

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗАИКИН ЕВГЕНИЙ ЮРЬЕВИЧ

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАРАПРОКТИТ: ИММУННЫЕ РАССТРОЙСТВА И ВОЗ-
МОЖНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор В.А. Лазаренко;
доктор медицинских наук,
профессор П.В. Калущкий

Курск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
РАЗДЕЛ I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1. Глава 1. Хронический парапроктит как клинико-иммунологическая проблема	9
2. Глава 2. Современные аспекты лечения хронического парапроктита и возможности использования иммуностропных препаратов	15
РАЗДЕЛ II. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	25
3. Глава 3. Материалы и методы исследования	25
3.1. Характеристика клинических наблюдений	25
3.2. Бактериоскопическое и бактериологическое исследование	26
3.3. Иммунологические методы исследования	28
3.4. Методы лечения больных с парапроктитами	29
3.5. Статистическая обработка полученных результатов	30
4. Глава 4. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим парапроктитом и эффективность стандартного лечения	33
5. Глава 5. Эффективность использования иммуномодуляторов у больных с хроническим парапроктитом	51
5.1. Эффективность применения азоксимера бромида в коррекции нарушений иммунного статуса	52
5.2. Эффективность применения полимурамила в коррекции иммунологических нарушений	61
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	70
ВЫВОДЫ	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	83
ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	85

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Свищевая форма хронического парапроктита является одной из наиболее часто встречающихся форм патологии в колопроктологической практике. По данным литературы в структуре колопроктологических заболеваний параректальные свищи составляют от 15% до 30% [53, 66, 116, 134]. На основании данных профилактических осмотров и обращаемости больных с прямокишечными свищами установлено, что до 0,5% лиц трудоспособного возраста страдают данным заболеванием [67, 134, 140]. Высокая частота встречаемости свищей прямой кишки можно объясняться не только поздним обращением больных с острыми формами парапроктита за специализированной помощью, но и нерадикальным их лечением [105, 134].

Проблема лечения свищей прямой кишки остаётся актуальной поскольку частота неудовлетворительных исходов оперативного вмешательства составляет от 7 до 30%. Это обусловлено упорным течением заболевания, трудностью определения внутреннего отверстия свища, рубцовыми изменениями в околопрямокишечной клетчатке, наличием скрытых гнойных затёков, сложностью выбора тактики лечения и самой техники оперативного вмешательства [3, 36, 44, 73, 84, 101, 136, 141].

Высокая социальная значимость данной формы патологии объясняется ещё и тем, что большинство больных (более 70%) составляют лица трудоспособного возраста [1, 137].

Большое количество разработанных способов хирургического лечения, препаратов для местного и общего лечения, физиотерапевтических методов свидетельствует о том, что до сих пор нет единого взгляда на лечение данной патологии [61, 79, 120].

Течение и исход заболевания в значительной степени зависит от состояния иммунологической реактивности организма [9, 95, 117]. Поскольку параректальные свищи, как и все гнойно-воспалительные заболевания, сопровождаются нарушением иммунного ответа, то одним из адекватных способов комплексного лечения представляется иммунотерапия препаратами системного и

локального действия [4, 29, 51, 62]. При этом недостаточная эффективность этиотропной терапии заболевания делает актуальной оптимизацию методов патогенетической и, в частности, иммулотропной терапии нарушений в системе иммунитета [13].

Степень разработанности темы. В настоящее время в терапии инфекционной патологии хирургического плана используется подход, основанный на сочетании хирургической санации очагов инфекции с иммунотерапевтическими мероприятиями, повышающими возможность достижения радикальных результатов лечения или более длительной ремиссии [18, 59]. На фоне развивающегося у больного иммунодефицитного состояния оперативное лечение не всегда имеет радикальный характер и, более того, хирургическое вмешательство без соответствующей иммунокоррекции может приводить к диссеминации инфекционного процесса [21, 59, 99, 130, 144].

Работами ряда авторов показано, что иммунокоррекция препаратами иммунорегуляторных пептидов при гнойных заболеваниях мягких тканей и раневой инфекции, способствует снижению продолжительности лечения и частоты рецидивов [27, 119, 158].

Несмотря на рост числа иммулотропных препаратов по-прежнему сохраняется проблема обоснования их назначения и разработки критериев эффективного использования не только современных, вновь разработанных средств иммунотерапии, но и давно используемых в клинической практике [2, 47, 49, 59, 70, 85].

В связи с этим приобретает актуальность оптимизация лечения параректальных свищей с включением иммулотропных препаратов в программы комплексного ведения больных.

Цель работы: повышение эффективности лечения больных с параректальными свищами путём разработки и применения эффективных способов иммунокоррекции.

Задачи исследования:

1. Установить характер и степень изменения показателей клеточного звена иммунитета у больных с параректальными свищами;
2. Определить в плазме крови уровень цитокинов, лизоцима, лактоферрина и антиоксидантную активность у больных с параректальными свищами;
3. Оценить иммунокорригирующую эффективность стандартной схемы лечения у пациентов с параректальными свищами;
4. Определить иммуотропные эффекты полиоксидония (азоксимера бромида) и полимурамила в комплексном лечении больных с параректальными свищами;
5. Выявить клиническую эффективность применения иммуномодулирующих препаратов в хирургическом лечении параректальных свищей.

Научная новизна. В результате выполнения работы выявлены особенности реакции иммунной системы у больных с параректальными свищами на системном уровне. Установлена недостаточная иммунокорригирующая эффективность стандартной схемы лечения в лечении больных с параректальными свищами. Определена эффективность коррекции выявленных нарушений иммунного статуса у пациентов с параректальными свищами с помощью отечественных иммуномодуляторов: азоксимера бромида и полимурамила. Определены иммунологические показатели для объективной оценки степени выраженности иммунных нарушений у пациентов с хроническим парапроктитом. Установлена клиническая эффективность включения азоксимера бромида и полимурамила в стандартную схему лечения пациентов с параректальными свищами.

Теоретическая и практическая значимость работы. Определены наиболее эффективные схемы иммуномодулирующей терапии у пациентов, страдающих параректальными свищами, с применением полимурамила или азоксимера бромида. Клинико-иммунологическая эффективность назначения в составе комплексного лечения схем иммуномодулирующей терапии больных с параректальными свищами по возрастанию эффективности можно расположить в следующей последовательности: стандартная терапия → стандартная терапия

+ азоксимера бромид → стандартная терапия + полимурамил.

Выявлены достоверные взаимосвязи между иммунологическими показателями на системном уровне и клинической симптоматикой, что позволяет оценить клиническую эффективность проводимого лечения, динамику состояния пациентов с хроническим парапроктитом, а также прогнозировать исход заболевания.

Апробированные у пациентов с хроническим парапроктитом схемы иммуномодулирующей терапии используются в работе ОБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа».

Материалы диссертации включены в рабочие учебные программы и используются на лекциях и практических занятиях ряда кафедр Курского государственного медицинского университета, Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, медицинских институтов Белгородского и Орловского государственных университетов.

Методология и методы исследования. При проведении клинического исследования использован комплексный подход к изучению иммунокорригирующих эффектов иммуномодулирующих препаратов у больных с хроническим парапроктитом в стадии обострения, проходивших стационарное лечение на базе проктологического отделения ОБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

При изучении фармакологических корригирующих эффектов азоксимера бромида (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) и полимурамила (ООО «КОРУС ФАРМ», Россия) на иммунные нарушения и клиническую симптоматику у больных с обострением хронического парапроктита применяли иммуноферментный анализ, проточную цитофлуориметрию, стандартные лабораторные методы анализа активности антиоксидантных систем с использованием достаточно широко апробированных статистических методов анализа данных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Стандартная терапия у больных с параректальными свищами не позволяет добиться полной коррекции измененных показателей клеточного звена иммунитета, концентрации в плазме крови цитокинов и лизоцима.
2. Использование азоксимера бромид в комплексе со стандартной схемой лечения у пациентов с параректальными свищами дополнительно нормализует относительный уровень $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов и концентрацию в плазме крови ИЛ-2.
3. Назначение полимурамила на фоне проводимого стандартного лечения больных с параректальными свищами дополнительно нормализует относительный и абсолютный уровень $CD3^+HLA-DR^+$ -, $CD3^+CD16^+56^+$ - $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов, относительный уровень $CD3^+CD19^+$ -, $CD3^+CD8^+$ - и $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов и концентрацию в плазме крови ИЛ-1 β , ИФ- γ и ФНО α .
4. Определены иммунологические показатели у пациентов с параректальными свищами, позволяющие объективно судить об эффективности проводимого лечения и прогнозе у данной категории пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов. Научные положения и выводы диссертационного исследования базируются на результатах анализа данных клинических исследований, выполненных с применением современных лабораторных иммунологических и биохимических методов. Статистическая обработка производилась с использованием адекватных математических методов анализа, что обуславливает достоверность полученных результатов.

Основные положения диссертации представлены на различных конференциях и научных мероприятиях: Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой 120-летию первой в России кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2016), 82 Всероссийской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Молодёжная наука и современность» (Курск, 2017),

Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета (Курск, 2018). Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр хирургических болезней ФПО, хирургических болезней № 2, детской хирургии и педиатрии ФПО, биохимии, микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России 22 мая 2018 года (протокол №10А).

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 работ, 4 из которых в рекомендуемых изданиях ВАК при Минобрнауки России, в которых полностью отражён объём информации, касающейся темы диссертационного исследования.

Личный вклад автора. Автором проведён анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, лично проводилось обследование и лечение пациентов с параректальными свищами, забор крови, составление таблиц и графиков, написание статей и текста диссертации. Исследование и анализ показателей адаптивного и врождённого иммунитета, содержания цитокинов крови, лизоцима проводилось под руководством сертифицированных специалистов на сертифицированном оборудовании.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами и 6 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, изложения собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 144 отечественных и 62 иностранных источника.

РАЗДЕЛ I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава 1

Хронический парапроктит, как клинико-иммунологическая проблема

Хронический парапроктит в настоящее время является одной из актуальных проблем современной медицины, поскольку данная патология встречается у 0,5-4% больных хирургического профиля и у 15% от числа больных, госпитализированных в специализированные отделения [97, 135]. В структуре колопроктологических заболеваний параректальные свищи встречаются в 20-40% наблюдений [121, 135]. Кроме того, с учётом того, более 70% больных являются лицами трудоспособного возраста, данная проблема имеет и высокую социальную значимость [1, 137].

Хронический парапроктит (свищ заднего прохода, свищ прямой кишки) представляет собой хронический воспалительный процесс в анальной крипте, межсфинктерном пространстве и параректальной клетчатке, который сопровождается формированием свищевого хода, внутренним отверстием которого является поражённая крипта. Наружное свищевое отверстие наиболее часто располагается на коже перианальной области, промежности, ягодичной области, во влагалище или свищ может быть неполным внутренним, т.е. заканчивается слепо в мягких тканях [26, 53, 110]. Являясь исходом острого парапроктита, параректальные свищи относятся к истинным (криптогенным) свищам прямой кишки или свищевой форме хронического парапроктита [7, 135, 150].

Заболеваемость свищами прямой кишки составляет 2 случая на 10 тыс. населения в год [162]. Наиболее часто заболевание развивается в возрасте от 30 до 50 лет, что обуславливает социальную значимость данного заболевания. Мужчины страдают несколько чаще, чем женщины [148, 162].

Начала заболевания, как свидетельствуют статистические данные, около 95% больных со свищами прямой кишки связывают с перенесённым ранее ост-

рым парапроктитом, после которого в 30-50% случаев формируется свищ прямой кишки [108, 121, 137]. Примерно 33% пациентов с острым парапроктитом обращаются к врачу после спонтанного вскрытия гнойника, после чего у них часто формируется свищ прямой кишки, ещё около 33% пациентов вообще не обращаются за медицинской помощью, пока у них после острого парапроктита не появится свищ. Только оставшаяся треть больных с острым парапроктитом обращаются к врачу своевременно, но не всех их, по разным причинам, оперируют радикально. Около 50% пациентов этой группы выполняют только вскрытие и дренирование абсцесса без ликвидации входных ворот инфекции, что зачастую приводит к формированию свища прямой кишки. При этом наблюдается его постоянное инфицирование из просвета кишки, гнойный ход окружается стенкой из соединительной ткани с формированием свищевого хода [7, 98, 189].

К развитию острого и хронического парапроктита могут вести как неспецифические, так и специфические факторы. Неспецифическим парапроктитом считается Парапроктит криптогландулярного происхождения, первоначальной причиной которого служит развитие воспалительного процесса в одной из крипт анального канала, относится к неспецифическим формам заболевания. В то же время, парапроктит являющийся проявлением болезни Крона, туберкулёза, актиномикоза, рака прямой кишки, лимфомы, следствием травмы, хирургических вмешательств (ятрогенный парапроктит), воздействия радиации, лейкоза и т.п. называется специфическим [134].

Обструкция протоков анальных желёз, расположенных в середине анального канала на уровне крипт, частично проникающих своими протоками в межсфинктерное пространство, приводящая к застою секрета с последующим развитием гнойного процесса, является по мнению исследователей, анатомическими предпосылками к развитию острого парапроктита [23, 100]. К развитию абсцесса, или острого парапроктита ведёт инфицирование анальных желёз, протекающее в острой форме [23, 100]. При переходе в хроническую форму, после вскрытия абсцесса формируется свищ прямой кишки [23, 100, 189].

Развитие парапроктита в результате воспаления анальных желёз и нарушения барьерной функции кишечной стенки, исключает возможность существования криптогенного хронического парапроктита в виде свищей, не связанных с просветом прямой кишки [135, 188]. При свищевой формой криптогенного парапроктита у больных наблюдаются две группы свищей – полных и неполных. Полные свищи характеризуются наличием отверстия на слизистой оболочке прямой кишки и одного или нескольких отверстий на коже промежности. В то же время неполные открыты только в просвет прямой кишки. Постоянные неполные наружные свищи не встречаются при типичном течении хронической формы криптогенного парапроктита, тогда как временно неполные наружные параректальные свищи встречаются у 5-6% больных при рубцовом заращении внутреннего отверстия свища или облитерации свищевого хода [135].

При изучении состава микрофлоры отделяемого свища высеваются, как правило, *Escherichia coli* (37,6%), *Enterococcus spp.* (13,2%) и *Bacterioides spp.* (13,2%) [193]. Эти микроорганизмы являются бактериями-сапрофитами и вряд ли оказывают влияние на хроническое течение воспалительного процесса. Упорное, хроническое течение парапроктита с последующим формированием свища прямой кишки, может быть обусловлено как наличием железистого эпителия в области внутреннего свищевого отверстия, так и наступающей со временем эпителизацией самого свищевого хода, препятствующих его заживлению [23, 100].

В практической работе используется классификация хронического парапроктита, основанная на отношении свищевого хода к анальному сфинктеру [126, 135]. В зависимости от расположения свищевого хода по отношению к наружному сфинктеру заднего прохода выделяют:

- интрасфинктерный;
- транссфинктерный;
- экстрасфинктерный.

Экстрасфинктерные свищи по сложности делятся на 4 степени [36]:

первая степень сложности: вокруг узкого внутреннего отверстия нет рубцов, отсутствуют гнойники и инфильтраты в клетчатке, а сам ход достаточно прямой;

вторая степень сложности характеризуется наличием рубцов в области внутреннего отверстия при отсутствии воспалительных изменений в клетчатке;

третья степень сложности, когда в клетчатке имеется гнойно-воспалительный процесс, а внутреннее отверстие узкое и без рубцового процесса вокруг;

четвёртая степень сложности: имеется широкое, окружённое рубцами, внутреннее отверстие, а в параректальной клетчатке присутствуют воспалительные инфильтраты или гнойные полости.

Последние десятилетия характеризуются значительным увеличением числа людей со вторичными иммунодефицитами, где ведущая роль принадлежит вторичным иммунодефицитным состояниям с инфекционным синдромом, что составляет 85-95% [76].

На значение иммунной системы организма в развитии хирургической гнойно-воспалительной патологии указывают многие авторы [8, 19, 22, 59, 69, 75, 81, 113, 115, 124, 131, 142 и др.]. Вторичные иммунодефицитные состояния у больных с гнойно-воспалительными осложнениями, затрагивают популяции и субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, клетки фагоцитарной системы [15, 35, 174]. При нагноительных заболеваниях, в том числе и парапроктите, наблюдаются выраженные сдвиги в состоянии клеточного и гуморального иммунитета, вплоть до развития вторичных иммунодефицитов [14, 40, 58, 64, 65, 131]. Одним из условий успешного лечения таких пациентов является своевременное выявление и коррекция нарушений иммунитета [5, 38, 59].

Наличие у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями хирургического профиля вторичных иммунодефицитных состояний доказано многими исследованиями. Ряд авторов выделяют иммунодиагностические критерии, которые имеют значение при выборе тактики терапии у больных с гнойно-

септическими заболеваниями. Так установлено, что генерализованные формы септических заболеваний характеризуются угнетением фагоцитарного звена иммунитета, снижением уровня иммуноглобулинов всех классов, лимфоцитов (CD4, CD3, CD22, CD16) и их функционального состояния [48, 59, 93, 129].

У больных с хроническим парапроктитом также наблюдаются нарушения иммунного профиля с увеличением числа лейкоцитов и лимфоцитов, снижением количества CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-клеток, при отсутствии изменений содержания основных классов иммуноглобулинов. Наряду с этим у больных был повышен уровень провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО α . Снижение числа лимфоцитов, несущих маркёры CD3⁺, CD4⁺, и резкое увеличение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО α у больных хроническим парапроктитом свидетельствует о тяжёлом течении заболевания [14].

У пациентов с гнойно-септическими осложнениями в послеоперационном периоде в 28,5% случаев было диагностировано сочетанное поражение систем фагоцитов и недостаточность Т-клеточного иммунитета, в 50,0% случаев – нарушения в системе гуморального и Т-клеточного иммунитета, а в 21,5% случаев – сочетанное поражение гуморального, Т-клеточного иммунитета и системы фагоцитов [59, 75].

Возникновение и течение гнойно-воспалительных процессов зависят не только от формы заболевания, но и от вирулентности микробов, их чувствительности к антибиотикам, возраста больного, локализации патологического очага, а также состояния иммунологической реактивности организма, предшествовавшего развитию патологического процесса [20, 50, 59]. Иммунный профиль однозначно усугубляют травма, проводимое оперативное лечение, массивная медикаментозная терапия, где на первом плане стоит антибиотикотерапия [6, 34].

Формирование устойчивости к антибиотикам, заселение гнойного очага внутрибольничными штаммами, устойчивыми ко всем химиопрепаратам, побочные эффекты массивированной антибиотикотерапии, вторичная иммуноде-

прессия заставляют расширить показания для исследования иммунной системы у больных с гнойной хирургической инфекцией [77, 112, 187].

Хирургическая операция, как было установлено ещё в 60-70-е годы XX века, что уже сама оказывает неблагоприятное воздействие на иммунную систему и вызывает развитие иммунодефицита, что проявляется в развитии инфекционных послеоперационных осложнений [107, 178, 199]. На состояние иммунной системы оказывают влияние как размер операционной раны, так и длительность операции и характер оперативного вмешательства. Установлено, что уменьшение длины разреза влечёт снижение количества изменений со стороны иммунитета, а при увеличении длительности оперативного вмешательства более выражено снижение содержания Т-, активированных Т- и В-лимфоцитов и длительность изменений. Глубина же этих изменений зависит в свою очередь от характера операционного вмешательства [59, 191].

Практически все хирургические операции приводят к нарушениям со стороны фагоцитоза, гуморального и клеточного иммунитета. В фагоцитарном звене иммунитета регистрируются как количественные, так и качественные изменения [82, 88, 187]. Количественные изменения проявляются снижением численности нейтрофилов и моноцитов, а качественные изменения – уменьшением способности фагоцитов к захвату, уничтожению и перевариванию микроорганизмов. Такие изменения со стороны функциональных свойств фагоцитов, по мнению исследователей, связаны, в том числе, и с подавлением способности к образованию активных форм кислорода: супероксидного гидроксильного радикала, синглетного кислорода и др., которые важны для кислородозависимого киллинга микробов [11].

Реакция со стороны гуморального звена иммунитета проявляется уменьшением уровня иммуноглобулинов классов G, A, M, в особенности IgG [19].

Изменения клеточного иммунитета как в эксперименте, так и в клинике под влиянием оперативного вмешательства характеризуются падением общего числа лимфоцитов и уменьшением содержания Т-лимфоцитов без изменения

соотношения между двумя основными субпопуляциями с хелперной и супрессорной активностями [180].

Также практически все препараты для проведения анестезии, в том числе и эпидуральной, оказывают отрицательное влияние на показатели системы комплемента, цитокинов, а также на уровень всех классов иммуноглобулинов [16, 57, 200].

Максимум выраженности иммуносупрессии, как правило, наблюдается на второй день после операции и, в зависимости от её характера и исходного состояния больного, длительность такого состояния колеблется от 7 до 28 суток [45, 59, 80, 182, 199].

Несмотря на многочисленные исследования в области профилактики и лечения гнойно-септической патологии [10, 17, 70, 113, 152, 157], многообразие применяемых при этом средств и методов [47, 56, 87], вопросы иммунотерапии и иммунопрофилактики гнойно-воспалительных заболеваний нуждаются в дальнейшей разработке.

Глава 2

Современные подходы к лечению хронического парапроктита и возможности использования иммуностропных препаратов

Всем пациентам, страдающим параректальными свищами различной степени сложности, требуется хирургическое лечение. Консервативное лечение хронического парапроктита большинством авторов признаётся неэффективным и имеет лишь вспомогательное значение [53, 166, 168, 172, 183]. Консервативные методы терапии используются для подготовки больных к операции и послеоперационной реабилитации. В практике широко используется промывание свищевых ходов растворами антисептиков и антибиотиков, физиотерапевтические методы воздействия, включая УВЧ-терапию, электрофорез с антибиотиками, чрескожная кавитация гнойных полостей ультразвуком [71, 135]. Внутриректальное низкоинтенсивное лазерное излучение применяется в предопераци-

онном периоде для стимуляции микроциркуляции в анальном канале [126]. Однако консервативные методы лечения больных с параректальными свищами крайне редко приводят к их излечению, но, оказывая общие и местные благотворные изменения, способствуют улучшению результатов оперативного лечения [135].

Для проведения адекватного хирургического лечения большое значение имеет диагностика параректальных свищей. В качестве основного приёма для дифференцировки парапроктита и других параректальных нагноений, таких как фурункул, карбункул, флегмона, киста ректовагинальной перегородки, бартолинит у женщин или парауретрит у мужчин используется пальцевое исследование в сочетании с зондированием свища [135]. Кроме того, до 70-80% опухолевых поражений дистальной части толстой кишки определяется при ректальном исследовании пальцем [135, 154].

Зондирование хода и проба с красителем позволяет выявить сообщение наружного отверстия свищевого хода с просветом прямой кишки [146, 176].

Ректороманоскопия в обязательном порядке выполняется всем больным с параректальными свищами, при этом производится оценка состояния слизистой оболочки прямой и дистальной части сигмовидной кишки. Данная процедура позволяет определить наличие воспалительных заболеваний толстой кишки (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), одним из симптомов которых может быть параректальный свищ, а также новообразований, полипов и других заболеваний прямой и дистальной части сигмовидной кишки.

Ультразвуковое исследование интаректальным и промежностным методами используется при сложных видах параректальных свищей, наличие разветвленных свищей, гнойных затёков, а также при невозможности чётко локализовать внутренней отверстие другими методами диагностики. Трансректальный вариант УЗИ служит методом выбора для определения характера расположения свищевого хода по отношению к анальному сфинктеру, уточнения расположения внутреннего свищевого отверстия, диагностики параректальных и межсфинктерных затёков, выявления дополнительных свищевых ходов, оценки

расположения свищевого хода при неполных внутренних свищах прямой кишки [108, 161, 203].

