

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

П.С. Зубеев, В.В. Новиков, А.В. Страхов, В.Н.
Максимычев

**ПРИМЕНЕНИЕ
ПРЕПАРАТА «ДЕРИНАТ»
В ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ
ХОЛЕЦИСТИТОМ**

Методические рекомендации

Издательство **НГМА**
НИЖНИЙ НОВГОРОД ♦ 2003

УДК 616.366-002-089.168.1 - 06-039.71:615.37

ББК 54.13 3-911

Зубеев П.С., Новиков В.В., Страхов А.В., Максимычев В.Н. Применение препарата «Деринат» в иммунопрофилактике послеоперационных инфекционных осложнений у больных калькулезным холециститом: Методические рекомендации. - Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. — 24 с.

В предлагаемом издании показана эффективность препарата «Деринат» в иммунопрофилактике инфекционных осложнений послеоперационного периода при хирургическом лечении острого и хронического калькулезного холецистита за счет модификационного действия на звенья Т- и В-клеточного иммунитета, а также определены необходимые схемы применения «Дерината» при осложненных и неосложненных формах холецистита.

Методические рекомендации предназначены для хирургов, терапевтов и студентов медицинских вузов.

Рецензент:

заведующий лабораторией клеточной иммунологии Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии, доктор медицинских наук В.Ю. Талаев

©П.С. Зубеев, В.В. Новиков, А.В. Страхов,

В.Н. Максимычев, 2003 г. ©Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2003 г.

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА – КОМПОНЕНТ ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Болезни органов пищеварения сопровождаются изменениями функциональных свойств иммунокомпетентных клеток, выраженными в различной степени в зависимости от характера пораженного органа, этиологического фактора, активности патологического процесса, его распространенности, терапии. Оперативное вмешательство усугубляет нарушения иммунной системы, приводя нередко к развитию синдрома вторичной иммунной недостаточности и, как следствие, к послеоперационным инфекционным осложнениям.

Существуют два источника развития послеоперационных госпитальных инфекционных осложнений.

Первый - наиболее известный - экзогенный (внешний). Внешние источники инфекции в больнице - воздух, вода, пища, медицинский персонал и посетители, инвазивные лечебно-диагностические мероприятия. Система профилактики экзогенного инфицирования оперированного пациента - строгое соблюдение правил асептики и антисептики.

Второй источник госпитальной инфекции - эндогенное инфицирование. В табл. 1 приведены факторы эндогенного инфицирования (Гельфанд Б.Р. и соавт., 1997).

Таблица 1 Факторы эндогенного инфицирования

Причина	Следствие
Травма, операции, сопутствующие заболевания	Иммунодепрессия
Мезентериальная гипоперфузия	Повреждение слизистой оболочки кишечника
Голодание	Повреждение эритроцитов и слизистой оболочки кишечника
Длительное пребывание в стационаре, антибактериальная терапия	Снижение колонизационной резистентности, колонизация госпитальной флоры
Колонизация госпитальной микрофлоры в организме	Кишечный дисбактериоз с преобладанием грамотрицательных аэробов (потенциально патогенных)
Повреждение слизистой оболочки кишечника	Абсорбция и транслокация микроорганизмов и токсинов
Абсорбция и транслокация микробов и токсинов	Повреждение печени, системная воспалительная реакция, дальнейшее повреждение слизистой оболочки кишечника, «порочный круг» полиорганной недостаточности

Характерной чертой послеоперационных инфекционных осложнений является то, что они, как правило, вызываются условно-патогенной, или сапрофитной микрофлорой, относящейся к группе внеклеточных микроорганизмов. Наиболее частыми возбудителями госпитальной инфекции при абдоминальных операциях являются эшерихии, клебсиеллы, протеи, энтерококки, золотистый стафилококк, псевдомонады и анаэробы.

В результате нарушения при операции целостности кожи или слизистых оболочек, являющихся для них в обычных условиях непреодолимой преградой, эти микробы попадают во внутреннюю среду макроорганизма и потенцируют развитие инфекционного процесса. На ранних этапах развития инфекционного процесса - в первые 24 - 72 часа - защита организма осуществляется совокупностью неспецифических факторов иммунитета: клеточные факторы (тканевые макрофаги) захватывают бактерии, опсонизированные факторами гуморальными (антителами и комплементом), и убивают их (схема 1).

