмония, ТЭЛА и др.)	0	0	3 (2 <sup>†</sup> )	4,8 (3,2 <sup>†</sup> )

\* Требовалась повторная лапаротомия; † летальный исход

Таблица 6

## Продолжительность послеоперационного периода у больных обеих групп, дни

Диагноз	Основная группа, n=69	Контрольная группа, n=58
Рак		
пищевода	12,4±2,1	15,4±2,4
желудка	13,2±1,7*	24,5±2,2
прямой кишки	13,7±1,9	17,2±1,6
толстой кишки	12,6±1,8*	16,3±1,3
печени	12,0±1,5	14,0±1,2

\* Достоверные различия с контрольной группой (p<0,05)

вершено оправданным оказалось интраназальное применение Тимогена курсом в 7 дней. Можно

спорить о том, насколько оптимальным является подобный курс, однако совершенно очевидно, что Тимоген, обладающий высокой эффективностью и безопасностью [5], способен восстанавливать соотношение и функциональную активность иммунокомпетентных клеток у пожилых больных с онкологической патологией. Показан ли Тимоген на этапе послеоперационной реабилитации? На наш взгляд, показан, однако требуются дополнительные исследования для определения схемы и курса реабилитационной иммунокоррекции.

## Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные физиологические механизмы старения. СПб: Наука, 2003.
2. Арутюнян А. В., Бауров П. П., Жёлтикова Н. А., Макарова А. О. Эпидемиология рака // <http://confermedic.ru/content/view/340/73/>
3. Брискин Б. С., Савченко Б. И. Иммунная коррекция в хирургической практике // Фарматека. 2009. № 16. С. 31–37.
4. Иммунодефицитные состояния / Под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейдлина. СПб., 2000.
5. Клиническая фармакология тимогена / Под ред. В. С. Смирнова. СПб: ФАРМиндекс, 2004.
6. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Пептидные иммуномодуляторы. СПб.: Наука, 2000.
7. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской Армии и Военно-Морского Флота: Метод. пособие. М., 1987.
8. Сергеева Е. В. Состояние иммунитета у лиц пожилого возраста // Экология человека. 2010. № 5. С. 55–58.
9. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morosov V. G. Carcinogenesis and aging: Effect of low molecular weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice // Mech. Aging Dev. 1982. Vol. 19. P. 245–258.
10. Deplanque G., Madhusudan S., Jones P. H. et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent IM862 in metastatic renal cell carcinoma // Brit. J. Cancer. 2004. Vol. 91. P. 1645–1650.
11. Kay M. M., Makidonan T. CRC Handbook of immunology in Aging. Boca Raton, FL: CRC Press Inc., 1986.
12. Welin M. G., Mäkinen T., Weber T. H. Leukocyte migration inhibition assay from clotted plasma droplets // J. clin. Lab. Immunol. 1982. Vol. 8. № 1. P. 65–68.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 2. P. 278–284

V. S. Smirnov<sup>1,2</sup>, S. V. Petlenko<sup>2</sup>, S. S. Yeltsin<sup>3</sup>

## APPLICATION THYMOGEN FOR PREOPERATIVE PREPARATION OF ELDERLY PATIENTS WITH TUMOR PROCESSES IN ABDOMINAL CAVITY

<sup>1</sup> MBSIC «Cytomed», 2 Muchnoy per., St.-Petersburg 191023; <sup>2</sup> Military Medical Academy, 6 ul. Lebedeva, St.-Petersburg 194044; <sup>3</sup> State hospital No 2, 2 Uchebny per., St.-Petersburg 194354; e-mail: vsmirnov@cytomed.ru

A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy of Thymogen preparation for elderly patients for surgery on the solid tumors in abdominal cavity and retroperitoneal space was carried out. The drug has been administered by intranasal instillation of 100 mg once a day for 7 days before surgery. The isotonic sodium chloride solution for the placebo group in the same scheme was used. The preoperative use of Thymogen proved to be useful to restore the structural and functional parameters of cellular immunity. Immunomodulatory therapy resulted in the significant decrease in the number and range of post-operative complications and the shorting of the postoperative period.

**Key words:** preoperative immunotherapy, Thymogen, solid tumors, old age