От 12% до 15% от числа всех оперативных вмешательств в колопроктологических отделениях проводятся по поводу различных форм параректальных свищей [25]. При этом используется более 100 способов оперативных вмешательств [32, 71, 138, 154].

Несмотря на существование большого числа разнообразных способов хирургического лечения параректальных свищей хирургам приходится решать три основные задачи:

ликвидировать внутреннее свищевое отверстие;

иссечь свищевой ход;

вскрыть и дренировать гнойные полости и затёки в параректальной клетчатке.

Невыполнение хотя бы одной из этих задач может привести к рецидиву заболевания [53, 137].

Вместе с тем чёткие критерии для применения того или иного метода оперативного лечения не могут дать ни зарубежные, ни отечественные авторы. Это касается, главным образом, хирургического лечения сложных чрезсфинктерных и, в особенности, экстрасфинктерных параректальных свищей. Существование большого числа оперативных способов лечения параректальных свищей, тем не менее, не позволяет снизить достаточно большой процент неудовлетворительных исходов лечения больных. Число рецидивов после хирургического лечения пациентов со сложными формами хронического парапроктита достигает 7-22%, а недостаточности анального сфинктера – 5-80% [24, 118, 135, 147, 153, 186, 198, 205, 206].

Сроки оперативного вмешательства у больных хроническим парапроктитом могут различаться в зависимости от стадии процесса:

1) обострение хронического парапроктита является показанием к срочному хирургическому вмешательству;

2) при подостром течении парапроктита (наличие инфильтратов) хирургическому вмешательству предшествует активная предоперационная противовоспалительная терапия в течение 1-3 недель;

3) хроническое течение заболевания предполагает плановую операцию;

4) стойкая ремиссия позволяет отложить операцию до обострения парапроктита [100].

Наиболее распространёнными видами операций при свищах прямой кишки являются [26, 110]:

иссечение свища в просвет прямой кишки;

иссечение свища в просвет прямой кишки с вскрытием и дренированием затёков;

иссечение свища в просвет прямой кишки с ушиванием сфинктера;

иссечение свища с проведением эластичной лигатуры;

иссечение свища с перемещением слизисто-подслизистого, слизисто-мышечного или полнослойного лоскута прямой кишки в анальный канал.

Выбор метода операции, в основном, определяется с учётом следующих характеристик:

локализации свищевого хода по отношению к наружному сфинктеру заднего прохода;

степени развития рубцового процесса в стенке кишки, области внутреннего отверстия и по ходу свища;

наличия гнойных полостей и инфильтратов в параректальной клетчатке.

Особое место в хирургии свищей прямой кишки отводится лечению больных со сложными формами хронического парапроктита. Это связано со значительными трудностями в определении расположения свищевого хода относительно анального сфинктера и выборе способа радикального устранения параректального свища без повреждения запирающего аппарата прямой кишки [1, 97, 109, 135, 171, 181].

Несмотря на рост числа хирургических методик и их модификаций, совершенствование оперативной техники, процент рецидивов и анальной недо-

статочности остаётся высоким [106]. Многие из существующих способов оперативного лечения сложных параректальных свищей, являются технически сложными и остаются несовершенными для их широкого применения, а рецидив при экстрасфинктерных свищах прямой кишки сохраняется на уровне 2-11,7%, а анальной недостаточности – на уровне 14,6% за последнее десятилетие [98, 133, 163, 170, 202].

В настоящее время внедряются малоинвазивные методы лечения параректальных свищей. В рандомизированном исследовании было показано, что использование фибринового клея приводило к заживлению свища у 69% больных [151]. В других исследованиях, где не использовалась рандомизация, приводятся данные об эффективности метода у 10-67% пациентов с высокими чрессфинктерными и экстрасфинктерными свищами прямой кишки [169, 195, 197]. Хотя частота заживления свищей при использовании фибринового клея и является недостаточно высокой, но, с учётом низкой травматичности процедуры, отсутствия воздействия на сфинктерный аппарат прямой кишки, этот способ может быть рекомендован в качестве первичной процедуры при хирургическом лечении у больных со свищами, захватывающими более 1/3 сфинктера и экстрасфинктерными свищами [159].

Подслизистая основа кишки свињи, межклеточный матрикс дермы, биологически-совместимые искусственные материалы – полигликолевая кислота в качестве герметизирующих тампонов используются для лечения свищей прямой кишки с целью закрытия внутреннего свищевого отверстия с последующим заживлением свищевого хода. Биологический материал, из которого изготовлен тампон, служит основой для облитерации свищевого хода. У пациентов со свищами, захватывающими менее 1/3 наружного сфинктера, эта методика эффективна в 70-100% случаев, тогда как у больных с более высокими свищами данный её эффективность меньше [149, 160, 165, 167, 185, 192].

В практике используется метод (LIFT), заключающийся в перевязке и пересечении части свищевого хода, проходящей в межсфинктерном пространстве [108, 156, 196, 201]. С целью обеспечения адекватного дренирования дисталь-

ная часть свищевого хода в области наружного свищевого отверстия иссекается или производится расширение наружного свищевого отверстия. Как правило, операция выполняется после установки в свищевой ход на 6-8 недель дренирующей латексной лигатуры, что способствует формированию «прямого» свища с фиброзными стенками и значительно уменьшает риск сохранения полостей затёков по ходу свища. Положительной характеристикой данной операции является отсутствие повреждения мышечных структур анального сфинктера, что является профилактикой развития анальной инконтиненции [108]. Заживление свища после данной операции происходит в 57-94% случаев при среднем периоде наблюдения за пациентами от 3 до 8 месяцев. Частота рецидива заболевания составляет 6-18% [155, 179, 196, 201, 204].

Характер и исход инфекционных болезней находятся в зависимости как от вирулентности штаммов возбудителей, так и от состояния защитных сил организма. Инфекционный процесс может завершиться выздоровлением, формированием кратковременного или длительного носительства без очевидных клинических проявлений, хронизацией инфекционного заболевания или же летально. Общепринято, что при лечении инфекционных заболеваний предпочтение отдаётся этиотропной терапии. Однако, проводимая оптимизация только этиотропной терапии не позволяет дать однозначных результатов. Это связано с тем, что инфекционному процессу предшествуют и (или) являются его следствием разнообразные формы иммунной недостаточности. В связи с этим воздействие на иммунореактивность организма с целью повышения его устойчивости к этиопатогенам представляет собой одно из активно разрабатываемых и реализуемых направлений в терапии инфекционных заболеваний [59, 143].

Установлено, что дефекты иммунной системы, выявляемые у больных с инфекцией, тесно связаны с другими патогенетическими звеньями этого заболевания и методами его лечения, в частности, с эндогенной интоксикацией, а также операционным стрессом и антибиотикотерапией [41, 173].

При нормально функционирующих механизмах иммунной системы в организме сохраняется функциональное равновесие между про- и противовоспа-

лительными цитокинами. При неблагоприятном развитии заболевания, вследствие нарушения механизмов саморегуляции, возникает неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов, которая приводит к гиперактивации чувствительных клеток – макрофагов, лейкоцитов, эндотелия, избыточной продукции агрессивных радикалов и молекул и развитию массивных повреждений клеток и тканей организма. Бесконтрольное выделение цитокинов способствует тому, что они из факторов иммунной защиты превращаются в фактор агрессии. За счёт гиперактивации эндотелия и усиления его адгезивных свойств развивается вазодилатация, микротромбозы, нарушается микроциркуляция, что может приводить к дисфункции жизненно важных органов. В результате этих процессов ответ организма на воспаление приобретает системный характер [139, 173, 175, 177, 190].

Недостаточная эффективность этиотропной терапии гнойно-септических заболеваний делает актуальной оптимизацию методов патогенетически обоснованной и, в частности, иммунотропной терапии нарушений в системе иммунитета [12, 59, 132]. Лечение инфекционной хирургической патологии использует подход, основанный на сочетании хирургической санации очагов инфекции с проведением иммунотерапевтических мероприятий, направленных на увеличение возможности достижения радикальных результатов лечения или более длительной ремиссии [18, 94, 127]. Вследствие имеющего место у больного иммунодефицита лечение не всегда имеет радикальный характер, а оперативное вмешательство без соответствующей иммунокоррекции несёт риск возможности диссеминации локального инфекционного процесса [21, 46, 59, 62, 99, 104, 130, 144, 145]. Традиционная терапия у больных с хроническим парапроктитом не даёт возможности ликвидировать сдвиги в иммунограмме и не оказывает существенного влияния на уровень провоспалительных цитокинов [14, 194].

В настоящее время при лечении инфекционной хирургической патологии плана основывается на сочетании хирургической санации очагов инфекции с проведением мероприятий иммунотерапевтического плана, что значительно

повышает возможности достижения радикальных результатов лечения или более длительной ремиссии [59, 78, 94, 128].

Хотя использование иммуномодуляторов, по мнению ряда авторов [122, 125], всегда должно базироваться на результатах клинического и иммунологического обследования, однако клиническая картина даже без выявленных изменений иммунологических параметров служит главным критерием для их назначения. Наличие трудно поддающегося антиинфекционной терапии хронического инфекционно-воспалительного процесса является основанием для назначения больному иммуномодулирующих препаратов даже тогда, когда не было выявлено существенных отклонений в иммунном статусе [111].

Иммунотерапия представляет собой воздействие на иммунную систему для прекращения патологического процесса. Различают 4 основных вида иммунотропных воздействий: иммуномодулирующее, иммунокорригирующее (иммунокорректирующее), иммуностимулирующее и иммунодепрессивное [59, 68, 102, 123].

При проведении иммунотерапии существует тактика назначения иммуномодулятора с учётом преимущественного воздействия на определённые клетки или звенья иммунной системы [37, 103, 114, 122]. К препаратам последнего поколения, преимущественно действующим на клетки моноцитарно-макрофагальной; системы относится азоксимера бромид. Препарат влияет как на иммунорегуляторные Т-лимфоциты и антителопродуценты, так и на фагоцитирующие клетки (полиморфно-ядерные лейкоциты и моноциты периферической крови, а также тканевые макрофаги). Азоксимера бромид, который является М-оксидированным производным полиэтиленпиперозина с высокой молекулярной массой, обладает способностью стимулировать функциональную активность подвижных макрофагов тканей, циркулирующих фагоцитов крови и осёдлых фагоцитов ретикуло-эндотелиальной ткани [30]. Это реализуется посредством увеличения способности фагоцитов поглощать и переваривать микробы, продукции активных форм кислорода и миграционной активности

нейтрофилов. Результатом активации факторов естественного иммунитета под действием препарата является повышение устойчивости организма к инфекции.

Также азоксимера бромид увеличивает функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, усиливая кооперативное взаимодействие между ними. Введении азоксимера бромида совместно с каким-либо антигеном приводит к резкому усилению антителообразования к этому антигену. Кроме того, он имеет детоксицирующие свойства, обладая способностью активно адсорбировать на своей поверхности циркулирующие в крови токсические вещества. Препарат также позволяет снижать токсичность ряда лекарственных средств при совместном введении. Высокая клиническая эффективность его показана практически при всех видах хирургических инфекций [52, 55, 63, 72, 74, 83, 86, 90, 124].

Мощным иммуностимулятором бактериальной природы является пептидогликан клеточной стенки бактерий [89]. В 1974 г. группа французских исследователей под руководством Е. Lederer установила, что сравнительно небольшое по молекулярному весу вещество – мурамил дипептид (МДП), являющееся составным компонентом пептидогликана клеточной стенки, обладает таким же иммуностимулирующим и адьювантным эффектом, как и целые клетки микобактерий [89, 184].

МДП обладает, как отмечалось, адьювантным эффектом, способностью стимулировать антимикробную резистентность, противоопухолевый иммунитет, активировать клетки иммунной системы и индуцировать синтез ряда цитокинов. Эти свойства МДП могли бы быть хорошим основанием для его внедрения как лечебного препарата, но вследствие высокой пирогенности он был непригодным для клинического применения. Поэтому были синтезированы его аналоги, получившие разрешение на медицинское применение или проходящие в настоящее время клинические испытания.

В то же время есть основания полагать, что возможности получения высокоактивных иммуностимулирующих веществ из клеточной стенки бактерий, содержащих различные аналоги МДП, не являются исчерпанными. Например,

было установлено, что димер из МДП обладает большими иммуностимулирующими свойствами, чем мономер [164].

В лаборатории препаративной биохимии антигенов ГНЦ – Институт иммунологии ФМБА России из клеточной стенки грамотрицательных бактерий выделено вещество, обладающее выраженным иммуностимулирующим эффектом. Вещество получило название полимурамил и при доклинических испытаниях показало полное отсутствие токсических и пирогенных свойств.

На основании лабораторных исследований, проведённых в соответствии с Методическими рекомендациями, утверждёнными МЗ РФ, установлено, что препарат полимурамил, представляющий собой вещество глюкозамурамилпептидной природы, выделенное из клеточной стенки *Salmonella typhi*, обладает сильным стимулирующим эффектом на клетки иммунной системы. При изучении влияния полимурамила на функциональную активность НК-клеток установлено, что препарат оказывает выраженный стимулирующий эффект в дозах 1 мкг/мл, 100 нг/мл и 10 нг/мл. Полимурамил индуцировал мощную продукцию иммуностимулирующих цитокинов ИЛ-12p70, ФНО α и ИЛ-6 макрофагами и дендритными клетками человека в культурах. Наиболее важным, является способность полимурамила индуцировать продукцию ИЛ-12p70 – ключевого активатора Т-клеточного иммунитета, что существенно отличает его от других иммуностимуляторов [92, 96].

Подводя итог можно сделать заключение, что операция является единственным эффективным базовым методом лечения хронических парапроктитов. Консервативные терапевтические мероприятия целесообразно применять в качестве предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде. Вместе с тем, наличие у пациентов с хроническим парапроктитом вторичных иммунодефицитных состояний, недостаточности функции факторов врождённого иммунитета, нарушений работы системы адаптивного иммунитета, сопровождающиеся дисбалансом концентрации цитокинов крови требует включения в программу лечения иммуномодулирующих препаратов и разработку эффективных схем коррекции нарушений иммунитета.

РАЗДЕЛ II

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глава 3

3. Материалы и методы исследования

3.1. Характеристика клинических наблюдений

Под наблюдением на базе колопроктологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» находились 82 больных с хроническим парапроктитом. Группа контроля состояла из 15 клинически здоровых человек.

Обследование и лечение больных с хроническим парапроктитом проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных хроническим парапроктитом (свищ заднего прохода, свищ прямой кишки) [54].

В работе со здоровыми людьми и больными хроническим парапроктитом соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2008) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 № 266 [91].

Критериями включения в исследование были:

хронический парапроктит, подлежащий хирургическому лечению;

возраст от 18 до 65 лет;

переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов;

письменное информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения:

параректальные свищи на фоне неспецифических воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
 декомпенсированная сердечно-лёгочная недостаточность;
 системные и гематологические заболевания;
 онкопатология;
 беременность, кормление грудью;
 аллергическая реакция на препараты;
 отказ от проводимого исследования.

Перечень общеклинических методов исследования включал общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму. В предоперационном периоде пациенты проходили специальный комплекс обследования, включающий: сбор жалоб и анамнеза, наружный осмотр, пальцевое исследование прямой кишки, зондирование, пробу с красителем, ректороманоскопию.

Ультразвуковое исследование интаректальным и промежностным методами проводилось SonoAce X8 (Samsung Medison, Корея), данный метод применялся при сложных видах параректальных свищей, наличии разветвлённых свищей, гнойных затёков, а также при невозможности чётко локализовать внутреннее отверстие при помощи других методов диагностики.

Колоноскопия выполнялась у пациентов с подозрением на наличие сопутствующих изменений толстой кишки, воспалительных изменений характерных для болезни Крона и язвенного колита. Исследования проводились на аппарате Fujinon EC 250 WL (Fujifilm, Япония).

3.2. Бактериоскопическое и бактериологическое исследование

Всем пациентам проводили бактериоскопическое и бактериологическое исследование раневого экссудата с идентификацией микрофлоры и оценкой её чувствительности к антибиотикам в бактериологической лаборатории ОГБУЗ

БОКБ Святителя Иоасафа. Исследование производилось на бактериологическом анализаторе WalkAway MicroScan (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

Бактериоскопическое исследование раневого экссудата проводили после окрашивания мазков по методу Грама.

Для верификации видов аэробных и анаэробных микроорганизмов был использован бактериологический метод исследования в соответствии с методикой действующего Приказа МЗ СССР от 22.04.1985 № 535 и методическими рекомендациями Б.А. Ефимова с соавт. [39].

Подсчёт колониеобразующих единиц производили по методу Коха [31]. Аэробные микроорганизмы культивировали в суховоздушном термостате ТВ-80-1 («Касимовский завод», Россия). Исследование анаэробных микроорганизмов проводили в бескислородных условиях в термостате-анаэроостате МСО-15АС («Sanyo», Япония). Посев аэробных микроорганизмов первоначально производили на 5% кровяной агар с последующим отсевом на селективные среды.

Для выделения энтерококков использовали селективный Bile esculin azid agar, позволяющий дифференцировать их от других стрептококков на основании его способности расти в присутствии желчи.

Для выделения стафилококков применяли желточно-солевой Staphylococcus agar. Дифференциальную диагностику между эпидермальным и золотистым стафилококком проводили на основании способности последнего к плазмокоагуляции.

Для обнаружения кишечной палочки производили посев на среду Эндо. Культивирование энтеробактерий, клебсиеллы, протей, синегнойной палочки проводили на среде MacConkey с последующей микроскопической идентификацией и верификацией на основании определения оксидазной, каталазной, лецитиназной активности. Лактобактерии культивировали на среде MRS, на которой они росли в виде белых гладких или шероховатых колоний и не обладали оксидазой и каталазой активностью. Бифидобактерии высевались на плотной

среде Блаурокка в течение 72 часов. Они имели типичный вид «куриной косточки» при бактериоскопическом исследовании колоний. Для обнаружения грамположительных спорообразующих клостридий посевы проводили на среде Columbia agar base с добавлением 5% крови и 24-часовой анаэробной инкубацией. Бактероиды высевали на селективной среде Bacteroides Bile esculin agar. Для выделения других облигатно- и факультативно-анаэробных бактерий использовали Schaedler agar и жидкую тиогликолевую среду Fluid Thioglycollate medium.

Грибы рода *Candida* высевались на среде Сабуро в течение 72 часов.

Для определения чувствительности бактерий к антибиотикам с обычными питательными потребностями использовали агар Мюллера-Хинтон без дополнительных добавок. Для бактерий со сложными питательными потребностями использовали агар Мюллера-Хинтон с добавлением 5% механически дефибрированной лошадиной крови. Оценку чувствительности и интерпретацию результатов проводили с использованием критериев, предлагаемых Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST).

Определение чувствительности к антибиотикам проводилось диско-диффузионным методом. Действие антибиотиков оценивали по феномену задержки роста вокруг диска после инкубации в термостате при 37°C в течение 18-24 часов. В зависимости от диаметра зоны задержки роста различали степень чувствительности испытуемого штамма: чувствительные (более 10 мм), малочувствительные (менее 10 мм) и устойчивые (отсутствие зоны).

3.3. Иммунологические методы исследования

Исследования проводились на базе клинической лаборатории ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа. Забор крови для исследования производили в утренние часы (с 8 до 10 часов). Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест»

в диапазоне концентраций: для интерферона- γ (ИФН- γ) 0-1000 пг/мл, фактора некроза опухолей α (ФНО α) 0-250 пг/мл, рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РА ИЛ-1) 0-3000 пг/мл, интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) 0-250 пг/мл, интерлейкина-2 (ИЛ-2) 0-500 пг/мл, интерлейкина-8 (ИЛ-8) 0-300 пг/мл, интерлейкина-10 (ИЛ-10) 0-500 пг/мл, Метод определения основан на трёхстадийном «сэндвич»- варианте твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител.

Также методом ИФА с использованием коммерческих наборов ЗАО «БиоХимМак» определялось содержание лактоферрина, лизоцима и антиоксидантной активности в сыворотке крови.

Содержание иммуноглобулинов и церулоплазмина в сыворотке крови определяли методом ИФА с референсными значениями для иммуноглобулина А (IgA) 0,7-4,0 г/л, иммуноглобулина М (IgM) 0,4-2,3 г/л, иммуноглобулина G (IgG) 7,0-16,0 г/л, церулоплазмина 20-60 мг/дл.

С целью оценки состояния клеточного звена иммунитета проведено изучение фенотипов популяций лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD16⁺56⁺, CD3⁻CD16⁺56⁺, CD3⁺HLA-DR⁺) методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Beckman Coulter Epics XL с моноклональными антителами.

3.4. Методы лечения больных с парапроктитами

У всех больных с подтверждённым диагнозом хронического парапроктита до проведения хирургических и консервативных лечебных мероприятий забирали 10 мл венозной крови для исследования иммунного статуса и гнойное отделяемое из свищевого хода для бактериологического исследования. Далее пациенты распределялись в одну из трёх групп.

Пациенты первой группы (n=28) получали стандартное лечение, включавшее хирургическое вмешательство и стандартное лечение. Вид вмешательства определялся в зависимости от вида параректального свища, наличия гнойных затёков, рубцовых изменений в анальном канале. В послеоперационном

периоде пациенты получали противовоспалительную терапию, анальгетики, производилось регулярное выполнение перевязок, заключающихся в очищении ран растворами антисептиков и нанесении на раневую поверхность мазей на водорастворимой основе.

Пациенты второй группы (n=34) в дополнение к стандартному лечению получали азоксимера бромид в дозе 6 мг внутримышечно 1 раз в сутки через день, общий курс 5 инъекций.

Пациенты третьей группы (n=20) в дополнение к стандартному лечению получали полимурамил в дозе 200 мкг внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней.

Все препараты вводили согласно рекомендациям «Регистра лекарственных средств России» (2015 г.) и инструкциям по применению лекарственных препаратов.

На десятые сутки лечения проводился повторный забор 10 мл венозной крови у каждого пациента с целью оценки изменений иммунного статуса. Набор пациентов в группы производили до получения статистически достоверных результатов. Различия считали достоверными при 95%-ном пороге вероятности.

3.5. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ «Excel» и «Statistica 8.0». При проверке исследуемых групп на нормальность распределения с использованием критериев Шапиро-Уилка и χ^2 выявлено отклонение от нормального закона распределения. Поэтому для сравнения иммунологических показателей контрольной и изучаемых групп использовался непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [28, 33].

Критерий Ньюмена-Кейлса вычислялся по формуле (1):

$$q = \frac{X_a - X_b}{\sqrt{s^2_{\text{вну}} / 2 \left(\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b} \right)}} \quad (1),$$

где X_a и X_b – сравниваемые средние, $s^2_{\text{вну}}$ – внутригрупповая дисперсия, а n_a и n_b – численность групп.

Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Степень иммунных расстройств (СИР) для иммунологических показателей рассчитывали по формуле (2) [42]:

$$\left(\frac{\text{показатель конкретного больного}}{\text{показатель, принятый за норму}} - 1 \right) \times 100\% \quad (2)$$

Если расчётная величина отрицательна – имеется иммунодефицит, если положительна – гиперфункция. Если величина показателя находится в диапазоне 1-33% – 1 степень иммунных нарушений, 34-66% – 2 степень, более 66% – 3 степень.

По всем показателям рассчитывали коэффициент диагностической ценности по формуле (3) [42]:

$$K_j = \frac{2(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(M_1 - M_2)^2}, \quad (3),$$

где σ_1 , σ_2 – средние квадратичные отклонения, M_1 и M_2 – средние арифметические величины показателей. Чем меньше величина K_j , тем в большей степени данный показатель отличается от заданного уровня нормы.

С помощью коэффициента диагностической ценности определяли формулу иммунных расстройств иммунной системы (ФРИС) путём выбора из всех изученных параметров трёх ведущих, наиболее отличающихся от уровня нормы [42].