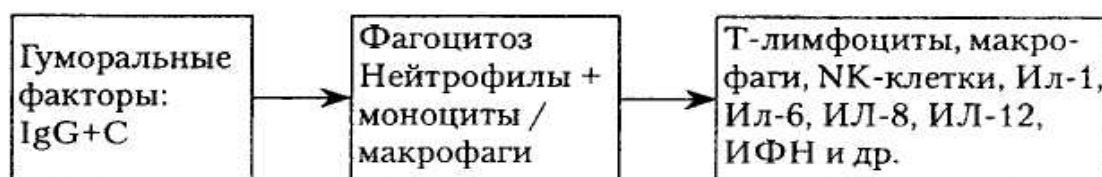
Макрофаг, переваривая микробы, предоставляет их антигенные пептиды Т- и В-клеткам и инициирует тем самым развитие клеточного и гуморального ответа. Он же выделяет цитокины, активирующие факторы неспецифической резистентности - нейтрофилы, моноциты/макрофаги, НК-клетки и действующие на Т- и В-лимфоциты, способствуя развитию специфического иммунитета.

При недостаточности факторов врожденного иммунитета и развитии инфекционного процесса в борьбу с возбудителями вступают факторы приобретенного иммунитета: клеточные факторы - антигенспецифические Т-лимфоциты и вооруженные ими макрофаги и гуморальные факторы — специфические антитела.

Имеется очевидная сопряженность воспалительного процесса при остром и хроническом калькулезном холецистите с нарушениями в иммунной системе, касающимися как количественного состава основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, так и их функциональной активности. Кроме того, факторы оперативного вмешательства также оказывают повреждающее действие на иммунитет вследствие обширности и высокой травматичности, что создает дополнительные условия для развития и генерализации инфекции. Неудивительно, что больные с калькулезным холециститом составляют одну из групп риска развития послеоперационных гнойно-септических осложнений. Так, среди больных с острым и хроническим калькулезным холециститом частота развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде составляет в среднем, 3,9 - 14,6% (Кузин Н.М. и соавт., 2000).

Схема 1

**Основные иммунные механизмы антиинфекционной защиты
(по Хаитову Р.М., Пинегину Б.В., 1999)**



При этом структура послеоперационных инфекционных осложнений следующая: пневмония - 79% всех осложнений, абдоминальная и уроинфекция – 15 - 20%, раневая - 13% и ангиогенная инфекция - 9% (Гельфанд Б.Р. и соавт., 1997).

Само же хирургическое вмешательство вызывает изменения практически всех компонентов иммунной системы: фагоцитоза, комплемента, гуморального и клеточного иммунитета. Развивающийся при этом вторичный иммунодефицит носит название индуцированного. Максимальная выраженность лабораторных проявлений иммунодефицита, наблюдается, как правило, на 2-3-й сутки послеоперационного периода. Степень выраженности иммунодефицита зависит в основном от характера оперативного вмешательства и исходного состояния больного.

Программа профилактики послеоперационной госпитальной инфекции включает комплекс взаимосвязанных мероприятий организационного, технического и медицинского порядка, с одной стороны, снижающих риск экзо- и эндогенного инфицирования, а с другой - усиливающих механизмы противоинфекционной защиты больного.

Программа профилактики послеоперационных инфекционных осложнений

Воздействие на очаг оперативного вмешательства

Совершенствование техники операции, бережное обращение с тканями.

Тщательный гемостаз, сокращение времени операции. Использование:

- хирургических антисептических нитей;
- пластических материалов на основе коллагена и клеевых композиций;
- комбинированных перевязочных и дренажных материалов, содержащих химические антисептики и антибиотики.

Снижение риска инфицирования

Уменьшение риска контаминации и колонизации: сокращение предоперационного периода и пребывания больного в отделении интенсивной терапии (ОИТ).

Подавление нозокомиальной и колонизационной флоры:

- антибактериальная профилактика;
- селективная деконтаминация ротоглотки и кишечника;
- рациональная тактика применения антибиотиков.

Усиление неспецифической защиты организма

Нормализация гемодинамики и метаболизма. Полноценное энтеральное (зондовое) и парентеральное питание.

Нормализация функции желудочно-кишечного тракта. Иммунокоррекция.

По происхождению иммуномодуляторы традиционно разделяют на три группы: экзогенные, эндогенные и химически чистые, или синтетические.

Иммунопрофилактика послеоперационных инфекционных осложнений — комплекс профилактических мероприятий, направленных на иммунную систему оперированного пациента с целью предотвращения развития этих осложнений. Значительную роль в иммунопрофилактике играют иммуномодуляторы — лекарственные средства, обладающие иммуностроительной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту) (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000).