Рейтинговый алгоритм устанавливали по величине степени иммунных расстройств, для чего исследованные параметры иммунного статуса выстраивались в порядке снижающейся значимости отличий от заданных значений [43].

Степень изменения иммунологических показателей под влиянием фармакологических средств определялась по формуле (4) [43]:

$$\left(1 - \frac{\% \text{ больных со 2 – 3 степенью расстройств показателей после лечения разработанными методами}}{\% \text{ больных со 2 – 3 степенью расстройств показателей после базисного лечения}} \right) \times 100\%. \quad (4)$$

Если полученная величина имела знак (+) и лежала в интервале от 1 до 33% – это первая степень коррекции, 34-66% – вторая, более 66% – третья.

ГЛАВА 4

Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим парапроктитом и эффективность стандартного лечения

Клиническое обследование поступавших в отделение больных выявило у всех пациентов наличие параректального свища с локализацией внутреннего отверстия в передней или задней анальной крипте.

Анализ распределения пациентов по полу и возрасту показал, что среди пациентов преобладали мужчины (90% в первой группе с использованием только стандартного лечения, 73,5% – во второй группе с включением дополнительно к стандартной терапии азоксимера бромид, 80% – в третьей группе с использованием полимурамила) (табл. 1). Аналогичная зависимость отмечена в большинстве исследований, посвящённых хроническому парапроктиту. Необходимо отметить, что вне зависимости от гендерного признака заболевание преимущественно встречалось в трудоспособном возрасте. Количество больных в возрасте от 21 до 60 лет во всех группах составило 69 человек (84,1%): (21 человек (75%) в группе 1, 30 человек (88%) – в группе 2 и 18 человек (90%) – в группе 3). Таким образом, исследуемые группы являются сопоставимыми по поло-возрастному составу.

В старших возрастных группах (больные старше 60 лет) хронический парапроктит часто сочетался с сердечно-сосудистыми расстройствами, патологией мочеполовой и эндокринной систем (табл. 2). Однако при плановом поступлении этих больных общее состояние их было удовлетворительным, основные лабораторные показатели находились в пределах нормы. Вследствие этого проведения специфической предоперационной подготовки у данной категории пациентов не требовалось.

Таблица 1 – Поло-возрастная характеристика больных

Возраст больных в годах	Группа исследования											
	Группа 1 Стандартное лечение (n=28)				Группа 2 Стандартное лечение + азоксимера бромид (n=34)				Группа 3 Стандартное лечение + полимурамил (n=20)			
	муж- чины		жен- щины		муж- чины		жен- щины		муж- чины		жен- щины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 20	-	-	-	-	1	2,9	-	-	-	-	-	-
21-30	2	7,1	-	-	-	-	-	-	3	15,0	1	5,0
31-40	4	14,3	2	7,1	8	23,5	3	8,8	2	10,0	2	10,0
41-50	7	25,0	1	3,6	5	14,7	2	5,9	6	30,0	1	5,0
51-60	5	17,9	-	-	9	26,5	3	8,8	4	20,0	-	-
61-70	7	25,0	-	-	2	5,9	1	2,9	2	10,0	-	-
Итого	25	89,3	3	10,7	25	73,5	9	26,5	16	80,0	4	20,0

Таблица 2 – Частота встречаемости сопутствующей патологии

Характер патологии	Группа исследования					
	Группа 1 Стандартное лечение (n=28)		Группа 2 Стандартное лечение + азоксимера бромид (n=34)		Группа 3 Стандарт- ное лечение + полиму- рамил (n=20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ИБС, гипертоническая болезнь	6	21,4	8	23,5	4	20,0
Сахарный диабет 2 типа	1	3,6	3	8,8	1	5,0
Хронический вирусный гепатит С	1	3,6	1	2,9	1	5,0
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	1	3,6	2	5,9	-	-
Итого	9	32,1	15	41,2	6	30,0

При изучении анамнеза заболевания установлено, что развитию свищей прямой кишки у всех наблюдаемых пациентов предшествовал острый парапроктит, который вскрылся самостоятельно у 35 (42,6%) пациентов: 12 пациентов (42,8%) в группе 1, 15 пациентов (44,1%) в группе 2 и 8 больных (40%) в группе 3. Остальным 47 больным (57,4%) была выполнена операция по вскрытию и дренированию острого парапроктита. В подавляющем большинстве случаев было выполнено простое вскрытие гнойника без иссечения первичного отверстия в анальной крипте. В группе 1 количество данных пациентов составило 15 человек (53,5%), в группе 2 – 18 человек (52,9%), а в группе 3 – 11 человек (55%).

При поступлении в стационар у пациентов группы 1 лейкоцитоз регистрировался в 17,9% случаев, в группе 2 – в 21,9%, в группе 3 – в 15,0% (табл. 3).

Таблица 3 – Лейкоформула у больных при поступлении в стационар

Показатель		Группа исследования		
		Группа 1 Стандартное лечение (n=28)	Группа 2 Стандартное лечение + азок- симера бромид (n=34)	Группа 3 Стандартное лечение + поли- мурамил (n=20)
Наличие лейкоцитоза и изменений в лейкоформуле, %		17,9	21,9	15,0
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$		10,6 $\pm$ 0,6	11,4 $\pm$ 1,1	9,72 $\pm$ 0,7
Лейкоформула	Нейтрофилы, %	59,9 $\pm$ 8,4	66,6 $\pm$ 9,1	56,9 $\pm$ 9,8
	Лимфоциты, %	29,6 $\pm$ 10,4	25,2 $\pm$ 8,8	32,3 $\pm$ 9,3
	Моноциты, %	7,2 $\pm$ 2,2	6,9 $\pm$ 1,0	7,4 $\pm$ 2,2
	Эозинофилы, %	2,7 $\pm$ 1,5	1,1 $\pm$ 0,7	1,9 $\pm$ 1,3
	Базофилы, %	0,4 $\pm$ 0,04	0,7 $\pm$ 0,9	0,6 $\pm$ 0,2

Во всех группах у больных отмечался умеренный лейкоцитоз. При этом в лейкоформуле количество нейтрофилов было увеличено только в 1 случае в

первой группе (3,5%), в 1 случае во второй группе (2,9%), и в 1 случае в третьей группе (5%). Кроме того, в группах 1 и 2 регистрировались по 1 случаю снижения количества нейтрофилов относительно нормальных значений (3,5% и 2,9% соответственно).

На фоне этого отмечалось повышение количества лимфоцитов (в группе 1 – у 5 больных (17,8%), в группе 2 – у 8 больных (23,5%) и у 5 пациентов в группе 3 (25,0%)).

Таблица 4 – Характеристика больных по виду параректального свища

Вид свища	Группа исследования					
	Группа 1 Стандартное лечение (n=28)		Группа 2 Стандартное лечение + азоксимера бромид (n=34)		Группа 3 Стандартное лечение + по- лимурамил (n=20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неполный внутренний задний параректальный свищ	2	7,1	2	5,9	2	10,0
Полный задний внутрисфинктерный параректальный свищ	2	7,1	1	2,9	2	10,0
Полный задний трансфинктерный параректальный свищ	12	42,9	19	55,9	8	40,0
Полный задний экстрасфинктерный параректальный свищ	5	17,9	4	11,8	2	10,0
Полный передний внутрисфинктерный параректальный свищ	1	3,6	-	-	-	-
Полный передний трансфинктерный параректальный свищ	6	21,4	8	23,5	6	30,0
Полный передний экстрафинктерный параректальный свищ	-	-	-	-	-	-
Итого	28	100	34	100	20	100

Обращает на себя внимание тот факт, что при поступлении в стационар, несмотря на наличие очага гнойного воспаления, температурной реакции у пациентов всех групп не отмечалось.

Распределение больных в соответствии с классификацией ГНЦ колопроктологии Минздрава России по отношению свищевого хода к анальному сфинктеру и локализации внутреннего отверстия представлено в таблице 4. Диагноз неполного внутреннего свища был установлен в 6,4% случаев (7,1% – в группе 1, 5,9% – в группе 2 и 10,0% – в группе 3). Полный внутрисфинктерный свищ также диагностирован в 6,4% случаев (10,6% – в группе 1, 2,9% – в группе 2, 10,0% – в группе 3). У большинства больных свищ располагался трансфинктерно (64,3% – в группе 1, 79,4% – в группе 2, 70,0% – в группе 3).

Экстрасфинктерные свищи диагностированы в 17,9% в группе 1, в 11,8% в группе 2 и в 10,0% – в группе 3. Приведённые данные свидетельствуют о сопоставимости групп по расположению свищевого хода по отношению к сфинктеру. В большинстве случаев внутреннее отверстие свища было расположено в проекции задней анальной крипты (75,0% – в группе 1, 76,5% – в группе 2 и 60,0% – в группе 3).

При микробиологическом исследовании отделяемого из свищевого хода было выявлено, что в 72,5% случаев у больных возбудитель выделялся в монокультуре, в 24,2% – имела место смешанная инфекция и только у 3,2% пациентов рост микроорганизмов отсутствовал. При моноинфекции наиболее часто выделялась *E. coli* (49,0%), в том числе ESBL формы (6,4%), реже идентифицировался *S. epidermidis* (14,9%), в том числе MRS форма (2,1%). *S. hyicus*, *C. freundii* complex и *K. pneumoniae* выделялись в 4,3% каждый микроорганизм. Остальные возбудители (*A. lwoffii*, *E. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. rhinoscleromatis*, *S. aureus*, *S. fonticola*, *S. hominis* subsp. *hominis*, *S. warneri*) высевались в 2,1% каждый (табл. 5).

Таблица 5 – Результаты выделения возбудителя в монокультуре при микробиологическом исследовании отделяемого из свищевого хода

Микроорганизм	Группа исследования							
	Группа 1 Стандарт- ное лече- ние (n=28)		Группа 2 Стандарт- ное лечение + азоксима- ра бромид (n=34)		Группа 3 Стандарт- ное лече- ние + по- лимура- мил (n=20)		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>A. lwoffii</i>	-	-	1	4,8	-	-	1	2,1
<i>C. freundii</i> complex	-	-	2	9,5	-	-	2	4,3
<i>E. aerogenes</i>	-	-	-	-	1	6,7	1	2,1
<i>E. coli</i>	5	45,5	9	42,9	6	40,0	20	42,6
<i>E. coli</i> ESBL	-	-	1	4,8	2	13,3	3	6,4
<i>K. oxytoca</i>	-	-	1	4,8	-	-	1	2,1
<i>K. pneumoniae</i>	1	9,1	1	4,8	-	-	2	4,3
<i>K. rhinoscleromatis</i>	1	9,1	-	-	-	-	1	2,1
<i>S. fonticola</i>	-	-	1	4,8	-	-	1	2,1
<i>S. aureus</i>	-	-	1	4,8	-	-	1	2,1
<i>S. epidermidis</i>	3	27,3	1	4,8	2	13,3	6	12,8
<i>S. epidermidis</i> MRS	-	-	-	-	1	6,7	1	2,1
<i>S. hominis</i> subsp.	-	-	1	4,8	-	-	1	2,1
<i>S. hvicus</i>	-	-	2	9,5	-	-	2	4,3
<i>S. warneri</i> MRS	-	-	-	-	1	6,7	1	2,1

При смешанной инфекции наибольшая частота встречаемости была характерна для комбинации *E. coli* и *E. faecium* – 22,7%. *S. aureus* и *E. coli* выделялись в 18,2%, а ассоциации *E. aerogenes*, *E. faecalis* и *E. faecalis*, *K. pneumoniae* – в 10,5% (табл. 6). Такие комбинации возбудителей, как *E. vulneris* и *S. epidermidis*, *S. xylosus* и *E. faecalis*, *K. pneumoniae* и *E. faecalis*, *A. lwoffii* и *S. epidermidis*, *E. aerogenes* и *E. faecalis*, *E. cloacae* и *S. epidermidis*, *E. aerogenes* и *S. aureus*, *S. odorifera* и *S. epidermidis*, выделялись у 4,5% больных каждая.

В составе комбинаций наиболее часто встречалась *E. coli* – в 25,0% наблюдений. Несколько реже идентифицировался *S. aureus* – в 15,9%. На третьем месте по частоте встречаемости в составе ассоциаций находились *E. faecium* и *E. faecalis* – по 13,6%. *S. epidermidis* встречался в 9,1% наблюдений, *E. aerogenes* – в 6,1%. Остальные микроорганизмы (*K. pneumoniae*, *E. aerogenes*,

S. intermedius, *S. xylosus*, *S. odorifera*, *A. lwoffii*, *E. closcae*, *E. vulneris*) в составе ассоциаций встречались в 2,3% наблюдений.

Таблица 6 – Характеристика смешанной инфекции отделяемого из свищевого хода

Ассоциации микроорганизмов		Группа исследования						Итого	
		Группа 1 Стандартное лечение (n=28)		Группа 2 Стандартное лечение + азоксимера бромид (n=34)		Группа 3 Стандартное лечение + полимурамил (n=20)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
E. coli	E. faecium	2	9,1	2	9,1	1	4,5	5	22,7
	S. aureus	2	9,1	2	9,1	-	-	4	18,2
	S. epidermidis	-	-	1	4,5	-	-	1	4,5
	S. intermedius	-	-	-	-	1	4,5	1	4,5
E. faecalis	E. aerogenes	1	4,5	1	4,5	-	-	2	9,1
	K. pneumoniae	1	4,5	-	-	1	4,5	2	9,1
	S. xylosus	1	4,5	-	-	-	-	1	4,5
S. epidermidis	S. odorifera	-	-	1	4,5	-	-	1	4,5
	A. lwoffii	1	4,5	-	-	-	-	1	4,5
	E. closcae	1	4,5	-	-	-	-	1	4,5
S. aureus	E. vulneris	1	4,5	-	-	-	-	1	4,5
	E. faecium	1	4,5	-	-	-	-	1	4,5
	E. aerogenes	-	-	1	4,5	-	-	1	4,5

При исследовании гнойного отделяемого из свища в 11,1% выделялись микроорганизмы с резистентностью к антибиотикам. В 3,3% случаев идентифицировались ESBL штаммы *E. coli*, также в 3,3% – MRS штаммы *S. aureus*. Метициллинрезистентные штаммы *S. epidermidis*, *S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. warneri* регистрировались в 1,1% каждый.

В группе 1 в 2 случаях изолирован *S. aureus* MRS (2,2%). В группе 2 выделялись *S. hyicus* MRS, *E. coli* ESBL и *S. aureus* MRS в 1 случае каждый (по 1,1%). В группе 3 изолированы *S. intermedius* MRS, *S. warneri* MRS, *S. epidermidis* MRS и *E. coli* ESBL в 1 случае каждый (по 1,1%).

Таким образом, микрофлора отделяемого при свищевой форме хронического парапроктита в подавляющем большинстве случаев представлена монокультурой, среди которых наиболее часто идентифицируется *E. coli*. При ассоциациях микроорганизмов, выделяемых у данной категории больных, в их составе чаще всего встречается *S. epidermidis*.

Учитывая большую роль реакции иммунной системы в развитии патологического процесса, нами было исследовано состояния клеточных и гуморальных механизмов иммунитета, а также антиоксидантная активность сыворотки крови.

Таблица 7 – Показатели клеточного звена иммунитета в группах исследования и контрольной группе

Фенотип лимфоцитов		Группа контроля М±σ	Группа 1 Стандартное лечение (n=28) М±σ	Группа 2 Стандартное лечение + азоксимера бромид (n=34) М±σ	Группа 3 Стандартное лечение + полимурамил (n=20) М±σ
		1	2	3	4
CD3 ⁺ CD19 ⁻	%	56,0±3,4 ^{2,3,4}	71,5±8,9 ¹	72,3±9,9 ¹	72,3±8,8 ¹
	кл./мл	1658,4±140,6 ^{2,3,4}	1431,4±159,3 ¹	1354±111,4 ¹	1364,8±173,3 ¹
CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	40,3±4,9	42,2±9,0	45,6±9,0	47,9±8,1
	кл./мл	754,8±76,8	841,9±69,1	854,4±63,7	915,4±82,7
CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	24,7±1,6 ^{2,3,4}	27,0±2,2 ¹	28,9±2,3 ¹	29,0±2,2 ¹
	кл./мл	353,5±20,1 ^{2,3,4}	546,5±21,2 ¹	463,2±27,6 ¹	393,7±22,3 ¹
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺	%	5,2±1,4 ^{2,3,4}	10,2±2,3 ¹	11,1±3,6 ¹	9,9±2,9 ¹
	кл./мл	260,5±28,1 ^{2,3,4}	215,0±26,6 ¹	210,9±25,3 ¹	189,5±15,6 ¹
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	%	5,6±2,0 ^{2,3,4}	10,8±2,9 ¹	10,2±2,3 ¹	9,9±1,8 ¹
	кл./мл	65,6±19,3 ^{2,3,4}	214,4±36,8 ¹	183,5±23,0 ¹	169,2±39,7 ¹
CD3 ⁻ CD16 ⁺ 56 ⁺	%	10,9±1,1 ^{2,3,4}	12,8±1,4 ¹	12,9±1,9 ¹	12,9±1,7 ¹
	кл./мл	188,9±28,5 ^{2,3,4}	268,6±21,8 ¹	239,4±24,2 ¹	222,4±16,4 ¹

Примечание (здесь и далее): цифрой надстрочного индекса обозначена группа, по отношению к показателям которой значения имеют достоверные отличия (p<0,05).

У больных с параректальными свищами имели место достоверные изменения со стороны 18 из 25 исследованных показателей, характеризующих состояние иммунной системы организма. Это выражалось в увеличении по сравнению с показателями здоровых лиц абсолютного количества лимфоцитов, несущих маркёры $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+HLA-DR^+$, а также относительного содержания клеток с фенотипом $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+CD16^+56^+$ (табл. 7). Вместе с тем абсолютное число $CD3^+CD19^-$ и $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов было ниже значений группы контроля.

Анализируя уровень провоспалительных цитокинов (табл. 8), необходимо отметить их различную реакцию на развитие патологического процесса. Наиболее выраженной она была со стороны ИЛ-8, а наименее выраженной – со стороны ФНО α . С учётом данных о мишенях действия этих цитокинов, такое выраженное повышение их концентрации ведёт к активации клеточного звена иммунитета. При этом в ответ на значительное (более чем в 5 раз) увеличение содержания одного из ключевых провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , который инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов, молекул адгезии, простагландинов, запускает реакции воспалительно-регуляторного каскада, стимулирует синтез коллагена, имеет место менее выраженная стимуляция продукции его антагониста – РАИЛ-1 (в 2,12 раза). Это свидетельствует о недостаточном регулировании эффектов ИЛ-1 β в клеточном микроокружении.

Что касается такого противовоспалительного цитокина, как ИЛ-10, то, хотя и отмечалась стимуляция его выработки в 2,2 раза, но, тем не менее, она была неадекватна продукции провоспалительных цитокинов. В какой-то степени это может быть следствием повышения в 5,58 раза концентрации ИНФ- γ , который наряду с другими цитокинами ингибирует выработку ИЛ-10 в активированных моноцитах. С учётом механизма действия ИЛ-10 можно предположить повышение активности Т-хелперов II типа у данных больных.

Таблица 8 – Уровень цитокинов, лизоцима, лактоферрина и антиоксидантной активности у больных и в контрольной группе

Показатель	Группа кон- троля М±σ	Группа 1 Стандартное лечение (n=28) М±σ	Группа 2 Стандартное лечение + азоксимера бромид (n=34) М±σ	Группа 3 Стандартное лечение + по- лимурамил (n=20) М±σ
	1	2	3	4
ИЛ-1β, пг/мл	3,6±1,3 ^{2,3,4}	39,2±9,7 ¹	45,5±17,7 ¹	46,4±11,6 ¹
ИФ-γ, пг/мл	4,8±1,1 ^{2,3,4}	9,4±1,8 ¹	11,2±1,8 ¹	10,2±2,5 ¹
ИЛ-2, пг/мл	0,4±0,05 ^{2,3,4}	0,24±0,07 ¹	0,18±0,09 ¹	0,22±0,09 ¹
ИЛ-8, пг/мл	5,1±4,4 ^{2,3,4}	121,0±18,2 ¹	155,0±23,1 ¹	145,4±21,5 ¹
ИЛ-10, пг/мл	4,8±0,8 ^{2,3,4}	6,1±1,3 ¹	7,9±1,4 ¹	7,1±1,2 ¹
РАИЛ-1, пг/мл	523,7±85,3 ^{2,3,4}	1101,6±71,8 ¹	911,2±61,5 ¹	902,3±52,5 ¹
ФНОα, пг/мл	1,7±0,3 ^{2,3,4}	12,4±1,8 ¹	16,3±3,2 ¹	14,8±3,1 ¹
IgA, г/л	1,9±0,5	2,4±0,4	2,3±0,8	2,4±0,8
IgM, г/л	1,6±0,6	1,1±0,2	1,3±0,6	1,2±0,4
IgG, г/л	10,2±2,4	10,8±1,9	9,7±2,1	11,1±2,4
Церуллоплазмин, мг/дл	31,7±8,7	25,3±4,3	30,6±6,2	28,7±7,2
Лактоферрин, мкмоль/л	380,8±80,1	320,2±65,3	301,7±77,2	330,1±67,7
Лизоцим, нг/дл	1260±96,0 ^{2,3,4}	1805,6±88,6 ¹	1998,4±66,4 ¹	1388,5±53,9 ¹
Антиоксидантная активность, нг/мл	303,2±30,3	290,9±10,7	301,3±27,7	306,7±27,0

Плейотропный цитокин ИЛ-2 запускает иммунный ответ, способствует увеличению экспрессии белков МНС I класса, что улучшает распознаваемость чужеродных антигенов, стимулирует пролиферацию и активацию натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов, обладает выраженной способностью индуцировать активность практически всех клонов цитотоксических клеток, а также активирует моноциты и макрофаги. С другой стороны, он играет ключевую роль в апоптозе CD4⁺-лимфоцитов в ответ на антигенную рестимуляцию. Однако, в отличие от других исследованных цитокинов, его концентрация не

только не увеличилась по сравнению со здоровыми людьми, но и снизилась в 1,8 раза.

Таким образом, проведённое исследование выявило различную реакцию со стороны цитокинового звена иммунитета у больных с параректальными свищами. При этом неодинаковый характер реакции на развитие патологического процесса регистрировался не только среди цитокинов различных групп, но и внутри группы провоспалительных цитокинов. Последнее может быть связано с особенностями биологических характеристик исследованных представителей данной группы цитокинов.

Неадекватная ответная реакция противовоспалительных цитокинов может служить основой для неблагоприятного развития патологического процесса, поскольку дисбаланс в выработке цитокинов способен нарушить существующие в локальной системе взаимосвязи, что в конечном итоге приводит к патологии регенерации.

В группах больных до проведения лечения также отмечалось увеличение относительно показателей группы контроля концентрации лизоцима: в 2,4 раза в группе 2 и в 2,7 раза в группе 3.

При этом концентрация иммуноглобулинов А, G и М в сыворотке крови и церуллоплазмине не имела достоверных отличий от показателей здоровых лиц. Уровень общей антиоксидантной активности сыворотки крови в группах 1, 2 и 3 до лечения и после проведенной терапии также статистически не отличался от значений контрольной группы.

Всем больным во всех группах на вторые – третьи сутки поступления в стационар после дополнительного обследования было выполнено оперативное вмешательство. Вид оперативного вмешательства определялся лечащим врачом во время операции и зависел от расположения свищевого хода по отношению к наружному анальному сфинктеру, наличия рубцовых изменений в анальном канале и гнойных затёков по ходу свищевого хода в параректальной клетчатке. Виды выполненных оперативных вмешательств представлены в таблице 9. В группе 1 было выполнено 15 (53,6%) операций по иссечению свища в просвет

прямой кишки и 8 (28,6%) операций рассечения свища в просвет прямой кишки. В группе 2 количество операций по иссечению свища в просвет кишки составило 21, рассечение свища в просвет кишки – 9, т.е. 61,8 и 26,5% соответственно от общего количества операций. В группе 3 было выполнено 13 (65,0%) операций по иссечению свища в просвет прямой кишки и 5 (25,0%) операций рассечения свища в просвет прямой кишки. Данные операции были выполнены при внутрисфинктерных, трансфинктерных и неполных внутренних свищах.