К иммуномодуляторам экзогенного происхождения в настоящее время относят деринат, БЦЖ, пирогенал, продигиозан, рибомунил, бронхомунал и др.

К эндогенным иммуномодуляторам, т.е. полученным из центральных органов иммунной системы, относят миелопид, тималин, тактивин, тимоптид, иммунофан. К ним же относят цитокины — гликопротеины, синтезируемые моноцитами/ макрофагами и лимфоцитами: беталейкин, лейкоферон.

В группу химических и синтетических иммуномодуляторов входят левамизол, диуцифон, полиоксидоний.

Из экзогенных иммуномодуляторов большую известность в медицинских кругах получил препарат «Деринат».

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ «ДЕРИНАТА»

К группе экзогенных иммуномодуляторов относится «Деринат» — биологически активное вещество — вытяжка из молок осетровых рыб, представляющее собой натриевую соль нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК - Na) в 0,1% растворе поваренной соли. Препарат разрабатывался в Институте биофизики МЗ СССР и исследован более чем в 30 научно-исследовательских институтах и ведущих клиниках России. «Деринат» зарегистрирован к широкому медицинскому применению в ряде стран ближнего зарубежья, сертифицирован в Германии в лаборатории Нобелевского лауреата Dr. R-M Leiser. Препарат выпускается российской фирмой «Техномедсервис» в следующих лекарственных формах:

— стерильный 1,5% раствор ДНК — Na по 5 мл в ампулах и флаконах (для инъекций);

— стерильный 0,25% раствор ДНК — Na по 10 мл во флаконах-капельницах;

— стерильный 0,25% раствор ДНК — Na по 20, 50 и 100 мл во флаконах (для наружного применения).

В начале XX века в науке возникло стремление раскрыть механизм действия нуклеиновой кислоты в организме. Исследователи придавали большое значение ферментативным процессам в клетках, полагая, что цитолиз и бактериолиз находятся в прямой зависимости от нуклеорасщепляющего фермента нуклеазы. Было показано, что под влиянием введенной в организм нуклеиновой кислоты количество нуклеазы увеличивается вместе с нарастающей активностью организма противостоять заразному началу. В 70-е годы было установлено, что ДНК проникает в клетку и активизирует репарационные процессы, при этом

эффективность ДНК зависит от степени полимерности препарата. Японские ученые показали, что молекулярная масса лекарственного препарата ДНК не может превышать 500 кД. Кроме того, российским ученым Ю.П. Вайнбергом было установлено, что только нативная форма ДНК может быть биологически активным препаратом, проникающим в клетку посредством пиноцитоза, а натриевая соль ДНК способствует сохранению клеточного равновесного состояния, которое регулируется ионами натрия и калия.

В последние годы различными авторами был показан положительный эффект применения «Дерината» в онкологии, пульмонологии, педиатрии, при лечении больных хирургическим сепсисом.

В клинике госпитальной хирургии им. Б. А. Королева была поставлена задача изучения влияния «Дерината» на показатели иммунного статуса у больных острым и хроническим калькулезным холециститом в динамике течения послеоперационного периода.

Для наибольшей полноты исследование носило двухэтапный характер: на первом этапе изучалось воздействие «Дерината» на моноклеарные клетки здоровых доноров *in vitro*; на втором этапе исследовались показатели иммунного ответа *in vivo* у больных, оперированных по поводу острого и хронического калькулезного холецистита, с использованием и без использования «Дерината» в качестве иммуномодулятора.

Популяцию лимфоцитов периферической крови человека получали по методике Л. Мальева и соавт. (1979); субпопуляции лимфоцитов получали по методу В.В.Новикова (1995); жизнеспособность лимфоцитов тестировали по Э.Г. Скрыбиной и соавт. (1987); комплексный анализ Т-лимфоцитов в тесте розеткообразования проводили по методу А.О. Ляпон (1980); адгезивные свойства лимфоцитов изучали по L. Arnold et al. (1974); при определении влияния «Дерината» на активность комплемента использовали метод Н.С. Мотавкиной и соавт. (1980); определение ЦИК проводилось согласно методике Т.В.Копытовой (1991).