Таблица 9 – Распределение больных по виду оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Группа исследования						Итого	
	Группа 1 Стандарт- ное лече- ние (n=28)		Группа 2 Стандарт- ное лече- ние + азоксима- ра бромид (n=34)		Группа 3 Стандарт- ное лече- ние + по- лимура- мил (n=20)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Иссечение свища в просвет пря- мой кишки	15	53,6	21	61,8	13	65,0	49	59,8
Рассечение свища в просвет пря- мой кишки	8	28,6	9	26,5	5	25,0	22	26,8
Иссечение свища с проведением лигатуры	4	14,3	4	11,8	2	10,0	10	12,2
Иссечение свища с низведением лоскута слизистой прямой кишки	1	3,6	-	-	-	-	1	1,2

При экстрасфинктерных свищах в группе 1 выполнены 4 операции (14,3%) по иссечению свища с проведением лигатуры и 1 операция (3,6%) иссечения свища с низведением лоскута слизистой прямой кишки. В группе 2 выполнены 4 вмешательства (11,8%) по иссечению свища с проведением лигатуры, операций по иссечению свища с низведением слизистой не производилось.

В группе 3 выполнены 2 вмешательства (10,0%) по иссечению свища с проведением лигатуры.

Все оперативные вмешательства выполнялись под эпидуральной анестезией. Строгий постельный режим предписывался больным только в течение первых суток послеоперационного периода, на вторые – третьи сутки режим был свободный. Ранняя активизация пациентов оказывает благотворное влияние на моторную деятельность кишечника, а также на коррекцию дизурических расстройств. Для обезболивания в раннем послеоперационном периоде использовался 2% раствор промедола, который вводился внутримышечно каждые 6-8 часов в течение 1-2 суток. На вторые – третьи сутки применялись внутримышечные инъекции кеторола 3 раза в сутки. В более поздние сроки также использовался кеторол, а также другие ненаркотические анальгетики по показаниям. Больные получали питание по столу № 15 со второго дня после операции. При задержке стула более 4 дней назначались препараты лактулозы (дюфалак, портолак) по 20-30 мл.

Критериями выписки больных на амбулаторное лечение являлись:

наличие открытой, активно гранулирующей раны без гнойного отделяемого

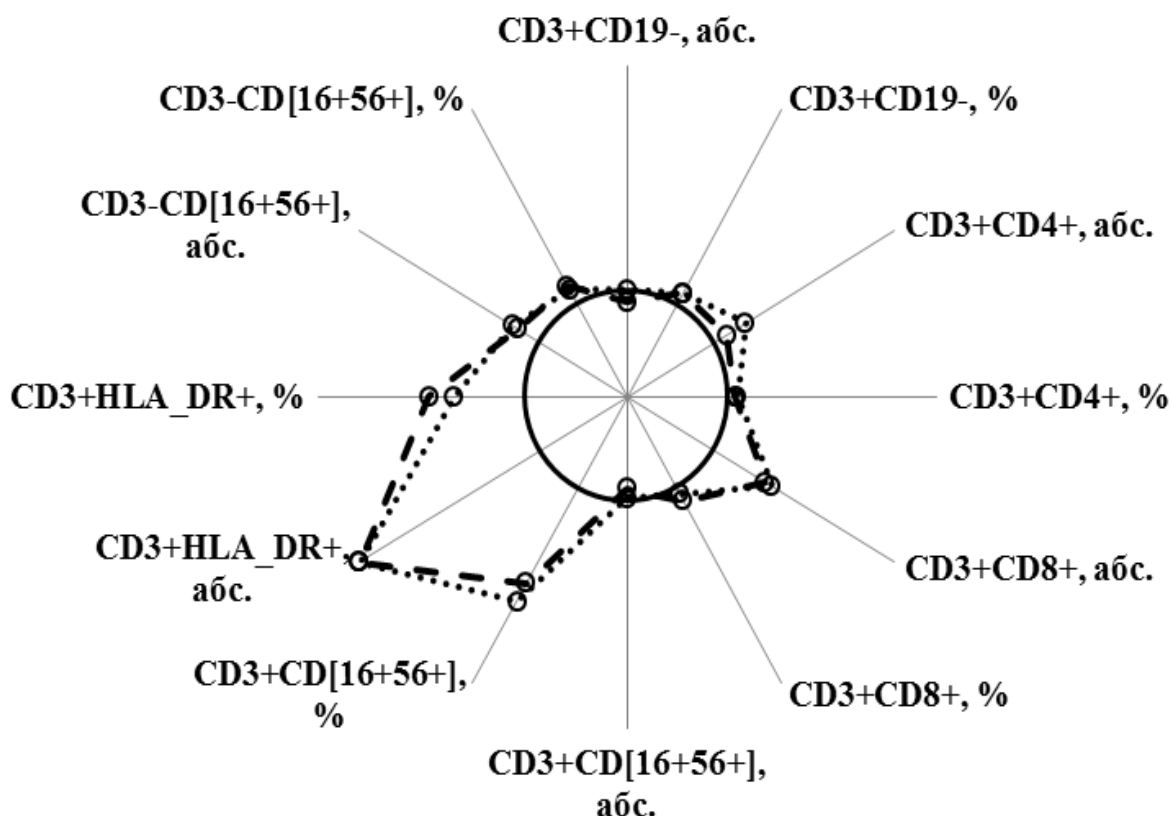
возможность самостоятельного выполнения гигиены перианальной области, замены повязок;

отсутствие болевого синдрома, требующего применения инъекционных анальгетиков.

Традиционная терапия больных со свищевыми формами хронического парапроктита привела к коррекции абсолютного числа лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD16^+56^+$, относительного содержания $CD3^+CD8^+$, $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов, значений ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 (наиболее выражено ИЛ-1 β), РАИЛ-1, ИЛ-2 и лизоцима (рис. 1, 2). В то же время имевшийся дисбаланс по таким показателям, как абсолютное число лимфоцитов субпопуляций $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+CD8^+$, относительное содержание клеток, несущих маркеры $CD3^+CD16^+56^+$, а также уровень ИЛ-10 и ИНФ- γ ещё более усилился.

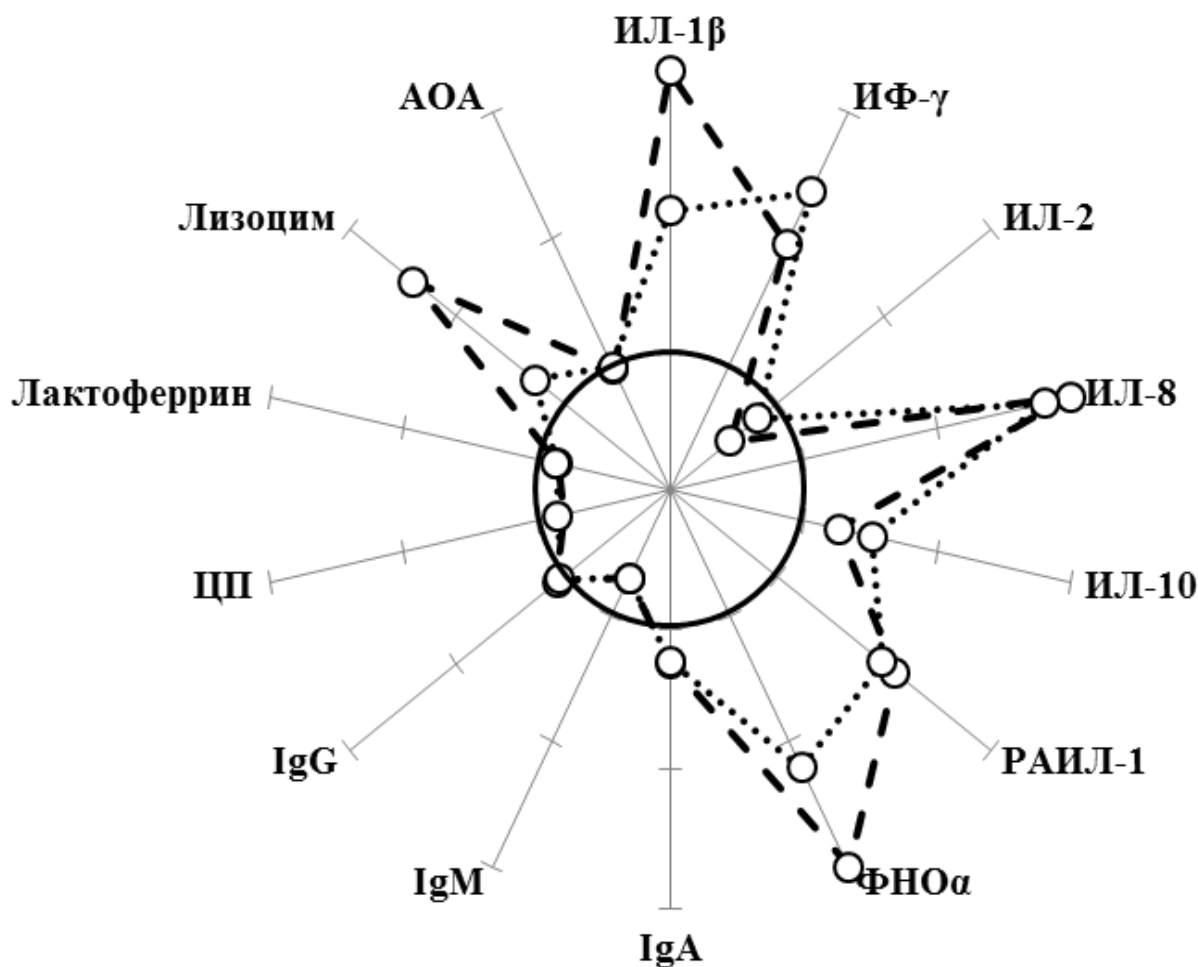
При этом по-прежнему сохранялся дисбаланс относительного содержания $CD3^+CD19^-$, $CD3^-CD16^+56^+$ -лимфоцитов и абсолютного числа $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток. Кроме того, абсолютное значение субпопуляции лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD4^+$ достоверно превысило значения здоровых лиц.

•



Примечание: сплошная линия окружности – показатели у здоровых лиц,
штриховая линия – больных до лечения;
пунктирная линия – показатели у больных после лечения;
о – $p < 0,05$ по отношению к показателям контрольной группы

Рисунок 1 – Реакция клеточного звена иммунитета больных с хроническим парапроктитом на стандартную терапию



Примечание: сплошная линия окружности – показатели у здоровых лиц,
штриховая линия – больных до лечения;
пунктирная линия – показатели у больных после лечения;
о – $p < 0,05$ по отношению к показателям контрольной группы

Рисунок 2 – Уровни иммуноглобулинов, цитокинов, лизоцима, лактоферрина, церулоплазмينا и антиоксидантной активности у больных с хроническим парапроктитом на фоне стандартной терапии

Сравнивая суммарно количество иммунологических показателей, отличных от уровня контрольной группы, выраженное в процентах, можно констатировать следующее. До лечения у пациентов с хроническим парапроктитом были изменены 76,0% изученных показателей (табл. 10). Стандартная терапия приве-

ла к коррекции 52,6% разбалансированных показателей., но в результате процент отличных от группы здоровых лиц показателей в целом не изменился.

Таблица 10 – Количество показателей иммунного статуса в группе больных, получавших стандартную терапию (% показателей)

Группа показателей	% показателей
Отличные от уровня нормы до лечения	76,0
Нормализованные (от числа изменённых)	0
Корригированные (от числа изменённых)	52,6
Отличные от уровня нормы после лечения	76,0

Анализируя степень иммунных расстройств у пациентов с хроническим парапроктитом нами были получены следующие результаты. До лечения у пациентов с хроническим парапроктитом показателей с первой СИР было 2, со второй – 5, с третьей – 8. Таким образом, требует фармакологической коррекции 13 показателей (табл. 11).

На фоне проведённой стандартной схемы лечения пациентов с хроническим парапроктитом показателей с первой СИР стало 1 показатель, со второй – 4 показателя и с третьей – 8 показателей.

Таблица 11 – Рейтинговый алгоритм иммунологических показателей у больных, получавших стандартную терапию

Группы больных	ФРИС			СИР		
				I	II	III
До лечения	ИЛ-8 ₃ ⁺	ИЛ-1β ₃ ⁺	ФНОα ₃ ⁺	2	5	8
После стандартного лечения	ИЛ-8 ₃ ⁺	ИЛ-1β ₃ ⁺	ФНОα ₃ ⁺	1	4	8

На фоне стандартной терапии наличие воспалительных изменений в ране (гиперемия, отёк) сохранялись на протяжении $5,3 \pm 1,2$ суток. К $8,6 \pm 2,1$ суток наблюдалось очищение ран с формированием грануляционной ткани, к $13,5 \pm 3,2$ отмечалось уменьшение раны и явления краевой эпителизации, а полное заживление операционной раны наступало спустя $35,8 \pm 7,9$ суток.

Анализируя этапность заживления операционной раны необходимо отметить, что только у 18,7% больных наличие воспалительные изменения в ране отмечалось на 10 сутки (табл. 12). У большинства пациентов очищение ран с формированием грануляционной ткани происходило только на 10 сутки, а полное её заживление на тридцатые сутки отмечалось только у 78,7 больных.

Таблица 12 – Этапы заживления операционной раны на фоне стандартной терапии (доля больных, %)

Этапы заживления раны	Доля больных, %
Наличие воспалительные изменений в ране (гиперемия, отёк) на 5 сутки	65,7
Наличие воспалительные изменений в ране (гиперемия, отёк) на 10 сутки	18,7
Очищение ран с формированием грануляционной ткани на 5 сутки	25,2
Очищение ран с формированием грануляционной ткани на 10 сутки	77,8
Уменьшение раны и явления краевой эпителизации (10 сутки)	21,7
Полное заживление послеоперационной раны (на 30 сутки)	78,7

В результате проведённой стандартной терапии сроки нахождения больных в стационаре составили в среднем 14,8 койко/дня. Сроки госпитализации больных с экстрасфинктерными свищами в зависимости от вида свища варьировали от $10,0 \pm 1,4$ при полном внутреннем параректальном свище до $18,8 \pm 1,4$ при полном экстрасфинктерном параректальном свище (табл. 13).

Таблица 13 – Средний койко/день при стандартной терапии в зависимости от вида параректального свища

Вид свища	Средний койко/день
Неполный внутренний параректальный свищ	15,0±1,4
Полный внутрисфинктерный параректальный свищ	10,0±1,4
Полный трансфинктерный параректальный свищ	14,1±3,5
Полный экстрасфинктерный параректальный свищ	18,8±1,4

Таким образом, стандартная терапия больных с параректальными свищами не позволяет добиться существенной коррекции состояния иммунного статуса пациентов, что свидетельствует о целесообразности использования в составе комплексной терапии иммуномодуляторов.

ГЛАВА 5

Эффективность использования иммуномодуляторов у больных с хроническим парапроктитом

Полученные результаты о клинико-иммунологической эффективности стандартного лечения свидетельствуют о необходимости включения в комплексную фармакотерапию пациентов с хроническим парапроктитом дополнительных средств и способов иммунореабилитации, т.к. большинство изученных показателей иммунного и метаболического статусов не корригируются стандартной схемой лечения. В связи с этим нами дополнительно в стандартную схему лечения пациентов с хроническим парапроктитом включались отечественные иммуномодуляторы: азоксимера бромид и полимурамил.

Азоксимера бромид (сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида; ООО «НПО Петровакс Фарм»; Россия) обладает комплексным действием: иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным, умеренным противовоспалительным. Основой механизма иммуномодулирующего действия азоксимера бромида является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования и синтеза ИНФ- α и ИНФ- γ . Детоксикационные и антиоксидантные свойства азоксимера бромида во многом определяются структурой и высокомолекулярной природой препарата.

Полимурамил (Полимурамил; ЗАО Научно-производственная компания «Комбиотех» для ООО «КОРУС ФАРМ», Россия) является природным иммуностимулятором. Он усиливает поглощение бактерий и киллинг бактерий фагоцитарными клетками. При этом усиливается способность моноцитов, макрофагов и дендритных клеток продуцировать цитокины (ИЛ-12, ФНО α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.), активирующие клеточный и гуморальный иммунитет. Полимурамил усиливает синтез антител и повышает функциональную активность естественных киллеров, играющих важную роль в противовирусном иммунитете [89].

5.1. Эффективность применения азоксимера бромид в коррекции нарушений иммунного статуса

Использование азоксимера бромид у пациентов с хроническим парапроктитом не оказывает влияния на изменённый в абсолютных и относительных значениях уровень представительности в крови $CD3^+CD19^-$ и $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов, относительный уровень $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток и абсолютные значения количества $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов (рис. 3).

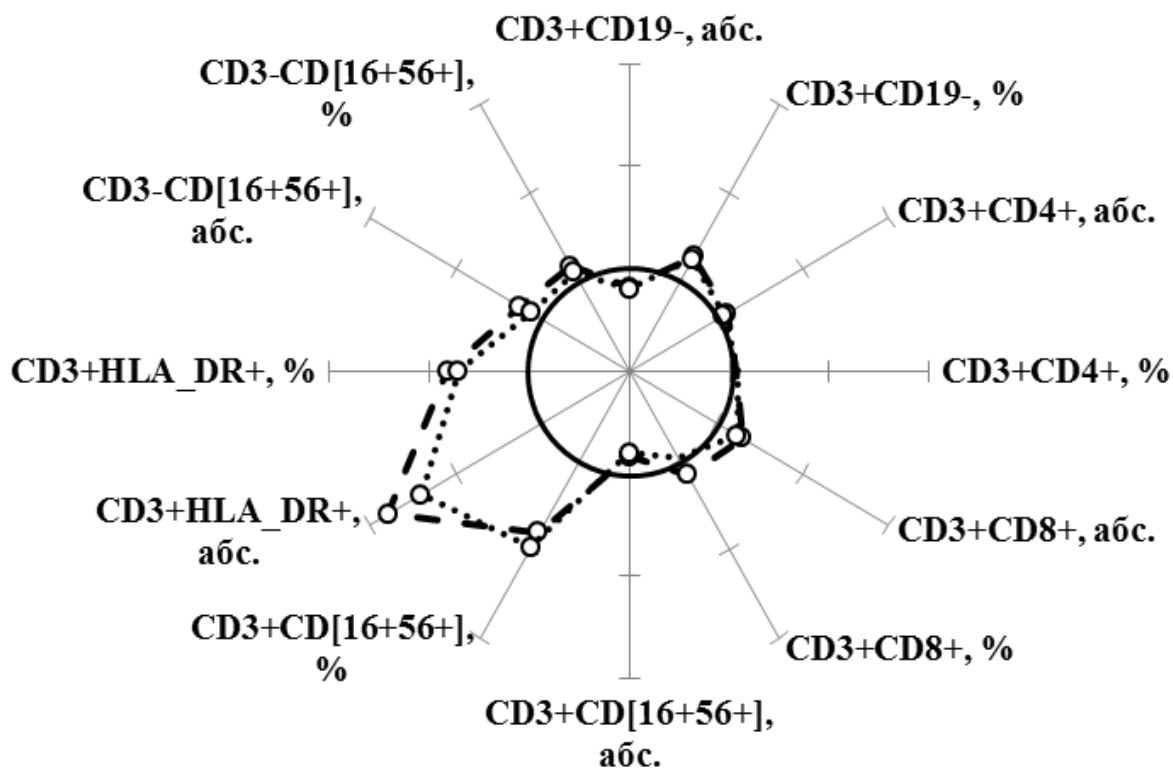
При этом применение азоксимера бромид снижает, но не до уровня нормы в абсолютных значениях представительность $CD3^+CD4^+$ -клеток и абсолютные значения $CD3^+HLA-DR^+$ и $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов.

У пациентов с хроническим парапроктитом назначение дополнительно к стандартной схеме лечения иммуномодулятора из изученных показателей клеточного звена иммунитета нормализует только относительный уровень $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов.

Применение азоксимера бромид у пациентов с хроническим парапроктитом не оказывает влияния на концентрацию РАИЛ 1, ФНО α , церулоплазмину, лактоферрина и антиоксидантной активности, но повышает концентрацию в плазме крови ИЛ-1 β , ИФ- γ , ИЛ-8 и ИЛ-10 (рис. 4).

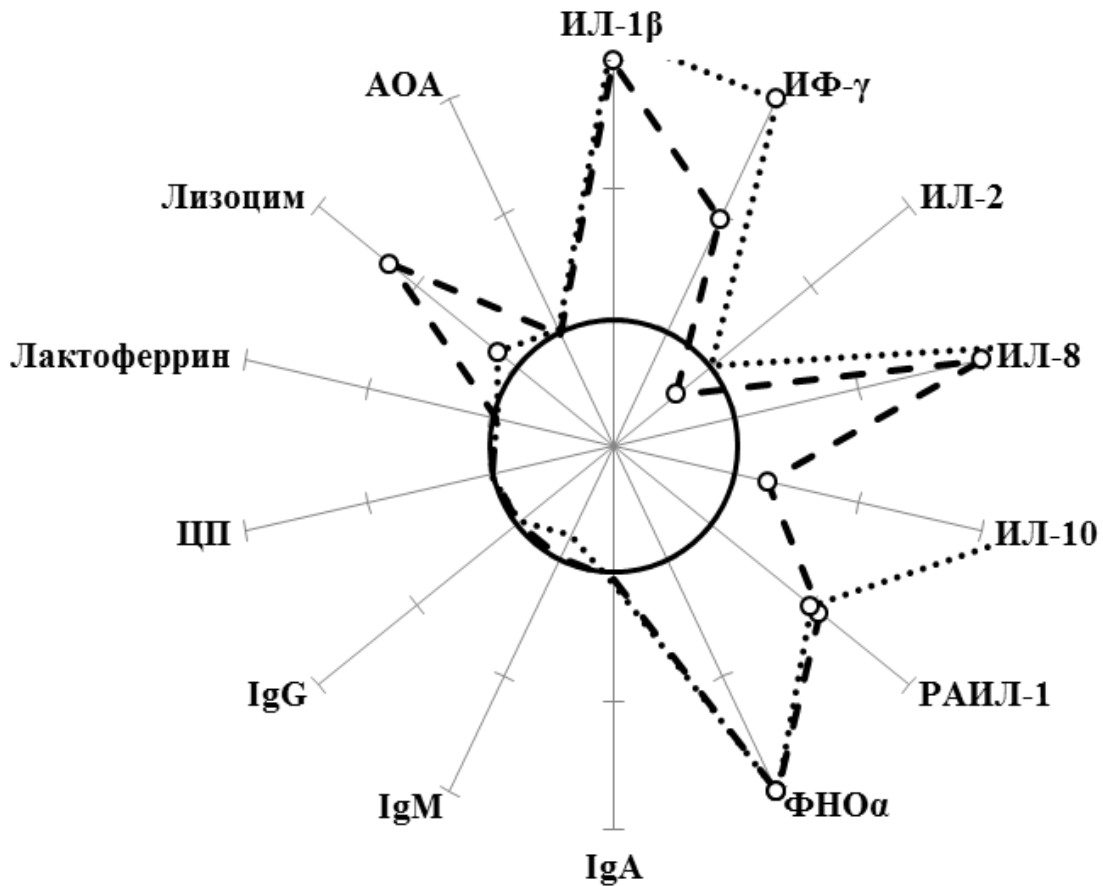
При этом использование препарата дополнительно к стандартной схеме лечения корригирует содержание лизоцима и повышает до уровня контрольной группы в плазме крови уровень ИЛ-2.