ВОЗДЕЙСТВИЕ «ДЕРИНАТА» НА УРОВЕНЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

В работе использовали раствор «Дерината» в конечных концентрациях от 1,9 до 7,5 мг/мл, которые не оказывали цитотоксического воздействия на моноклеарные клетки доноров (табл. 2). При этом выявлено, что эффективная концентрация «Дерината» достаточно велика. Так, при концентрации «Дерината» 7,5 мг/мл относительное содержание «активных» розеток статистически достоверно повышалось на 48%, а «общих» - на 55% (рис. 1). Однако повышенная в присутствии «Дерината» способность Т-клеток к розеткообразованию не изменяет уровня адгезивной способности этих же клеток по отношению к синтетическому волокну. Тем не менее, можно предположить, что «Деринат» в условиях *in vitro* в данной концентрации оказывает воздействие на состояние мембраны лимфоцитов, основанное на физико-химических механизмах.

Таблица 2

Влияние «Дерината» на жизнеспособность мононуклеарных клеток периферической крови доноров

Концентрация препарата, мг/мл	Относительное количество жизнеспособных клеток, %	P
1,9	97,0 ±1,0	>0,05
2,5	93,7 ±0,9	>0,05
5,0	91,3 ±2,7	>0,05
7,5	91,0 ±2,3	>0,05
10	70,5 ±3,1	<0,05
0	93,0 ± 2,5	

Как известно, формирование розеток является результатом специфического взаимодействия CD2 молекул на поверхности Т-лимфоцита и CD58 молекул на поверхности эритроцита. Обладая зарядом, фрагменты ДНК, вероятно, в состоянии выступать в виде сшивающего агента, обеспечивающего кластеризацию CD2 молекул на поверхности лимфоцитов. Повышение уровня кластеризации белков может снижать порог взаимодействий, обуславливающих образование стабильных связей между молекулами CD2 и CD58 и формирование большего количества розеток. В этих условиях Т-лимфоциты с низким уровнем экспрессии CD2 антигена, обычно не принимающие участия в образовании розеток, формируют их, повышая общее количество розеткообразующих клеток.

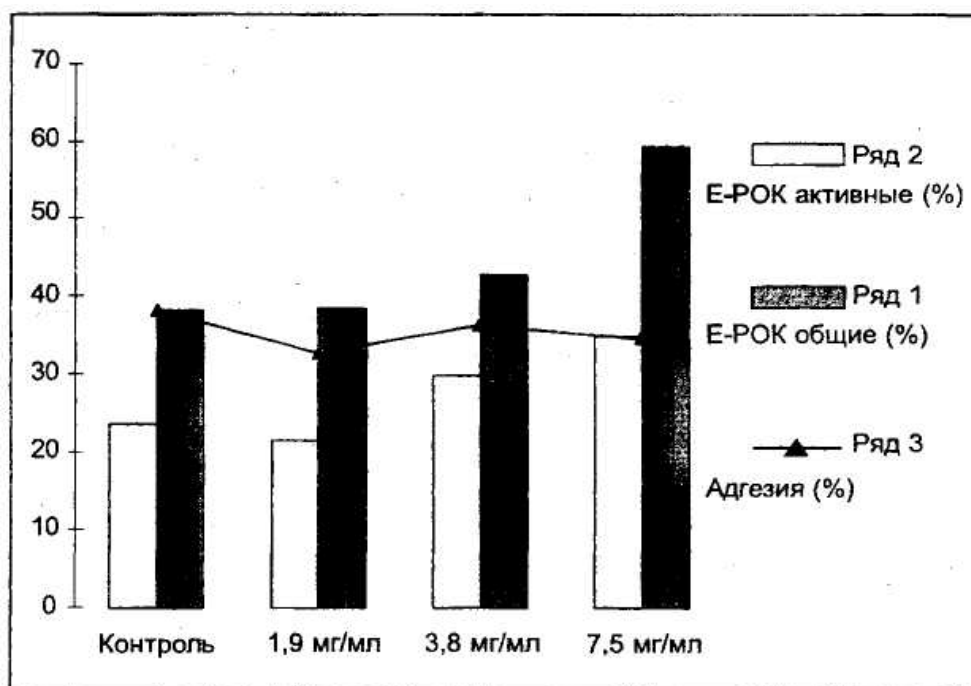


Рис. 1. Влияние «Дерината» на розеткообразование

При исследовании способности «Дерината» активировать систему комплемента была обнаружена статистически недостоверная, но четко выраженная тенденция к повышению активности комплемента (рис. 2).