Что касается содержания иммуноглобулинов, то отмечено только уменьшение концентрации IgM.



Примечание: сплошная линия окружности – показатели у здоровых лиц,
 штриховая линия – больных до лечения;
 пунктирная линия – показатели у больных после лечения;
 о – $p < 0,05$ по отношению к показателям контрольной группы

Рисунок 3 – Реакция клеточного звена иммунитета больных с хроническим парапроктитом на стандартную терапию, дополненную азоксимера бромидом



Примечание: сплошная линия окружности – показатели у здоровых лиц,
штриховая линия – больных до лечения;
пунктирная линия – показатели у больных после лечения;
о – $p < 0,05$ по отношению к показателям контрольной группы

Рисунок 4 – Уровни иммуноглобулинов, цитокинов, лизоцима, лактоферрина, церулоплазмينا и антиоксидантной активности у больных с хроническим парапроктитом на фоне стандартной терапии, дополненной азоксимера бромидом

Назначение дополнительно к стандартной схеме лечения азоксимера бромида позволило нормализовать 10,5% и корригировать 21,1% изменённых показателей (табл. 14). Вследствие этого, после проведённого лечения с использованием азоксимера бромида процент показателей, отличных от уровня нормы, снизился до 72,0%.

Таблица 14 – Количество показателей иммунного и оксидантного статусов в группе больных, получавших азоксимера бромид (% показателей)

Группа показателей	% показателей
Отличные от уровня нормы до лечения	76,0
Нормализованные (от числа изменённых)	10,5
Корригированные (от числа изменённых)	21,1
Отличные от уровня нормы после лечения	72,0

При анализе степени иммунных расстройств у пациентов с хроническим парапроктитом были получены следующие результаты. До лечения у пациентов с хроническим парапроктитом показателей с первой СИР было 2, со второй – 5, с третьей – 8. Таким образом, требовало фармакологической коррекции 13 показателей (табл. 15). На фоне проведённой стандартной схемы лечения пациентов с хроническим парапроктитом первую СИР имел 1 показатель, вторую – 4 показателя и третью – 8 показателей.

Таблица 15 – Рейтинговый алгоритм иммунологических показателей у больных, получавших азоксимера бромид

Группы больных	ФРИС			СИР		
				I	II	III
До лечения	ИЛ-8 ₃ ⁺	ИЛ-1β ₃ ⁺	ФНОα ₃ ⁺	2	5	8
После стандартного лечения	ИЛ-8 ₃ ⁺	ИЛ-1β ₃ ⁺	ФНОα ₃ ⁺	1	4	8
После стандартного лечения + азоксимера бромид	ИЛ-8 ₃ ⁺	ИЛ-1β ₃ ⁺	ФНОα ₃ ⁺	–	1	6

Таким образом, применение стандартной схемы лечения в сочетании с препаратом азоксимера бромидом позволило снизить количество показателей, требующих коррекции, до 7 (1 со второй СИР, 6 – с третьей СИР).

Кроме этого, при анализе рейтингового алгоритма расстройств иммунной системы у пациентов с хроническим парапроктитом на фоне проведённого лечения нами определялась формула расстройств иммунной системы, которая включала такие показатели как ИЛ-8, ИЛ-1 β и ФНО α .

Несмотря на проведённое лечение, ФРИС у пациентов с хроническим парапроктитом оставалась неизменной, что свидетельствует о недостаточной иммуностропной (иммунокорригирующей) составляющей использованной схемы иммунореабилитации у данной категории пациентов.

Сопоставление иммунологических показателей, определённых у больных после использования стандартной терапии, дополненной азоксимера бромидом, по сравнению с традиционным лечением показало, что из характеристик клеточного иммунитета абсолютное число CD3⁺CD19⁻-, CD3⁺CD8⁺-, CD3⁺CD16⁺56⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺- и CD3⁻CD16⁺56⁺-лимфоцитов людей, получавших комбинированную терапию, были достоверно ниже, чем у пациентов, находившихся на стандартном лечении (табл. 16). При этом показатели CD3⁺CD8⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺- и CD3⁻CD16⁺56⁺-лимфоцитов были достоверно более близки к показателям здоровых лиц, чем при использовании стандартной схемы терапии.

Что касается гуморальных факторов защиты организма, то в сравниваемых группах отличались только содержание ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ИЛ-10 (табл. 17). Однако, в отличие от показателей клеточного иммунитета, отличия концентрации перечисленных интерлейкинов по сравнению с данными здоровых лиц ещё более увеличились.

Таким образом, включение в схему терапии азоксимера бромида по сравнению с традиционным лечением оказывало положительный эффект только на 3 иммунологических показателя.

Таблица 16 – Показатели клеточного звена иммунитета в группе больных, получавших стандартную терапию и стандартную терапию, дополненную азоксимера бромидом ($M \pm \sigma$)

Фенотип лимфоци- тов		Группа контроля (n=15)	Группа 1		Группа 2	
			Стандартное лечение (n=28)		Стандартное лечение + азокси- мера бромид (n=34)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
		1	2	3	4	5
CD3 ⁺ CD19 ⁻	%	56,0±3,4 ^{2,3,4,5}	71,5±8,9 ¹	80,6±4,3 ¹	72,3±9,9 ¹	72,2±9,8 ¹
	кл./мл	1658,4±140,6 ^{2,3,4,5}	1431,4±159,3 ^{1,3}	1555,9±122,6 ^{1,2,5}	1354±111,4 ¹	1301,8±119,6 ^{1,3}
CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	40,3±4,9	42,2±9,0	45,1±4,3	45,6±9,0	45,9±10,2
	кл./мл	754,8±76,8 ^{3,5}	841,9±69,1	877,9±54,1 ¹	854,4±63,7	819,5±22,5 ^{1,4}
CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	24,7±1,6 ^{2,3,4}	27,0±2,2 ^{1,3}	26,2±1,2 ^{1,2}	28,9±2,3 ^{1,5}	24,0±1,7 ⁴
	кл./мл	353,5±20,1 ^{2,3,4,5}	546,5±21,2 ^{1,3,4,5}	571,4±16,1 ^{1,2,4,5}	463,2±27,6 ^{1,2,3}	440,9±21,9 ^{1,2,3}
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺	%	5,2±1,4 ^{2,3,4,5}	10,2±2,3 ^{1,3}	14,3±1,2 ^{1,2}	11,1±3,6 ¹	10,3±3,5 ¹
	кл./мл	260,5±28,1 ^{2,3,4,5}	215,0±26,6 ^{1,3}	235,9±18,9 ^{1,2,5}	210,9±25,3 ¹	189,9±20,6 ^{1,3}
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	%	5,6±2,0 ^{2,3,4,5}	10,8±2,9 ¹	8,8±1,8 ^{1,2}	10,2±2,3 ¹	9,6±2,6 ¹
	кл./мл	65,6±19,3 ^{2,3,4,5}	214,4±36,8 ^{1,5}	197,6±22,1 ^{1,5}	183,5±23,0 ^{1,5}	158,3±18,6 ^{1,2,3,4}
CD3 ⁻ CD16 ⁺ 56 ⁺	%	10,9±1,1 ^{2,3,4,5}	12,8±1,4 ¹	13,4±1,1 ¹	12,9±1,9 ¹	12,1±1,1 ¹
	кл./мл	188,9±28,5 ^{2,3,4,5}	268,6±21,8 ^{1,3}	289,3±15,5 ^{1,2,4}	239,4±24,2 ^{1,3,5}	216,0±10,5 ^{1,2,3,4}

Таблица 17 – Уровень цитокинов, лизоцима, лактоферрина и антиоксидантной активности в группе больных, получавших стандартную терапию и стандартную терапию, дополненную азоксимера бромидом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа контроля (n=15)	Группа 1 Стандартное лечение (n=28)		Группа 2 Стандартное лечение + азокси- мера бромид (n=34)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
		1	2	3	4
ИЛ-1β, пг/мл	3,6±1,3 ^{2,3,4,5}	39,2±9,7 ^{1,3}	22,1±8,6 ^{1,2}	45,5±17,7 ^{1,5}	95,9±8,4 ^{1,2,3,4}
ИФ-γ, пг/мл	4,8±1,1 ^{2,3,4,5}	9,4±1,8 ^{1,3}	12,4±1,2 ^{1,2}	11,2±1,8 ^{1,5}	15,2±1,9 ^{1,2,4}
ИЛ-2, пг/мл	0,4±0,05 ^{2,3,4}	0,24±0,07 ^{1,3}	0,31±0,04 ^{1,2}	0,18±0,09 ^{1,3,5}	0,33±0,07 ⁴
ИЛ-8, пг/мл	5,1±4,4 ^{2,3,4,5}	121,0±18,2 ^{1,3}	102,9±11,1 ^{1,2,4}	155,0±23,1 ^{1,3,5}	321,7±28,5 ^{1,2,3,4}
ИЛ-10, пг/мл	4,8±0,8 ^{2,3,4,5}	6,1±1,3 ^{1,3}	8,3±0,9 ^{1,2}	7,9±1,4 ^{1,5}	15,8±1,2 ^{1,2,3,4}
РАИЛ-1, пг/мл	523,7±85,3 ^{2,3,4,5}	1101,6±71,8 ^{1,3}	938,7±55,6 ^{1,2}	911,2±61,5 ¹	1052,2±74,0 ¹
ФНОα, пг/мл	1,7±0,3 ^{2,3,4,5}	12,4±1,8 ^{1,3,4}	9,1±0,9 ^{1,2}	16,3±2,2 ^{1,2}	17,7±2,9 ^{1,2}
IgA, г/л	1,9±0,5	2,4±0,4	2,2±0,5	2,3±0,8	2,4±0,9
IgM, г/л	1,6±0,6	1,1±0,2	1,0±0,3	1,3±0,6	1,2±0,6
IgG, г/л	10,2±2,4	10,8±1,9	9,7±1,6	9,7±2,1	9,7±1,9
Церуллоплазмин, мг/дл	31,7±8,7	25,3±4,3	27,3±5,0	30,6±6,2	31,7±5,5
Лактоферрин, мкмоль/л	380,8±80,1 ⁵	320,2±65,3	336,2±56,4	301,7±77,2	306,9±32,5 ¹
Лизоцим, нг/дл	1260,0±96,0 ^{2,3,4,5}	1805,6±88,6 ^{1,3,4,5}	1605,6±92,4 ^{1,2}	1998,4±66,4 ^{1,2}	1476,6±78,9 ^{2,4}
Антиоксидантная актив- ность, нг/мл	303,2±30,3	290,9±10,7	298,1±12,5	301,3±27,7	304,9±21,5

Включение в терапию азоксимера бромид не оказало существенного влияния на клинические проявления патологического процесса по сравнению со стандартным лечением (табл. 18).

Таблица 18 – Этапы заживления операционной раны на фоне стандартной терапии и стандартной терапии, дополненной азоксимера бромидом (сутки) ($M \pm \sigma$)

Характер терапии	Наличие воспалительные изменений в ране (гиперемия, отёк)	Очищение ран с формирование грануляционной ткани	Уменьшение раны и явления краевой эпителизации	Полное заживление послеоперационной раны
Стандартное лечение	5,3±1,2	8,6±2,1	13,5±3,2	35,8±7,9
Стандартное лечение + азоксимера бромид	5,1±1,4	8,1±1,9	12,8±2,8	29,2±6,3

Таблица 19 – Этапы заживления послеоперационной раны (доля больных, %)

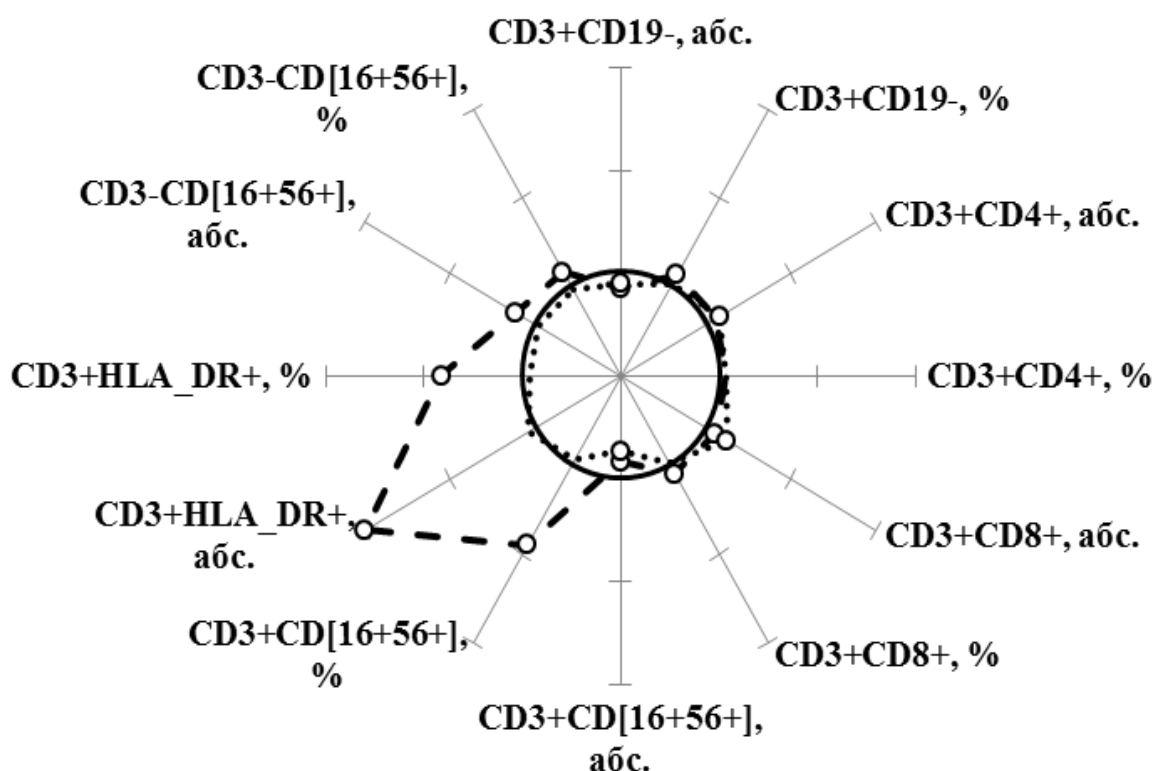
Этапы заживления раны	Стандартное лечение	Стандартное лечение + азоксимера бромид
Наличие воспалительные изменений в ране (гиперемия, отёк) на 5 сутки	65,7	62,1
Наличие воспалительные изменений в ране (гиперемия, отёк) на 10 сутки	18,7	11,5
Очищение ран с формирование грануляционной ткани на 5 сутки	25,2	31,1
Очищение ран с формированием грануляционной ткани на 10 сутки	77,8	85,7
Уменьшение раны и явления краевой эпителизации (10 сутки)	21,7	28,9
Полное заживление послеоперационной раны (на 30 сутки)	78,7	82,9

При сопоставительном анализе этапности заживления операционной раны установлено, что наличие воспалительных изменений в ране (гиперемия, отёк) на 10 сутки при применении азоксимера бромиды регистрировалось у достоверно меньшего числа больных (табл. 19). В результате этого очищение ран с формированием грануляционной ткани на 10 сутки и полное заживление послеоперационной раны (на 30 сутки) отмечено у большего числа пациентов. Это привело к сокращению времени пребывания больных в стационаре с 14,8 до 13,5 койко/дней.

Таким образом, использование азоксимера бромиды в комплексной терапии больных с параректальными свищами не позволяет добиться значительной по сравнению со стандартной терапией коррекции состояния иммунного статуса пациентов. Вместе с тем регистрируется определённый клинический эффект использования иммуномодулятора.

5.2. Эффективность применения полимурамила в коррекции иммунологических нарушений

Использование полимурамила у пациентов с хроническим парапроктитом не оказывало влияния на изменённый в абсолютных значениях уровень представительства в крови $CD3^+CD19^-$ -клеток (рис. 5).

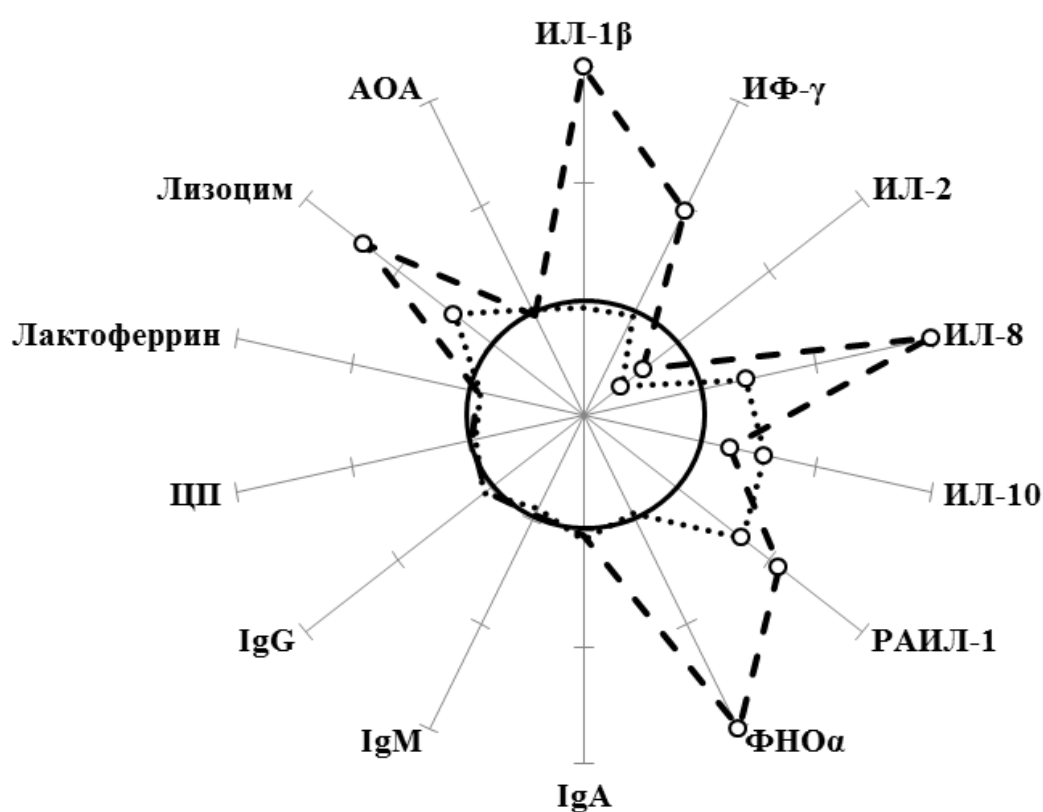


Примечание: сплошная линия окружности — показатели у здоровых лиц,
штриховая линия — больных до лечения;
пунктирная линия — показатели у больных после лечения;
о — $p < 0,05$ по отношению к показателям контрольной группы

Рисунок 5 – Реакция клеточного звена иммунитета больных с хроническим парапроктитом на стандартную терапию, дополненную полимурамилом

В то же время применение препарата существенно снижало (ниже уровня контрольной группы) содержание $CD3^+CD16^+56^+$ -клеток и повышало число $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов.

Однако назначение дополнительно к стандартной схеме лечения пациентов с хроническим парапроктитом полимурамила нормализовало из изученных показателей клеточного звена иммунитета относительный и абсолютный уровень $CD3^+HLA-DR^+$ - и $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов, относительный уровень $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD8^-$ - и $CD3^+CD16^+56^+$ -клеток.



Примечание: сплошная линия окружности – показатели у здоровых лиц,
штриховая линия – больных до лечения;
пунктирная линия – показатели у больных после лечения;
о – $p < 0,05$ по отношению к показателям контрольной группы

Рисунок 6 – Уровни иммуноглобулинов, цитокинов, лизоцима, лактоферрина, церулоплазмينا и антиоксидантной активности у больных с хроническим парапроктитом на фоне стандартной терапии, дополненной полимурамилом

Что касается гуморальных факторов иммунной защиты, то назначение полимурамила не оказало влияния на концентрацию в плазме крови изученных классов иммуноглобулинов (рис. 6), но привело к снижению, но не до уровня нормы, концентрации в плазме крови ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, РАИЛ 1 и лизоцима. В то же время имело место нормализация содержания ИЛ-1 β , ИФ- γ и ФНО α .

При сравнении суммарного выраженного в процентах количества показателей, отличных от уровня контрольной группы, можно констатировать, что назначение дополнительно к стандартной схеме лечения полимурамила позволило нормализовать 52,6% изменённых показателей, скорректировать 21,1% показателей (табл. 20).

Таким образом, после проведённого лечения с использованием полимурамила отличными от уровня нормы оставались лишь 36,0% изученных показателей.

Таблица 20 – Количество показателей иммунного и оксидантного статусов в группе больных, получавших полимурамил (% показателей)

Группа показателей	% показателей
Отличные от уровня нормы до лечения	76,0
Нормализованные (от числа изменённых)	52,6
Корректированные (от числа изменённых)	21,1
Отличные от уровня нормы после лечения	36,0

Анализ степени иммунных расстройств у пациентов с хроническим парапроктитом показал, что применение стандартной схемы лечения в сочетании с полимурамилем позволило снизить количество показателей, требующих коррекции, до 5 (3 со второй СИР, 2 – с третьей СИР) (табл. 21).

Таблица 21 – Рейтинговый алгоритм иммунологических показателей у больных, получавших полимурамил

Группы больных	ФРИС			СИР		
				I	II	III
До лечения	ИЛ-8 ₃ ⁺	ИЛ-1β ₃ ⁺	ФНОα ₃ ⁺	2	5	8
После стандартного лечения	ИЛ-8 ₃ ⁺	ИЛ-1β ₃ ⁺	ФНОα ₃ ⁺	1	4	8
После стандартного лечения + полимурамил	ИЛ-8 ₃ ⁺	ИЛ-10 ₃ ⁺	ИЛ-2 ₃ ⁻	–	3	2

Кроме этого, при анализе рейтингового алгоритма расстройств иммунной системы у пациентов с хроническим парапроктитом на фоне проведённого лечения с использованием полимурамила позволило изменить ФРИС, которая стала включать ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-2.

По сравнению с эффективностью влияния на иммунологические показатели стандартной схемы лечения использование полимурамила привело к тому, что абсолютные значения CD3⁺CD8⁺-, CD3⁺CD16⁺56⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺-, CD3⁻CD16⁺56⁺-лимфоцитов, относительные значения CD3⁺CD19⁻-, CD3⁺CD16⁺56⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺- и CD3⁻CD16⁺56⁺-клеток, содержание ИЛ-1β, ФНОα, ИФ-γ, ИЛ-2, ИЛ-8, рецепторного антагониста ИЛ-1 и лизоцима были достоверно ниже у больных, которые получали данный иммуномодулятор (табл. 22, 23). При этом абсолютные значения CD3⁺HLA-DR⁺-, CD3⁻CD16⁺56⁺-лимфоцитов, относительные значения CD3⁺CD19⁻-, CD3⁺CD16⁺56⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺- и CD3⁻CD16⁺56⁺-клеток, уровень ИЛ-1β, ФНОα и ИФ-γ достигли значений контроля.

Таблица 22 – Показатели клеточного звена иммунитета в группе больных, получавших полимурамил (М±σ)

Фенотип лимфоцитов		Группа Контроля (n=15)	Группа 1 Стандартное лечение (n=28)		Группа 3 Стандартное лечение + полимурамил (n=20)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
			1	3	4	5
CD3 ⁺ CD19 ⁻	%	56,0±3,4 ^{2,3,4,5}	71,5±8,9 ¹	80,6±4,3 ^{1,5}	72,3±8,8 ^{1,5}	61,9±5,8 ^{3,4}
	кл./мл	1658,4±140,6 ^{2,3,4,5}	1431,4±159,3 ^{1,3}	1555,9±122,6 ^{1,2}	1364,8±173,3 ¹	1471,7±104,4 ¹
CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	40,3±4,9	42,2±9,0	45,1±4,3	47,9±8,1	44,1±8,6
	кл./мл	754,8±76,8 ^{3,5}	841,9±69,1	877,9±54,1 ¹	915,4±82,7	962,3±79,4 ¹
CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	24,7±1,6 ^{2,3,4}	27,0±2,2 ^{1,3}	26,2±1,2 ^{1,2}	29,0±2,2 ^{1,5}	20,0±3,2 ⁴
	кл./мл	353,5±20,1 ^{2,3,4,5}	546,5±21,2 ^{1,3,4,5}	571,4±16,1 ^{1,2,4,5}	393,7±22,3 ^{1,2,3,5}	445,9±21,3 ^{1,2,3,4}
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺	%	5,2±1,4 ^{2,3,4,5}	10,2±2,3 ^{1,3,5}	14,3±1,2 ^{1,2,4,5}	9,9±2,9 ^{1,3,5}	4,9±1,8 ^{2,3,4}
	кл./мл	260,5±28,1 ^{2,3,4,5}	215,0±26,6 ^{1,3,5}	235,9±18,9 ^{1,2,4,5}	189,5±15,6 ^{1,3,5}	109,1±20,0 ^{1,2,3,4}
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	%	5,6±2,0 ^{2,3,4,5}	10,8±2,9 ^{1,5}	8,8±1,8 ^{1,2,5}	9,9±1,8 ^{1,5}	4,3±2,6 ^{2,3,4}
	кл./мл	65,6±19,3 ^{2,3,4,5}	214,4±36,8 ^{1,5}	197,6±22,1 ^{1,5}	169,2±39,7 ^{1,5}	66,1±21,8 ^{2,3,4}
CD3 ⁻ CD16 ⁺ 56 ⁺	%	10,9±1,1 ^{2,3,4,5}	12,8±1,4 ^{1,5}	13,4±1,1 ^{1,5}	12,9±1,7 ^{1,5}	9,4±1,0 ^{2,3,4}
	кл./мл	188,9±28,5 ^{2,3,4,5}	268,6±21,8 ^{1,3,4}	289,3±15,5 ^{1,2,4}	222,4±16,4 ^{1,2,3,5}	176,3±17,5 ^{2,3,4}

Таблица 23 – Уровень цитокинов, лизоцима, лактоферрина и антиоксидантной активности в группе больных, получавших полимурамил ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа контроля (n=15)	Группа 1 Стандартное лечение (n=28)		Группа 3 Стандартное лечение + полиму- рамил (n=20)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
		2	3	4	5
ИЛ-1 β , пг/мл	3,6 $\pm$ 1,3 ^{2,3,4,5}	39,2 $\pm$ 9,7 ^{1,3}	22,1 $\pm$ 8,6 ^{1,2,4}	46,4 $\pm$ 11,6 ^{1,3,5}	2,9 $\pm$ 1,5 ^{2,3,4}
ИФ- γ , пг/мл	4,8 $\pm$ 1,1 ^{2,3,4,5}	9,4 $\pm$ 1,8 ^{1,3}	12,4 $\pm$ 1,2 ^{1,2}	10,2 $\pm$ 2,5 ^{1,5}	3,2 $\pm$ 1,1 ^{2,3,4}
ИЛ-2, пг/мл	0,4 $\pm$ 0,05 ^{2,3,4}	0,24 $\pm$ 0,07 ^{1,3}	0,31 $\pm$ 0,04 ^{1,2}	0,22 $\pm$ 0,09 ^{1,5}	0,1 $\pm$ 0,03 ^{1,2,3,4}
ИЛ-8, пг/мл	5,1 $\pm$ 4,4 ^{2,3,4,5}	121,0 $\pm$ 18,2 ^{1,3}	102,9 $\pm$ 11,1 ^{1,2}	145,4 $\pm$ 21,5 ^{1,3,5}	40,8 $\pm$ 7,9 ^{1,2,3,4}
ИЛ-10, пг/мл	4,8 $\pm$ 0,8 ^{2,3,4,5}	6,1 $\pm$ 1,3 ^{1,3,5}	8,3 $\pm$ 0,9 ^{1,2}	7,1 $\pm$ 1,2 ^{1,5}	9,9 $\pm$ 1,0 ^{1,2,4}
РАИЛ-1, пг/мл	523,7 $\pm$ 85,3 ^{2,3,4,5}	1101,6 $\pm$ 71,8 ^{1,3,4,5}	938,7 $\pm$ 55,6 ^{1,2,5}	902,3 $\pm$ 52,5 ^{1,2,5}	756,5 $\pm$ 48,6 ^{1,2,3,4}
ФНО α , пг/мл	1,7 $\pm$ 0,3 ^{2,3,4,5}	12,4 $\pm$ 1,8 ^{1,3}	9,1 $\pm$ 0,9 ^{1,2,4}	14,8 $\pm$ 3,1 ^{1,3,5}	1,5 $\pm$ 0,6 ^{2,3,4}
IgA, г/л	1,9 $\pm$ 0,5	2,4 $\pm$ 0,4	2,2 $\pm$ 0,5	2,4 $\pm$ 0,8	2,4 $\pm$ 0,9
IgM, г/л	1,6 $\pm$ 0,6	1,1 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,4
IgG, г/л	10,2 $\pm$ 2,4	10,8 $\pm$ 1,9	9,7 $\pm$ 1,6	11,1 $\pm$ 2,4	11,0 $\pm$ 2,5
Церуллоплазмин, мг/дл	31,7 $\pm$ 8,7	25,3 $\pm$ 4,3	27,3 $\pm$ 5,0	28,7 $\pm$ 7,2	29,4 $\pm$ 6,4
Лактоферрин, мкмоль/л	380,8 $\pm$ 80,1 ⁵	320,2 $\pm$ 65,3	336,2 $\pm$ 56,4	330,1 $\pm$ 67,7	324,3 $\pm$ 64,5
Лизоцим, нг/дл	1260,0 $\pm$ 96,0 ^{2,3,4,5}	1805,6 $\pm$ 88,6 ^{1,3}	1605,6 $\pm$ 92,4 ^{1,2,5}	1388,5 $\pm$ 53,9 ^{1,2,3,5}	1952,5 $\pm$ 75,2 ^{1,3,4}
Антиоксидантная актив- ность, нг/мл	303,2 $\pm$ 30,3	290,9 $\pm$ 10,7	298,1 $\pm$ 12,5	306,7 $\pm$ 27,0	308,2 $\pm$ 25,1

Коррекция абсолютного числа $CD3^+CD8^+$ -клеток, концентрации ИЛ-8 и рецепторного антагониста ИЛ-1 была более выражена, а абсолютное содержание $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов, уровень ИЛ-2 и лизоцима были ниже не только значений, определённых у больных, получавших стандартную терапию, но и здоровых лиц.

Полученные результаты свидетельствуют о большей иммунокорригирующей эффективности полимурамила по сравнению с азоксимера бромидом у пациентов с хроническим парапроктитом в коррекции иммунных и метаболических показателей у данной категории пациентов.

Таблица 24 – Матрица множественной корреляции Спирмена между показателями клеточного звена иммунитета, цитокинами и уровнем иммуноглобулинов и показателями оксидантного статуса у больных с хроническим парапроктитом на фоне лечения

Показатели	IgA	IgM	IgG	ЦП	ЛФ	Лизоцим	АОА
$CD3^+CD19^-$	0,03	-0,13	-0,20	0,04	-0,05	-0,06	-0,01
$CD3^+CD4^+$	-0,06	-0,05	-0,17	0,04	0,03	-0,03	0,05
$CD3^+CD8^+$	0,14	-0,18	-0,09	0,13	-0,15	-0,12	-0,13
$CD3^+CD16^+56^+$	<u>-0,70</u>	0,20	-0,14	<u>0,66</u>	-0,06	0,23	0,26
$CD3^+HLA-DR^+$	-0,09	-0,03	<u>-0,66</u>	<u>0,83</u>	-0,26	0,01	-0,03
$CD3^-CD16^+56^+$	0,21	0,02	<u>0,64</u>	0,08	0,11	0,13	0,09
ИЛ-1 β	-0,16	-0,09	<u>0,74</u>	0,06	0,04	-0,13	0,02
ИФ- γ	-0,04	0,01	0,23	0,11	0,06	-0,23	-0,10
ИЛ-2	-0,13	-0,03	-0,04	0,25	0,01	-0,13	0,29
ИЛ-8	-0,16	-0,08	0,20	0,11	0,04	0,00	0,16
ИЛ-10	-0,18	-0,17	0,09	0,19	0,01	-0,21	0,04
РАИЛ 1	-0,12	-0,10	0,27	0,13	-0,09	-0,05	0,09
ФНО α	-0,08	0,05	-0,02	0,22	-0,01	-0,19	0,08

Примечание: жирным курсивом показаны значения с $p < 0,05$.

Анализируя матрицу множественной корреляции Спирмена между показателями клеточного звена иммунитета, цитокинами, уровнем иммуноглобулинов и показателями оксидантного статуса у больных с хроническим парапроктитом на фоне лечения были получены следующие результаты. Были выявлены достоверные корреляционные связи между представительностью CD3⁺CD16⁺56⁺-клетками и уровнем IgA и церулоплазмينا (–0,70 и 0,66, соответственно), CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитами и концентрацией IgG и церулоплазмينا (–0,66 и 0,83), концентрацией IgG и уровнем CD3-CD16⁺56⁺-лимфоцитов и ИЛ-1β (0,64 и 0,74) (табл. 24). При этом необходимо заметить, что уровень иммуноглобулинов и церулоплазмينا у пациентов с хроническим парапроктитом в совокупности по группам не отличался от значений контрольной группы, тогда как концентрация ИЛ-1β и представительность CD3⁺CD16⁺56⁺-, CD3⁺HLA-DR- и CD3-CD16⁺56⁺-клеток достоверно разнилась между пациентами с хроническим парапроктитом и контрольной группой.

Включение полимурамила в комплексное послеоперационное лечение ускоряло регрессию воспалительных изменений в области оперативного вмешательства, очищение раны, формирование грануляционной ткани, сроки появления краевой эпителизации и полного заживления операционной раны (табл. 25).

Таблица 25 – Этапы заживления операционной раны (сутки) (M±σ)

Вариант лечения после операции	Наличие воспалительных изменений в ране (гиперемия, отёк)	Очищение ран с формирование грануляционной ткани	Уменьшение раны и явления краевой эпителизации	Полное заживление операционной раны
Стандартное лечение	5,3±1,2	8,6±2,1	13,5±3,2	35,8±7,9
Стандартное лечение + полимурамил	4,7±1,1	7,5±1,8	11,7±2,6	26,2±5,1

Таблица 26 – Этапы заживления операционной раны (доля больных, %)

Этапы заживления раны	Стандартное лечение	Стандартное лечение + полимурамил
Наличие воспалительные изменений в ране (гиперемия, отёк) на 5 сутки	65,7	54,5
Наличие воспалительные изменений в ране (гиперемия, отёк) на 10 сутки	18,7	6,5
Очищение ран с формирование грануляционной ткани на 5 сутки	25,2	45,1
Очищение ран с формированием грануляционной ткани на 10 сутки	77,8	92,3
Уменьшение раны и явления краевой эпителизации (10 сутки)	21,7	35,2
Полное заживление послеоперационной раны (на 30 сутки)	78,7	88,5

Сопоставительный анализ этапности заживления операционной раны показал, что наличие воспалительных изменений в ране (гиперемия, отёк) на 5 и 10 сутки терапии с полимурамилом отмечало достоверно меньшее число больных (табл. 26). Как следствие очищение ран с формированием грануляционной ткани на 10 сутки, уменьшение раны и развитие краевой эпителизации к 10 суткам, полное заживление послеоперационной раны на 30 сутки отмечено у большего числа пациентов. В результате время пребывания больных в стационаре сократилось с 14,8 (при стандартном лечении) до 12,2 койко/дня.

Таким образом, назначение дополнительно к стандартной схеме терапии полимурамила приводит к выраженной коррекции нарушенных иммунологических показателей, что отражается на клинической эффективности проводимого лечения у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большие успехи в создании антимикробных средств, лечение инфекционно-воспалительных заболеваний в XXI веке остаётся непростой и порой достаточно трудной задачей. Основными причинами этого являются проблема антибиотикорезистентности и широкая распространённость иммунодефицитных состояний, которые могут быть как фоном при развитии острой инфекции, так и следствием длительно протекающей хронической инфекции [92]. Эти факторы затрудняют, а в некоторых случаях делают невозможным достижение ремиссии с использованием стандартных средств – хирургического вмешательства и/или антимикробной фармакотерапии [92]. К одному из таких хирургических заболеваний как раз и относится хронический парапроктит, включающий в себя различные формы параректальных свищей.

Свищи прямой кишки представляют собой одно из самых распространённых колопроктологических заболеваний, их частота колеблется от 18 до 32%, а лечение остаётся довольно трудной и актуальной проблемой [110]. Наибольшее число больных представлено людьми трудоспособного возраста от 30 до 50 лет, что является важной медико-социальной проблемой.

Хирургическое лечение экстрасфинктерных свищей прямой кишки при хроническом парапроктите остаётся наиболее актуальной задачей современной колопроктологии. Высокий процент рецидивов и анальной недостаточности, несмотря на совершенствование оперативной техники, продолжает сохраняться. Значительное число способов оперативного лечения сложных параректальных свищей, несмотря на хорошие результаты, являются технически достаточно сложными и остаются несовершенными для их широкого применения в практическом здравоохранении. Число предлагаемых хирургических методик и их модификаций в настоящее время продолжает расти, всё чаще используются различные технологии: латексные лигатуры, клиппирование никелидо-титановыми скрепками, пломбировка клеевыми композициями и многое другое [106]. Несмотря на это частота рецидивов в первую очередь при экстрасфинк-

терных свищах прямой кишки сохраняется на достаточно высоком уровне – 12-13% [133].

Поскольку течение и исход заболевания в значительной степени зависит от состояния иммунологической реактивности организма [9, 95, 117], а параректальные свищи, как и все гнойно-воспалительные заболевания, сопровождаются нарушением иммунного ответа, то одним из адекватных способов комплексного лечения представляется иммунотерапия препаратами системного и локального действия [4, 29, 51, 60].

Таким образом, лечение хронического парапроктита продолжает оставаться актуальной проблемой современной хирургии, поэтому дополнительно к необходимости продолжения совершенствования методов хирургических вмешательств при данном виде хирургической патологии целесообразно искать совершенно новые способы фармакологического воздействия на макро- и микроорганизм и факторы иммунной защиты. Поэтому применение иммуностимуляторов, активирующих защитные силы организма, целесообразно в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе гнойных инфекций в хирургической практике.

В ходе проведённого обследования на базе колопроктологического отделения ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» 82 больных с хроническим парапроктитом были установлены достаточно выраженные изменения иммунного статуса на системном уровне.

У больных с параректальными свищами имели место значительные изменения со стороны 76,0% изученных показателей, характеризующих состояние иммунной системы организма: повышение по сравнению с данными здоровых лиц абсолютного количества лимфоцитов, несущих маркёры $CD3^+CD8^+$, $CD3^-CD16^+56^+$ и $CD3^+HLA-DR^+$, а также относительного содержания клеток с фенотипом $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^-CD16^+56^+$. Вместе с тем, абсолютное число $CD3^+CD19^-$ и $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов было ниже значений группы контроля.

Анализируя уровень провоспалительных цитокинов, необходимо отметить их различную реакцию на развитие патологического процесса: отмечалось увеличение уровня ФНО α , ИЛ-1 β , ИФ- γ , ИЛ-8, ИЛ-10, РАИЛ-1 и снижение – ИЛ-2. Наиболее выраженной она была со стороны ИЛ-8, тогда как на втором месте оказался уровень ИЛ-1 β и ФНО α – на третьем.

Поскольку мишенью действия ФНО α и ИЛ-8 являются по данным литературы гранулоциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, то такое выраженное повышение их концентрации ведёт к активации клеточного звена иммунитета.

Повышенная концентрация ИЛ-1 β у пациентов с параректальными свищами свидетельствует об активности воспаления на системном уровне, т.к. данный цитокин инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов, молекул адгезии, простагландинов, запускает реакции воспалительно-регуляторного каскада, стимулирует синтез коллагена.

Необходимо обратить внимание на то, что, несмотря на повышенную активацию провоспалительного звена иммунитета, у пациентов с хроническим парапроктитом отмечается неадекватная активация противовоспалительного звена, проявляющаяся недостаточным повышением в плазме крови уровня ИЛ-10 и РАИЛ-1. В какой-то степени это может быть следствием повышения в 5,58 раза концентрации ИФ- γ , который наряду с другими цитокинами ингибирует выработку ИЛ-10 в активированных моноцитах. С учётом механизма действия ИЛ-10 можно предположить повышение активности Т-хелперов II типа у данных больных.

Плейотропный цитокин ИЛ-2 запускает иммунный ответ, способствует увеличению экспрессии белков МНС I класса, что улучшает распознаваемость чужеродных антигенов, стимулирует пролиферацию и активацию натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов, обладает выраженной способностью индуцировать активность практически всех клонов цитотоксических клеток, а также активирует моноциты и макрофаги. С другой стороны, он играет ключевую роль в апоптозе CD4⁺-лимфоцитов в ответ на антигенную рестимуляцию.

Однако, в отличие от других исследованных цитокинов, его концентрация не только не увеличилась по сравнению со здоровыми людьми, но и снизилась в 1,8 раза.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленной реакции со стороны цитокинового звена иммунитета у больных с парапроктольными свищами. При этом неодинаковый характер реакции на развитие патологического процесса регистрировался не только среди цитокинов различных групп, но и внутри группы провоспалительных цитокинов. Последнее может быть связано с особенностями биологических характеристик исследованных представителей данной группы цитокинов.

Неадекватная ответная реакция противовоспалительных цитокинов может служить основой для неблагоприятного развития патологического процесса, поскольку дисбаланс в выработке цитокинов способен нарушить существующие в локальной системе взаимосвязи, что в конечном итоге приводит к патологии регенерации.

В группах больных парапроктитом до проведения лечения отмечается увеличение относительно показателей группы контроля концентрации лизоцима, тогда как концентрация иммуноглобулинов А, G и М в сыворотке крови и церуллоплазмине достоверно не отличалась от показателей контрольной группы.

Стандартная терапия больных со свищевыми формами хронического парапроктита привела к коррекции абсолютного количества лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD19^-$ и $CD3^+CD16^+56^+$, относительного содержания $CD3^+CD8^+$, $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов, значений ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 (наиболее выражено ИЛ-1 β), РАИЛ-1 и ИЛ-2. В то же время имевшийся дисбаланс по таким показателям, как абсолютное число лимфоцитов субпопуляций $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+CD8^+$, относительное содержание клеток, несущих маркёры $CD3^+CD16^+56^+$, а также уровень ИЛ-10 и ИНФ- γ ещё более усилился. При этом по-прежнему сохранялся дисбаланс относительного содержания $CD3^+CD19^-$ -, $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов и абсолютного числа $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток. Кроме

того, абсолютное значение субпопуляции лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD4^+$ достоверно превысило значения здоровых лиц.

Таким образом, стандартная схема лечения у пациентов с хроническими параректальными свищами не нормализует, т.е. не восстанавливает до уровня контрольных значений, значения ни одного из изученных показателей иммунного статуса, не оказывает влияния на представительность ФРИС у данной категории пациентов. Использованная схема лечения привела к коррекции 52,6% разбалансированных показателей. В результате процент отличных от группы здоровых лиц показателей в целом не изменился.

Всё это позволяет сделать вывод о том, что использование стандартного лечения у пациентов с хроническим парапроктитом не позволяет существенно снизить количество показателей иммунного статуса со второй и третьей СИР, тем самым диктуя необходимость поиска и апробирования в клинических исследованиях новых и эффективных способов фармакологической иммунореабилитации.

Одним из новых классов иммуностимуляторов являются мурамилпептиды, которые дают относительно мягкий, но хорошо воспроизводимый иммуностимулирующий эффект и действуют на иммунную систему через подробно охарактеризованные рецепторы и сигнальные пути [92, 96].

Мурамилпептиды – короткие гликопептидные фрагменты пептидогликана, которые образуются при обработке пептидогликана лизоцимом. Мурамилпептиды и их синтетические аналоги широко применяются в качестве иммуностимуляторов. Мурамилпептиды распознаются рецепторами NOD1 и NOD2, которые находятся в цитозоле клеток иммунной системы, эпителиальных клеток и ряда других. NOD1 распознает мурамилпептиды грамотрицательных бактерий, содержащие остаток мезодиаминопимелиновой кислоты (мезо-ДАП). NOD2 распознаёт мурамилдипептид и глюкозаминилмурамилдипептид – фрагменты пептидогликана практически всех бактерий, а также мурамилтрипептид с концевым L-лизином, характерный для грамположительных бактерий. Активация NOD1 и NOD2 ведёт к индукции экспрессии медиаторов воспаления, ан-

тимикробных пептидов и других защитных факторов [92]. В качестве нового препарата из данной группы иммуностимуляторов был выбран отечественный препарат – полимурамил (ЗАО Научно-производственная компания «Комбиотех» для ООО «КОРУС ФАРМ», Россия).

В качестве препарата сравнения использовали хорошо изученный также отечественный препарат из группы иммуностимуляторов – азоксимера бромид (сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида; ООО «НПО Петровакс Фарм»; Россия).

Азоксимера бромид активирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитирующих клеток. При оценке последнего параметра с помощью проточной цитометрии и «двойной метки» было установлено, что азоксимера бромид в разы усиливает способность фагоцитов периферической крови нормальных доноров убивать *S. aureus* и это усиление носит дозозависимый характер [90].

В результате исследований установлено, что использование азоксимера бромида у пациентов с хроническим парапроктитом не оказывало влияния в крови на изменённый в абсолютных и относительных значениях уровень представительства $CD3^+CD19^-$ и $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов, относительный уровень $CD3^-CD16^+56^+$ и $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток и абсолютные значения $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов. При этом его применение снижало, но не до уровня нормы в абсолютных значениях представительство $CD3^+CD4^+$ -клеток и значения $CD3^+HLA-DR^+$ и $CD3^-CD16^+56^+$ -лимфоцитов. Назначение дополнительно к стандартной схеме лечения азоксимера бромида нормализовало из изученных показателей клеточного звена иммунитета только относительный уровень $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов.

Что касается гуморальных факторов защиты, то применение азоксимера бромида не оказывало влияния на изменённую концентрацию РАИЛ-1, ФНО α , церулоплазмينا, лактоферрина и антиоксидантной активности, но повышало концентрацию в крови ИЛ-1 β , ИФ- γ , ИЛ-8 и ИЛ-10. При этом использование

препарата дополнительно к стандартной схеме лечения корригировало содержание лизоцима и повышало до уровня контрольной группы концентрацию в крови ИЛ-2.

Использование полимурамила у пациентов с хроническим парапроктитом оказалось более эффективным, т.к. существенно снижало, ниже уровня контрольной группы, представительность $CD3^+CD16^+56^+$ -клеток, повышало представительность $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов.

Кроме того, назначение дополнительно к стандартной схеме лечения полимурамила нормализовало из изученных показателей клеточного звена иммунитета относительный и абсолютный уровень $CD3^+HLA-DR^+$ -, $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов, относительный уровень $CD3^+CD19^+$ -, $CD3^+CD8^+$ - и $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов.

Использование иммуномодулятора у больных хроническим парапроктитом снижало, но не до уровня нормы, концентрацию в крови ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, РАИЛ-1 и лизоцима, не оказывая при этом влияния на содержание изученных классов иммуноглобулинов. Наряду с этим отмечалась нормализация уровня ИЛ- 1β , ИФ- γ и ФНО α .

Оценка эффективности использованных схем лечения у пациентов с хроническим парапроктитом по сумме показателей, отличных от уровня нормы позволяет сделать заключение о большей эффективности применения полимурамила. Так, назначение дополнительно к стандартной схеме лечения азоксимера бромида позволило нормализовать 10,5% и корригировать 21,1% изменённых показателей. Вследствие этого, после проведённого лечения с использованием иммуномодулятора процент показателей, отличных от уровня нормы, снизился до 72,0%. Назначение дополнительно к стандартной схеме лечения полимурамила позволило нормализовать 52,6% изменённых показателей и корригировать 21,1% показателей, в результате чего отличными от уровня нормы оставались лишь 36,0% изученных показателей.

При анализе степени иммунных расстройств у пациентов с хроническим парапроктитом установлено, что если до лечения у больных показателей с пер-

вой СИР было 2, со второй – 5, с третьей – 8, т.е. 13 показателей требовали дополнительной фармакологической коррекции, то на фоне проведённой стандартной схемы лечения пациентов с хроническим парапроктитом первую СИР имел 1 показатель, вторую – 4 показателя и третью – 8 показателей. Применение стандартной схемы лечения в сочетании с азоксимера бромидом позволило снизить количество показателей требующей коррекции до 7 (1 – со второй СИР, 6 – с третьей СИР), а назначение стандартной схемы лечения в сочетании с полимурамилом позволило снизить количество показателей, требующих коррекции, до 5 (3 – со второй СИР, 2 – с третьей СИР).

Полученные результаты свидетельствуют о большей иммунологической эффективности полимурамила по сравнению с азоксимера бромидом у пациентов с хроническим парапроктитом в коррекции иммунных показателей у данной категории больных.

При анализе матрицы множественной корреляции Спирмена между показателями клеточного звена иммунитета, цитокинов, иммуноглобулинов и антиоксидантной активности у больных с хроническим парапроктитом на фоне лечения были выявлены достоверные корреляционные связи между представительностью $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов и уровнем IgA и церулоплазмينا (–0,70 и 0,66, соответственно), $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток и концентрацией IgG и церулоплазмينا (–0,66 и 0,83), концентрацией IgG и уровнем $CD3-CD16^+56^+$ -лимфоцитов и ИЛ-1 β (0,64 и 0,74) (табл. 24). При этом необходимо заметить, что уровень иммуноглобулинов и церулоплазмينا у пациентов с хроническим парапроктитом в совокупности по группам не отличался от значений контрольной группы, тогда как концентрация ИЛ-1 β и представительность $CD3^+CD16^+56^+$ -, $CD3^+HLA-DR$ - и $CD3-CD16^+56^+$ -клеток достоверно разнились у пациентов с хроническим парапроктитом и контрольной группой.

Для выявления независимых факторов в поддержании иммунного гомеостаза в исследуемых группах больных хроническим парапроктитом был проведён факторный анализ. При хроническом парапроктите у больных данной категории выделяются два примерно равных по значимости фактора (табл. 27).

Таблица 27 – Факторные нагрузки у больных параректальными свищами

Показатели	Фактор 1	Фактор 2
IgA	0,19	0,23
IgM	0,07	0,06
IgG	-0,37	0,28
ЦП	-0,19	-0,54
ЛФ	0,00	0,25
Лизоцим	0,21	0,15
АОА	-0,08	0,02
CD3 ⁺ CD19 ⁻	0,43	<u>-0,70</u>
CD3 ⁺ CD4 ⁺	0,46	-0,53
CD3 ⁺ CD8 ⁺	0,00	-0,56
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺	-0,12	<u>-0,72</u>
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	0,30	<u>-0,77</u>
CD3 ⁻ CD16 ⁺ 56 ⁺	0,06	-0,14
ИЛ-1β	<u>-0,72</u>	-0,15
ИФ - γ	-0,36	-0,37
ИЛ-2	-0,54	0,08
ИЛ-8	-0,61	-0,01
ИЛ-10	<u>-0,76</u>	-0,29
РАИЛ 1	<u>-0,79</u>	-0,04
ФНО α	-0,46	-0,41
Общ. дисп.	3,49	3,15
Доля общ.,%	0,17	0,16

Наиболее значимыми показателями являются CD3⁺CD19⁻-, CD3⁺CD16⁺56⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоциты (фактор 2) и концентрация ИЛ-1β, ИЛ-10 и РАИЛ-1 (фактор 1). Именно они могут использоваться для оценки выраженности сдвигов в иммунном гомеостазе в условиях хронического парапроктита.

Результаты проведенного корреляционного и факторного анализов позволяют сделать вывод о том, что с целью объективной оценки выраженности иммунных нарушений у больных с параректальными свищами достаточно будет определять в крови представительность CD3⁺CD16⁺56⁺-, CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов и концентрацию ИЛ-1β.

Иммунокорригирующая эффективность иммуномодуляторов азоксимера бромид и полимурамила в комплексном лечении пациентов с параректальными свищами коррелирует с их клинической эффективностью.

Сравнение этапности заживления операционной раны показало, что наличие воспалительных изменений в ране (гиперемия, отёк) на 10 сутки регистрировалось при применении азоксимера бромида у достоверно меньшего числа больных по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. В результате этого очищение раны с формированием грануляционной ткани на 10 сутки и полное заживление послеоперационной раны (на 30 сутки) отмечено у большего числа пациентов. Это привело к сокращению времени пребывания больных в стационаре с 14,8 до 13,5 койко/дней.

Влияние азоксимера бромида не оказывало существенного влияния на клинические проявления патологического процесса по сравнению со стандартным лечением, тогда как использование в составе комплексной терапии полимурамила ускоряло регрессию воспалительных изменений в области оперативного вмешательства, очищение раны, формирование грануляционной ткани, сроки появления краевой эпителизации и полного заживления операционной раны.

Наличие воспалительных изменений в операционной ране (гиперемия, отёк) на 5 и 10 сутки терапии отмечало наименьшее число больных, которые получали полимурамил. Как следствие очищение ран с формированием грануляционной ткани на 10 сутки, уменьшение размеров раны, развитие краевой эпителизации к 10 суткам и полное заживление послеоперационной раны на 30 сутки отмечено у большего числа пациентов, получавших комплексную терапию с полимурамилом.

В результате проведённой стандартной терапии сроки нахождения больных в стационаре до выписки их с заключением «выздоровление» составили 14,8 койко/дня, тогда как после назначения азоксимера бромида – 13,5 койко/дней, а после применения полимурамила – 12,2 койко/дня.

Таким образом, наибольший клинико-иммунологический эффект отмечается при использовании у больных с хроническим парапроктитом комплексной терапии с использованием полимурамила.

ВЫВОДЫ

1. У больных с параректальными свищами в крови увеличены абсолютное количество лимфоцитов с маркёрами $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+HLA-DR^+$, относительное содержание клеток с фенотипом $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^+CD16^+56^+$ и $CD3^+CD16^+56^+$, концентрация ИЛ-1 β , ИФ- γ , ИЛ-8, ИЛ-10, РАИЛ-1, ФНО α и лизоцима; снижена представительность $CD3^+CD19^-$ - и $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов и концентрация ИЛ-2.

2. Применение стандартной схемы лечения у пациентов с параректальными свищами позволило корректировать, но не до уровня нормы абсолютное количество лимфоцитов с маркёрами $CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD16^+56^+$, относительное содержание $CD3^+CD8^+$ -, $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов, концентрацию ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, РАИЛ-1 и ИЛ-2.

3. Назначение пациентам с параректальными свищами азоксимера бромида в комплексе со стандартной схемой лечения позволило нормализовать относительный уровень $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов и концентрацию ИЛ-2, корректировать абсолютные значения $CD3^+CD4^+$ -, $CD3^+HLA-DR^+$ -, $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов и содержание лизоцима.

4. Использование в дополнение к стандартной схеме лечения пациентов с параректальными свищами полимурамила нормализует относительный и абсолютный уровень $CD3^+HLA-DR^+$ -, $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов, относительный уровень $CD3^+CD19^-$ -, $CD3^+CD8^+$ - и $CD3^+CD16^+56^+$ -лимфоцитов, концентрацию ИЛ-1 β , ИФ- γ и ФНО α . Содержание ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, РАИЛ-1 и лизоцима корректируется.

5. Иммунокорректирующая эффективность иммуномодуляторов азоксимера бромида и полимурамила в комплексном лечении пациентов с параректальными свищами коррелирует с их клинической эффективностью.

6. Представительность $CD3^+CD16^+56^+$ -, $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток и концентрация ИЛ- 1β в плазме крови у пациентов с параректальными свищами являются объективными показателями для оценки степени тяжести иммунных нарушений у данной категории пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью объективной оценки выраженности иммунологических нарушений у больных с параректальными свищами целесообразно определять в крови представительность $CD3^+CD16^+56^-$, $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов и концентрацию ИЛ-1 β .

2. С целью снижения выраженности иммунных нарушений, частоты рецидивов и улучшения качества жизни пациентов с параректальными свищами возможно использование полимурамила в дозе 200 мкг внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней.

3. Информацию об иммунокорригирующих эффектах азоксимера бромида и полимурамила при лечении пациентов с параректальными свищами целесообразно включать в учебный процесс медицинских факультетов и медицинских вузов.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АОА – антиоксидантная активность;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ИЛ-10 – интерлейкин 10;

ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β ;

ИЛ-2 – интерлейкин 2;

ИЛ-8 – интерлейкин 8;

ИФ- γ – интерферон гамма;

МДП – мурамил дипептид;

РАИЛ-1 – рецепторный антагонист ИЛ-1;

СИР – степень иммунных расстройств;

ФНО α – фактор некроза опухолей альфа;

ФРИС – формула расстройств иммунной системы;

ЦП – церуллоплазмин;

IgA – иммуноглобулин класса А;

IgG – иммуноглобулин класса G;

IgM – иммуноглобулин класса M.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абуладзе, Т.В. Аутооттрансплантаты и эксплантаты в хирургии хронического парапроктита: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. – Тбилиси, 1992, 43 с.
2. Азолов, В.В. Российская ожоговая служба на современном этапе – проблемы и возможности их решения / В.В. Азолов, В.А. Жегалов, С.П. Перетягин. // Мат.-лы VII Всеросс: науч.-практ. конф. по проблеме термических поражений. – Челябинск, 1999. – С. 3-6.
3. Айсаев, А.Ю. Хирургическая тактика при трансфинктерных и экстрафинктерных свищах прямой кишки : дис. ... канд. мед. наук. – Бишкек, 2010. – 99 с.
4. Акимова, В.Н. Особенности гуморального иммунитета при острых воспалительных процессах брюшной полости / В.Н. Акимова // Universum: химия и биология. – 2015. – № 7 (15). – https://elibrary.ru/download/elibrary_23692638_26877419.pdf
5. Актуальные задачи клинической иммунологии и иммунокоррекции – коррекция нарушений иммунитета в клинике и эксперименте / Ю.М. Лопухин [и др.] – М., 1985. – С. 6-12.
6. Александров, В.Н. Функции иммунной системы в остром периоде травматической болезни: Автореф. дис: ... д-ра мед. наук. – Л., 1989. – 30 с.
7. Аминев, А.М. Руководство по проктологии / А.М. Аминев. – М., 1973. – Т. 3. – С. 63-345.
8. Беклемишев, Н.Д. Иммунопатология и иммунорегуляция / Н.Д. Беклемишев. – М. : Медицина, 1986. – 256 с.
9. Белобородова, Н.В. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса / Н.В. Белобородова, Е.Н. Бачинская // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 1. – С. 59-66.
10. Белоцкий, С.М: Иммунология хирургических инфекций (научный обзор) / С.М. Белоцкий. – М., 1980. – 104 с.
11. Белоцкий, С.М. Эффект хирургии на фагоцитарную систему больных / С.М. Белоцкий. // Хирургия. – 1985. – № 2. – С. 92-94.

12. Белохвостикова, Ю.С. Иммунокоррекция хронических форм раневой инфекции / Ю.С. Белохвостикова, С.Н. Леонова, Ю.С. Винник // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2-3. – С. 429-430.

13. Белохвостикова, Ю.С. Цитокинотерапия в лечении гнойной хирургической инфекции / Ю.С. Белохвостикова // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 173.

14. Биорегулирующая терапия хронического парапроктита / И.Д. Лиханов [и др.] // Сибирский медицинский журнал – 2008. – № 2. – С. 15-19.

15. Бледнов, А.В. Особенности иммунного статуса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями / А.В. Бледнов // Новости хирургии. – 2005. – Т. 13, № 1-4. – С. 37-45.

16. Бондарев, Б.К. Изменения цитокинового статуса больных, оперированных в условиях общей и сочетанной анестезии / Б.К. Бондарев, В.Х. Тимербаев, Н.Н. Лебедев // Новости анестезиол. и реаниматол. – 2009. – № 1. – С. 99.

17. Булгакова, А.И. Совершенствование местной терапии хронического генерализованного пародонтита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 22 с.

18. Бунатян, К.А. Применение галавита у больных с послеоперационными гнойно-воспалительными осложнениями / К.А. Бунатян, Л.И. Винницкий, Е.В. Инвиева // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3-5. – С. 443-444.

19. Бунатян, К.А. Проблема нарушений иммунной регуляции в хирургической клинике (диагностика и лечение) / К.А. Бунатян, Е.В. Инвиева, Л.И. Винницкий // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 143-145.

20. Винник, Ю.С. Современные методы лечения гнойных ран / Ю.С. Винник, Н.М. Маркелова, В.С. Тюрюмин // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 1. – С. 18-24.

21. Винницкий, Л.И. Актуальная проблема современной хирургии - коррекция иммунных нарушений у хирургических больных / Л.И. Винницкий,

К.А. Бунатян, Е.В. Инвиева // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 203-204.

22. Винницкий, Л.И. Иммунологические проблемы в хирургической практике / Л.И. Винницкий, К.А. Бунатян // Иммунологический мониторинг патологических состояний и иммунореабилитация: Тез. докл. Всеросс. конф. – М., 1995. – С. 143-144.

23. Воллис, Е.А. Хирургическое лечение прямокишечных свищей с использованием фибринового клея : дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2012. – 115 с.

24. Воробей, А.В. Высокие свищи прямой кишки: применение новых методов лечения / А.В. Воробей, Т.Я. Хулуп, В.А. Ильин // Актуальные вопросы колопроктологии: Тезисы первого съезда колопроктологов России с междун. участием. – Самара, 2003. – С. 41-42.

25. Воробьев, Г.И. Выбор метода хирургического лечения больных со сложными формами острого рецидивирующего парапроктита / Г.И. Воробьев, А.М. Коплатадзе, Э.Э. Болквадзе // Актуальные вопросы колопроктологии: Тезисы первого съезда колопроктологов России с междун.участием. – Самара, 2003. – С. 43.

26. Воробьев, Г.И. Основы колопроктологии / Г.И. Воробьев. – М., 2006. – С. 135-152.

27. Гаврилова, Т.В. Иммуномодулирующее действие миелопида при его включении в комплексную терапию пациентов с проникающим ранением глаза / Т.В. Гаврилова, В.В. Чуприна, Е.В. Давыдова // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 2-3. – С. 239-242.

28. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. – М., Практика, 1998. – 459 с.

29. Глухов, А.А. Применение озонотерапии в комплексе лечения хирургической: инфекции / А.А. Глухов, Ю.А. Пархисенко // Мат-лы науч.-практич. конф. хирургов. – Пятигорск, 2001. – С. 110-111.

30. Гординская, Н.А. Влияние полиоксидония на течение генерализованной инфекции при ожогах / Н.А. Гординская, С.И. Пылаева // Иммунология. – 1999. – № 2. – С. 60-62.
31. Градова, Н.Б. Лабораторный практикум по общей микробиологии / Н.Б. Градова. – М.: ДеЛи принт, 2004. – 144 с.
32. Гришин, К.Н. Способ хирургического лечения сложных параректальных свищей / К.Н. Гришин, В.И. Есин, Р.Ф. Силищев // Проблемы колопроктологии. – 1998. – Вып. 16. – С. 40.
33. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
34. Долгушин, И.И. Иммунология травмы / И.И. Долгушин, Л.Я. Эберт, Р.И. Лившиц. – Свердловск, 1989. – 188 с.
35. Дробков, Л.З. Особенности ранних иммунологических сдвигов у больных перитонитом / Л.З. Дробков, Н.В. Назаров // Клиническая хирургия. – 1985. – № 1. – С. 17-18.
36. Дульцев, Ю.В. Парапроктит / Ю.В. Дульцев, К.Н. Саламов. – М. : Медицина, 1981. – 208 с.
37. Епифанова, Н.Ю. Результаты лечения длительно незаживающих послеоперационных ран у больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей под влиянием иммуномодулирующей терапии / Н.Ю. Епифанова, В.Л. Голубева // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 22 (117), вып. 16/1. – С. 63-70.
38. Ермакова, Н.Г. Иммунологические и иммуноморфологические аспекты при хронических воспалительных заболеваниях / Н.Г. Ермакова, В.С. Пауков, Б.Б. Салтыков // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 215.
39. Ефимов, Б.А. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища / Б.А. Ефимов,

Л.И. Кафарская, В.М. Коршунов // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 4. – С. 72-78.

40. Завада, Н.В. Хирургический сепсис: Учеб. пособие для мед. вузов / Н.В. Завада, Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев. – Минск : Новое знание, 2003. – 236 с.

41. Зависимость исходного уровня показателей иммунитета и неспецифической резистентности от типа вегетативного регулирования / Т.И. Коляда [и др.] // Взаимодействие нервной и иммунной систем: Тез.докл. Всесоюзн. симпоз. – Оренбург, 1990. – С. 135.

42. Земсков, А.М. Дополнительные аспекты оценки иммунного статуса / А.М. Земсков, В.М. Земсков // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1994. – № 5. – С. 91-98.

43. Земсков, А.М. Методы оценки эффективности иммунокоррекции / А.М. Земсков, В.М. Земсков, С.Д. Полякова // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1997. – № 1. – С. 52.

44. Игнатъев, В.Ф. Оценка течения послеоперационного периода после хирургических вмешательств с применением CO₂ лазера у больных с хроническим парапроктитом и геморроем: Автореф.... дис. канд. мед. наук. – М., 1988. – 23 с.

45. Иммунитет и цитокиновый статус после операций на толстой кишке / А.Г. Волошин, В.В. Никода, К.А. Бунатян [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. – 2011. – № 2. – С. 38-42.

46. Иммунный статус больных с посттравматическими гнойными осложнениями на фоне лечения бактериофагами / М.В. Циклаури [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 5. – С. 663-664.

47. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / Под ред. И.Д. Столярова. – СПб. : СОТИС, 1999. – 176 с.

48. Кабанова, С.А. Изучение иммунного статуса при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области / С.А. Кабанова // Новости хирургии. – 2005. – Т. 13, № 1-4. – С. 28-32.

49. Кадагидзе, З.Г. Современные подходы к иммунотерапии опухолей / З.Г. Кадагидзе // International Journal on Immunorehabilitation. – 1998. – № 10. – Р. 54-65.
50. Каламкрян, А.А. Хроническая стафилококковая инфекция кожи / А.А. Каламкрян, А.М. Бухарович. – Киев, 1990. – 131 с.
51. Караулов, А.В. Клиническая иммунология и аллергология / А.В. Караулов. – М., 2002. – 656 с.
52. Климкин, А.С. К вопросу о применении полиоксидония как корректора нарушений иммунного статуса у больных хроническим сальпингоофоритом / А.С. Климкин // Вестник РГМУ. – 2015. – № 2. – С. 10.
53. Клинические рекомендации. Колопроктология / Под ред. Ю.А. Шелыгина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 528 с.
54. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных хроническим парапроктитом (свищ заднего прохода, свищ прямой кишки). – М., 2013. – 20 с.
55. Козлов, Ю.А. Полиоксидоний в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний / Ю.А. Козлов // Terra medica nova. – 2005. – № 1. – С. 2-5.
56. Кокоулина, Ж.Н. Профилактика и интенсивная терапия вторичного иммунодефицита и гнойно-септических осложнений у ожоговых больных: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1998. – 22 с.
57. Комиссинская, Л.С. Система комплемента в условиях различных методов многокомпонентной общей анестезии у больных желчнокаменной болезнью в периоперационном периоде / Л.С. Комиссинская, А.И. Конопля, С.А. Сумин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 4. – С. 56-60.
58. Комушенко, А.В. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении больных остеомиелитом / А.В. Комушенко, А.Н. Косинец // Новости хирургии. – 2005. – Т. 13, № 1-4. – С. 33-36.
59. Корженевский, А.А. Клинико-иммунологические критерии оценки

эффективности применения иммуномодуляторов в комплексной терапии гнойно-септических заболеваний : дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 225 с.

60. Кошелев, П.И. Лечение гнойных ран с применением анолита и католита / П.И. Кошелев, К.М. Резников; А.А. Гридин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 54-56.

61. Костарев, И.В. Лечение свищей прямой кишки перемещенным лоскутом: устаревший подход или современный метод (систематический обзор литературы) / И.В. Костарев, Ю.А. Шелыгин, А.Ю. Титов // Колопроктология. – 2016. – № 1. – С. 6-15.

62. Крайнюков, П.Е. Эффективность использования иммуномодулирующей терапии при гнойных заболеваниях кисти / П.Е. Крайнюков, С.А. Матвеев // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 2. – С. 76-79.

63. Кривопалов, А.А. Роль современных иммуномодуляторов в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха / А.А. Кривопалов, К.Ю. Щербань // Медицинский совет. – 2017. – № 16. – С. 68-72.

64. Кузин, М.И. Хирургические болезни / М.И. Кузин. – М. : Медицина, 1986. – 704 с.

65. Кузник, Б.И. Пептидные биорегуляторы / Б.И. Кузник, В.Х. Хавинсон, В.Г. Морозов. – М. : Вузовская книга, 2004. – 402 с.

66. Лечебная гимнастика в комплексном лечении больных сложными формами хронического парапроктита / Б.Н. Жуков [и др.] // Актуальные вопросы колопроктологии. – Уфа, 2007. – С. 40-45.

67. Мансуров, Ю.В. Хирургическое лечение хронического парапроктита с рецидивными экстрасфинктерными свищами прямой кишки / Ю.В. Мансуров, В.И. Помазкин, Д.П. Соловьев // Актуальные вопросы колопроктологии. – Уфа, 2007. – С. 71-72.

68. Манько, Б.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы / Б.М. Манько, Р.В. Петров, Р.М. Хаитов // Иммунология. – 2002. – № 3. – С. 132-138.

69. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. – Новосибирск: Наука, 1983. – 254 с.

70. Медведев, Ю.А. Основы иммунных и иммунонаправленных методов терапии и профилактики / Ю.А. Медведев, М.М. Алсынбаев. – Уфа: РИО ГУЛ «Иммунопрепарат», 2000. – 82 с.

71. Мудров, Н.М. Дифференцированный подход к хирургическому лечению свищей прямой кишки: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Ставрополь, 1998. – 25 с.

72. Мустафаев, Д.М. Иммуномодулирующая терапия в ЛОР-практике / Д.М. Мустафаев, В.И. Егоров // Медицинский совет. – 2016. – № 18. – С. 94-100.

73. Назаров, Л.У. Наш опыт лечения острого и хронического парапроктита / Л.У. Назаров, Э.П. Акопян, Г.Э. Эксюзян // Актуальные проблемы колопроктологии: Мат-лы конф.: Нижний Новгород, 1999. – С. 110-113.

74. Нарушения функциональной активности фагоцитирующих клеток периферической крови у больных послеоперационными гнойно-септическими и инфекционными осложнениями / А.А. Бутаков [и др.] // Актуал. пробл. клинич. иммунол.: Тез. докл. – Сочи, 1994. – С. 108.

75. Нестерова, И.В. Комбинированная иммуномодулирующая терапия у больных с гнойно-септическими осложнениями в хирургической гастроэнтерологии / И.В. Нестерова, С.Г. Петренко // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 174.

76. Нестерова, И.В. Стратегия и тактика иммунотерапии вторичных иммунодефицитных состояний с инфекционным синдромом / И.В. Нестерова // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 139-140.

77. Новикова, И.А. Современные аспекты иммунодиагностики и иммунотерапии в гнойной хирургии / И.А. Новикова, В.П. Булавкин. – Витебск, ВГМУ, 2001. – 140 с.

78. Новые возможности в лечении гнойных ран / А.А. Лебедь [и др.] // Бюллетень ВСНЦ РАМН. – 2011. – № 4 (80). Приложение. – С. 63-64.

79. Опыт лечения экстрасфинктерных прямокишечных свищей /

В.И. Шаламов [и др.] // Вестн. неотлож. и восстановит. медицины. – 2012. – № 13 (4). – С. 531-532.

80. Особенности послеоперационной реакции иммунной системы у больных, оперированных на прямой кишке под эпидуральной анестезией / В.А. Астахов [и др.] // Новости анестезиол. и реаниматол. – 2009. – № 1. – С. 95-96.

81. Останин, А.А. Эффективность цитокинотерапии Ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций. Пособие для врачей / А.А. Останин, Е.Р. Черных. – СПб. : Изд-во СПб ун-та, 2002. – 28 с.

82. Отечественный иммуномодулятор нового поколения ликопид в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической практике / Л.И. Винницкий [и др.] // Вестник РАМН. – 1997. – № 11. – С. 46-48.

83. Патютко, М.Ю. Клинико-иммунологическая оценка применения нового иммуномодулятора полиоксидоний в комплексной терапии гнойно-септических осложнений у хирургических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 28 с.

84. Первый опыт использования видеоассистированного лечения свищей прямой кишки / А.Г. Косаченко [и др.] // Колопроктология. – 2012. – № 3 (41). – С. 37-43.

85. Першняк, Ж.В. Действие препаратов внутривенного иммуноглобулина на показатели неспецифической резистентности иммунной системы / Ж.В. Першняк, С.М. Космачева, М.П. Потапнев // Иммунология. – 2006. – № 5. – С. 270-274.

86. Петров, Р.В. Искусственные антигены и вакцины / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов. – М. : Медицина, 1988. – 256 с.

87. Пинегин, Б.В. Иммунодиагностика и иммунотерапия хирургических инфекций / Б.В. Пинегин, Т.М. Андропова, Т.И. Юдина // International Journal on Immunorehabilitation. – 1998. – № 10. – Р. 86-99.

88. Пинегин, Б.В. Современные представления о стимуляции антиинфек-

ционного иммунитета с помощью иммуномодулирующих препаратов / Б.В. Пинегин // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 12. – С. 3-8.

89. Полимерный фрагмент пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий, способ его получения и его применение в качестве иммуностимулятора [Текст] : пат. RU 2412197 РФ : МПК С 07К 4/04 / заявители Львов В.Л., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М., патентообладатель Попилюк С.Ф. – 2006124330/10 ; заявл. 06.07.2006 ; опубл. 20.02.2011, Бюл. № 5. – 2 с.

90. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение / Р.В. Петров [и др.] // Медицинская иммунология. – 2000. – № 3. – С. 271-278.

91. Приказ от 19 июня 2003 г. № 266 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации».

92. Применение ингибиторного анализа для изучения механизмов действия мурамилпептидного иммуномодулятора «Полимурамил» / М.В. Пащенко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 21-28.

93. Принципы иммунотерапии при патологии детского возраста / Е.Н. Долгина [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 194-195.

94. Принципы комплексной иммунореабилитации больных с вторичными иммунодефицитными состояниями / В.А. Черешнев [и др.] // International Journal on Immunorehabilitation. – 1997. – № 4. – Р. 5.

95. Причины дисрегуляции иммунного ответа при туберкулезе легких: роль нарушений исходного состояния иммунологической реактивности организма / И.Е. Есимова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 4. – С. 93-98.

96. Результаты II/III фазы клинических испытаний иммуномодулятора полимурамил при гнойной хирургической инфекции / М.В. Пащенко [и др.] // Иммунология. – 2012. – Т. 33, № 4. – С. 199-203.

97. Результаты хирургического лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки путем низведения полнослойного сегмента стенки прямой кишки в

анальный канал / А.М. Кузьминов [и др.] // Колопроктология. – 2004. – № 4 (10). – С. 8-13.

98. Ривкин, В.Л. Руководство по колопроктологии / В.Л. Ривкин, А.С. Бронштейн, С.Н. Файн. – М. : Изд-во «Медпрактика», 2001. – 300 с.

99. Сачек, М.Г. Иммунологические аспекты хирургической инфекции / М.Г. Сачек, А.Н. Косинец, Г.П. Адаменко. – Витебск, 1994. – 140 с.

100. Свищи прямой кишки (хронический парапроктит) / А.М. Кузьминов [и др.] // Consilium Medicum. Хирургия. (Прил.). – 2007. – № 2. – С. 47-50.

101. Свищи прямой кишки. Особенности диагностики и лечения / О.В. Попков [и др.] // Военная медицина. – 2014. – Т. 33, № 4. – С. 60-63.

102. Симбирцев, А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов / С.А. Симбирцев // Иммунология. – 2004. – № 4. – С. 247-251.

103. Синдром вторичной иммунной недостаточности (протоколы диагностики и лечения) / Н.И. Ильина [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 8-9.

104. Сироткина, Е.И. Характеристика некоторых показателей гуморального иммунитета и оксидантного статуса больных с хроническими гнойно-воспалительными инфекциями кожи, проживающих в регионе с аномальным геомагнитным полем / Е.И. Сироткина, П.В. Калущий // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 16 (111), вып. 15. – С. 131-134.

105. Слесаренко, С.С. Результаты хирургического лечения острого парапроктита / С.С. Слесаренко, В.Э. Федоров // Актуальные проблемы колопроктологии. – М., 2005. – С. 125-126.

106. Солдатов, А.А. Оптимизация хирургического лечения больных хроническим рецидивирующим парапроктитом : дис. ... канд. мед. наук. - Ульяновск, 2013. – 98 с.

107. Соловьев, Г.М. Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических осложнений в кардиохирургии / Г.М. Соловьев, И.В. Петрова, С.В. Ковалев. – М. : Медицина, 1987. – 159 с.

108. Соловьева, Г.А. Обоснование способа малоинвазивного лечения сложных параректальных свищей : дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2017. – 158 с.

109. Способ пластической операции при экстрасфинктерных свищах прямой кишки / А.М. Муравьев [и др.] // Колопроктология. – 2012. – № 3. – С. 11-14.

110. Справочник по колопроктологии [Текст] / Под ред. Ю.А. Шелыгина, Л.А. Благодарного. – Н. Новгород: ЛитТерра, 2012. – 596 с.

111. Стагниева, И.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом / И.В. Стагниева, А.С. Симбирцев // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 423-430.

112. Ступин, В.А. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике / В.А. Ступин, И.Е. Гридчик, А.Л. Коваленко. – М. : Тактик-Студио, 2005. – С. 56.

113. Стручков, В.И. Иммунология в профилактике и лечении гнойных хирургических заболеваний / В.И. Стручков, Л.М. Недвецкая, К.Н. Прозоровская. – М. : Медицина, 1978. – 269 с.

114. Тевс, Д.С. Нарушения иммунного и цитокинового статуса у больных хроническим остеомиелитом костей стопы / Д.С. Тевс, П.В. Калущкий, В.А. Лазаренко // Казанский медицинский журнал // 2013. – Т. 94, № 4. – С. 460-463.

115. Тупчиев, К.Б. Клинико-иммунологические параллели при остеомиелите и иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении больных: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987. – 27 с.

116. Турутин, А.Д. Хирургическое лечение свищей прямой кишки / А.Д. Турутин // Актуальные вопросы колопроктологии. – Уфа, 2007. – С. 111-113.

117. Улащик, В.С. Низкочастотный ультразвук: действие на организм, лечебное применение и перспективы исследования / В.С. Улащик // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2000. – № 6. – С. 3-8.

118. Улучшение результатов лечения сложных параректальных свищей / А.Ф. Гумматов [и др.] // Проблемы колопроктологии: Сборник статей / Под редакцией академика РАМН, проф. Г.И. Воробьева, проф. И.Л. Халифа. – М., 2000. – С. 87-90.
119. Федоров, В.Д. Избранный курс лекций по гнойной хирургии / В.Д. Федоров, А.М. Светухин. – М., 2005. – 365 с.
120. Федоров, В.Д. Клиническая оперативная колопроктология: Рук. для врачей / В.Д. Федоров, Г.И. Воробьев, В.Л. Ривкин. – М., 1994. – 450 с.
121. Федоров, В.Д. Проктология / В.Д. Федоров, Ю.В. Дульцев. – М., 1984. – С. 136-154, 299-307.
122. Хаитов, Р.М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 14-17.
123. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196-203.
124. Хаитов, Р.М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Биопрепараты. – 2001. – № 12. – С. 2-4.
125. Хаитов, Р.М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 4-7.
126. Хирургические аспекты лечения хронического парапроктита / Б.Н. Жуков [и др.] // Колопроктология. – 2004. – № 4 (10). – С. 3-7.
127. Халилов, М.А. Вопросы оптимизации местного лечения гнойных ран / М.А. Халилов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 3. – С. 31-37.
128. Халилов, М.А. Использование топической иммунокоррекции в лечении гнойных ран / М.А. Халилов // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 4. – С. 165-168.
129. Характеристика иммунных и оксидантных нарушений у больных с распространенным фибринозно-гнойным перитонитом / Ю.Ю. Блинков [и др.]

// Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 1. – С. 66-72.

130. Цитокин-зависимые механизмы Т-клеточных дисфункций при хирургическом сепсисе / Е.Р. Черных [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 45-53.

131. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса / Е.Р. Черных [и др.] // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 415-429.

132. Цитологическое исследование слизистой оболочки у пациентов с хроническими гнойными риносинуситами различной этиологии / К.И. Нестерова [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 2 (53). – С. 30-33.

133. Чарышкин, А.Л. Сравнительная оценка хирургического лечения больных с хроническим парапроктитом / А.Л. Чарышкин, А.А. Солдатов, И.Н. Дементьев // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – С. 8.

134. Черкасов, Д.М. Обоснование тактики хирургического лечения экстрафинктерных свищей прямой кишки (клинико-экспериментальное исследование) : дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2009. – 164 с.

135. Чернов, А.А. Оптимизация комплексного лечения больных со сложными формами хронического парапроктита : дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2008. – 181 с.

136. Чернов, А.А. Оптимизация хирургического лечения больных со сложными экстра и чрезсфинктерными параректальными свищами / А.А. Чернов, Б.Н. Жуков, В.Р. Исаев // Казанский мед. журнал. – 2007. – № 6. – С. 604-605.

137. Чубарова, Е.Е. Сравнительная оценка результатов хирургического лечения сложных форм хронического парапроктита : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 63 с.

138. Шешаберидзе, М.С. Оперативное лечение сложных экстрафинк-

терных и трансфинктерных свищей прямой кишки / М.С. Шешаберидзе // Хирургия. – 2001. – № 10. – С. 43-46.

139. Шмагель, К.В. Местный иммунитет гнойных ран / К.В. Шмагель, Н.А. Зубарева, А.В. Ренжин // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4-5. – С. 393-398.

140. Эктов, В.Н. Возможности улучшения результатов хирургического лечения прямокишечных свищей с использованием фибринового клея / В.Н. Эктов, Р.В. Попов, Е.А. Воллис // Колопроктология. – 2013. – № 2 (44). – С. 44-49.

141. Эктов, В.Н. Современные подходы к выбору хирургической тактики в лечении больных прямокишечными свищами (обзор литературы) / В.Н. Эктов, Р.В. Попов, Е.А. Воллис // Колопроктология. – 2014. – № 3 (49). – С. 62-70.

142. Эндотоксины, антиэндотоксиновый иммунитет и эндотелиальная реактивность у пациентов с гнойной хирургической инфекцией / Ю.А. Ахмадуллина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 9. – С. 517.

143. Эффективность иммунокоррекции при вторичных иммунодефицитных состояниях / А.В. Чернышова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 221-222.

144. Эффективность рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексном лечении хронического остеомиелита / Г.М. Курманова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, №3-5. – С. 453-454.

145. Дем'янчук, Н.Р. Изменения гуморального иммунитета у больных с воспалительными процессами в молочной железе / Н.Р. Дем'янчук, Б.М. Білявська, Л.Є. Лаповець // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 1, т. 2 (99). – С. 94-95.

146. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas / D.A. Schwartz [et al.] // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – P. 1064-1072.

147. Anal fistula surgery: factors associated with recurrence and incontinence / J. Garcia-Aguilar [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* – 1996. – Vol. 39. – P. 723-729.

148. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union / C. Zanotti [et al.] // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2007. – № 22. – P. 1459-1462.

149. A novel model of acellular dermal matrix plug for anal fistula treatment. Report of a case and surgical consideration based on first utility in Poland / A. Bobkiewicz [et al.] // *Pol. Przegl. Chir.* – 2017. – Vol. 89 (4). – P. 52-55.

150. Antibiotic therapy for prevention of fistula in-ano after incision and drainage of simple perianal abscess: A randomized single blind clinical trial / L. Ghahramani [et al.] // *Surgery.* – 2017. – Vol. 162 (5). – P. 1017-1025.

151. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula / I. Lindsey [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* – 2002. – № 45. – P. 1608-1615.

152. Balk, R.A. The septic syndrome: Definition and clinical implication / R.A. Balk, R.C. Bone // *Crit. Care Clin.* – 1989. – Vol. 5. – P. 1-8.

153. Balogh, G. Tube loop (seton) drainage treatment of recurrent extrasphincteric perianal fistulae / G. Balogh // *Am. J. Surg.* – 1999. – № 177 (2). – P. 147-149.

154. Becker, A. Simple clinical examination predicts complexity of perianal fistula / A. Becker, L. Koltun, J. Sayfan // *Colorectal. Dis.* – 2006. – Vol. 8. – P. 601-604.

155. Bleier, J. Current management of cryptoglandular fistula-in-ano / J. Bleier, H. Moloo // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17 (28). – P. 3286-3291.

156. Bleier, J.L. Ligation of the intersphincteric fistula tract: an effective new technique for complex fistulas / J.L. Bleier, H. Moloo, S.M. Goldberg // *Dis. Colon. Rectum.* – 2010. – Vol. 53. – P. 43-46.

157. Bone, R.C. Gram-negative sepsis: a dilemma of modern medicine / R.C. Bone // *Clin. Microb. Rev.* – 1993. – Vol. 6, № 1. – P. 57-68.

158. Bridle, K.R. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis / K.R. Bridle // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 669-673.

159. Can Perianal Fistula Be Treated Non-surgically with Platelet-Rich Fibrin Sealant? / F.J. Pérez Lara [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2018. – <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3932-5>

160. Collagen fistula plug for the treatment of anal fistulas / A.J. Ky [et al.] // *Dis. Colon. Rectum*. – 2008. – Vol. 51. – P. 838-843.

161. Comparison of accuracy of physical examination and endoanal ultrasonography for preoperative assessment in patients with acute and chronic anal fistula / T. Toyonaga [et al.] // *Tech. Coloproctol.* – 2008. – № 12. – P. 217–223.

162. Cryptoglandular Anal Fistulas / A. Ommer [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2011. – № 108 (42). – P. 707-713.

163. Dziki, A. Seton treatment of anal fistula: experience with a new modification / A. Dziki // *Europe Journal Surgery*. – 2003. – Vol. 164. – P. 543-548.

164. Effect of dimerization of the D-glucose analogue of muramyl dipeptide on stimulation of macrophage-like cells. // J. Murata [et al.] // *Carbohydr. Res.* – 1997. – Vol. 297 (2). – P. 127-133.

165. Ellis, C.N. Long-term outcomes with the use of bioprosthetic plugs for the management of complex anal fistulas / C.N. Ellis, J.W. Rostas, F.G. Greiner // *Dis. Colon. Rectum*. – 2010. – Vol. 53. – P. 798-802.

166. Endoanal MRI of perianal fistulas: the optimal imaging planes / J. Stoker [et al.] // *Eur. Radiol.* – 1998. – Vol. 8, № 7. – P. 1212-1216.

167. Endorectal advancement flap: are there predictors of failure? / N. Mizrahi [et al.] // *Dis. Colon. Rectum*. – 2002. – Vol. 45. – P. 1616-1621.

168. Fasth, S.B. Clinical course and management of suprasphincteric and extrasphincteric fistula-in-ano / S.B. Fasth, S. Nordgen, L. Hulten // *Acta. Chir. Scand.* – 1990. – Vol. 256, № 5. – P. 397- 402.

169. Fibrin glue for the treatment of fistulae-in-ano: a method worth sticking to? / J.M. Yeung [et al.] // *Colorectal. Dis.* – 2010. – Vol. 12 (4). – P. 363-366.

170. Fistulotomy and sphincter reconstruction in the treatment of complex fistula-in-ano: long-term clinical and manometric results / A. Arroyo [et al.] // – *Ann Surg.* – 2012. – № 255 (5). – P. 935-939.

171. Garg, P. Supralevator Extrasphincteric Fistula-in-Ano are Rare as Supralevator Extension is Almost Always in the Intersphincteric Plane / P. Garg // *World J. Surg.* – 2017. – Vol. 41 (9). – P. 2409-2410.

172. Gemsenjager, E. Results with a new therapy concept in anal fistulae: suture of the anal sphincter / E. Gemsenjager // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1996. – Vol. 126, № 46. – P. 2021-2025.

173. Growth factors and cytokines in wound healing / S. Barrientos [et al.] // *Wound Rep. Reg.* – 2008. – Vol. 16. – P. 585-601.

174. Immunoregulatory cells in patients with acute peritonitis / M.L. Eustache [et al.] // *Pres. med.* – 1984. – Vol. 13, № 46. – P. 2813.

175. Impaired cutaneous wound healing with excess granulation tissue formation in TNF-null mice / M. Shinozaki [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 2009. – Vol. 301, № 7. – P. 531-537.

176. Intraoperative physical diagnosis in the management of anal fistula / C. Gonzalez-Ruiz [et al.] // *Am. Surg.* – 2006. – Vol. 72. – P. 11-15.

177. Kobayashi, Y. Neutrophil infiltration and chemokines / Y. Kobayashi // *Crit. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 26, № 4. – P. 307-316.

178. Landy, J. Halothane, surgery, immunosuppression and artificial pulmonary metastases / J. Landy, E.J. Lovett, S. Hamilton // *Cancer.* – 1978. – № 41. – P. 827-830.

179. Ligation of Intersphincteric Fistula Tract for Fistula in Ano: Lessons Learned From a Decade of Experience / S. Malakorn [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* – 2017. – Vol. 60 (10). – P. 1065-1070.

180. Lymphocyte subpopulations after extensive small bowel resection in the rat / M.J Barrena [et.al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1995. – № 30. – P. 1447-1449.

181. Marsupialization of fistulotomy and fistulectomy wounds improves healing and decreases bleeding: a randomized controlled trial / M. Pescatori [et al.] //

Colorectal Dis. – 2006. – Vol. 8. – P. 11-14.

182. Martinez, F.O. Alternative activation of macrophages: An immunologic functional perspective / F.O. Martinez, L. Helming, S. Gordon // *Annu. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 451-483.

183. McLeod, R.S. Management of fistula-in-ano: 1990 Roussel Lecture / R.S. McLeod // *Can. J. Surg.* – 1991. – Vol. 34, № 6. – P. 581-585.

184. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives / F. Ellouz [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1974. – Vol. 59. – P. 1317–1325.

185. Nordholm-Carstensen, A. Treatment of Complex Fistula-in-Ano With a Nitinol Proctology Clip / A. Nordholm-Carstensen, P.M. Krarup, K. Hagen // *Dis. Colon. Rectum.* – 2017. – Vol. 60 (7). – P. 723-728.

186. Ortiz, H. Endorectal flap advancement repair and fistulectomy for high trans-sphincteric and suprasphincteric fistulas / H. Ortiz, J. Marzo // *Br. J. Surg.* – 2000. – Vol. 87, № 12. – P. 1680-1683.

187. Owens, C.D. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention / C.D. Owens, K. Stoessel // *J. Hosp. Infect.* – 2008. – Vol. 70, Suppl. 2. – P. 3-10.

188. Parks, A.G. The treatment of high fistula-in-ano / A.G. Parks, R.W. Stitz // *Dis Colon Rectum.* – 1976. – № 19. – P. 487-499.

189. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review / J. Sugrue [et al.] // *Tech. Coloproctol.* – 2017. – Vol. 21 (6). – P. 425-432.

190. Poll, T. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis / T. Poll, S.J.H. Deventer // *Infectious Disease Clinics of North America.* – 1999. – V. 13. – P. 413-422.

191. Postoperative immune function, vanes inversely with the degree of surgical trauma in a marine model / J.D. Allendor [et al.] // *Surg. Enclose.* – 1997. – № 11. – P. 427.

192. Repeat transanal advancement flap repair: impact on the overall healing rate of high transsphincteric fistulas and on fecal continence / L.E. Mitalas [et al.] //

Dis. Colon. Rectum. – 2007. – Vol. 50. – P. 1508-1511.

193. Retrospective Clinical and Microbiologic Analysis of Patients with Anorectal Abscess / J. Alabbad [et al.] // Surg. Infect. (Larchmt). – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 31-34.

194. Role of interleukin-17 in the pathogenesis of perianal abscess and anal fistula: a clinical study on 50 patients with perianal abscess / J.P. Wang [et al.] // ANZ. J. Surg. – 2018. – <https://doi.org/10.1111/ans.14874>

195. Sentovich, S.M. Fibrin glue for anal fistulas: long-term results / S.M. Sentovich // Dis Colon Rectum. – 2003. – Vol. 46. – P. 498-450.

196. Shanwani, A. Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT): a sphincter-saving technique for fistula-in-ano / A. Shanwani, A.M. Nor, N. Amri // Dis. Colon. Rectum. – 2010. – Vol. 53. – P. 39-42.

197. Swinscoe, M.T. Fibrin glue for fistula-in-ano: the evidence reviewed / M.T. Swinscoe, A.K. Ventakasubramaniam, D.G. Jayne // Tech. Coloproctol. – 2005. – № 9. – P. 89-94.

198. Tang, C.L. Prospective randomized trial of drainage alone vs. drainage and fistulotomy for acute perianal abscesses with proven internal opening / C.L. Tang, S.P. Chew, C.F. Seon // Dis. Colon. Rectum. – 1996. – Vol. 39, № 12. – P. 1415-1417.

199. The influence of surgical operations on components of the human immune system / T.W. Lennard [et al.] // Br. J. Surg. – 1985. – № 72. – P. 771-776.

200. Test cuteness exploring immunity cellular chez les maladies en reanimation / C. George [et at.] // Nouv. Press. Med. – 1978. – № 7. – P. 2541-2544.

201. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano: the ligation of the intersphincteric fistula tract / A. Rojanasakul [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2007. – Vol. 90. – P. 581-586.

202. Treatment of transsphincteric fistula-in-ano with growth factors from autologous platelets: results of a phase II clinical trial / F. de la Portilla [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. – 2017. – Vol. 32 (11). – P. 1545-1550.

203. Wertigkeit der analen Endosonographie in der Diagnostik anorektaler

Fisteln / D. Bussen [et al.] // Zentralbl. Chir. – 2004. – Vol. 129. – P. 404-407.

204. What happens after a failed LIFT for anal fistula? / M. Wright [et al.] // Am. J. Surg. – 2017. – Vol. 214 (6). – P. 1210-1213.

205. Willis, S. The use of transanal rectal advancement flaps in the management of complex anorectal and rectovaginal fistulas / S. Willis, M. Rau, V. Schumpelick // Chirurg. – 2000. – Vol. 71, № 7. – P. 836-840.

206. Zinicola, R. Anal fistula height: is the proportion of sphincteric muscle involved really useful? / R. Zinicola, N. Cracco // Colorectal. Dis. – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 690.