Причины такого повышения могут быть связаны, как и в случае повышенного формирования розеток, с физико-химическими свойствами, которыми обладает ДНК. Являясь заряженным биополимером, она может оказывать активирующее влияние на каскад протеолитических реакций, какими характеризуется система комплемента, заключительным этапом действия которой является процесс формирования пор на мембране клетки мишени, что также может служить мишенью для «Дерината».

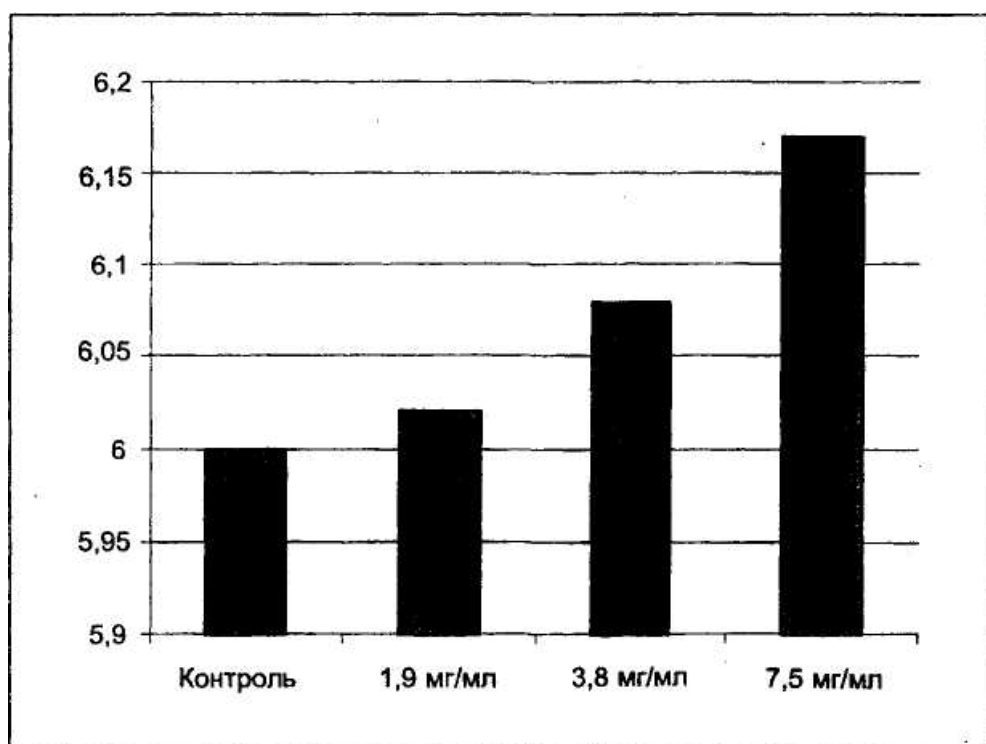


Рис. 2. Влияние «Дерината» на активность комплемента

В заключительной серии исследований в условиях *in vitro* мы изучали воздействие «Дерината» на количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови здоровых доноров. Препарат оказывал действие как на содержание крупнодисперсных ЦИК, так и на содержание мелкодисперсных ЦИК. В обоих случаях в сыворотке крови доноров при добавлении «Дерината» обнаруживалось снижение количества ЦИК, причем такое понижение было также дозозависимым.

Механизм влияния «Дерината» на ЦИК полностью не ясен. Возможно, за счет физико-химических взаимодействий дезоксирибонуклеината натрия и АТ происходят конформационные изменения последних, что приводит к распаду ИК. Принимая во внимание вышеуказанные данные о воздействии мелкодисперсных ИК на организм, можно предполагать положительное влияние «Дерината» и на гуморальное звено иммунитета.

Основные механизмы воздействия «Дерината» на компоненты иммунной системы in vitro



Основные механизмы иммуномодулирующего воздействия «Дерината» на следующие звенья иммунитета in vitro представлены на схеме 2.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ДЕРИНАТ» В ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Нами выполнено комплексное исследование эффективности иммунопрофилактики «Деринатом» послеоперационных инфекционных осложнений у 60 больных, оперированных по поводу острого и хронического холецистита. Возраст пациентов составил от 32 до 89 лет. Женщин было 46 человек, мужчин - 14. В исследуемой группе выделено 2 подгруппы:

- 20 пациентов, которым за 1 час до холецистэктомии проводилась иммунокоррекция «Деринатом» в дозе 5 мл внутримышечно однократно;
- 30 пациентов, у которых иммунокоррекция «Деринатом» в дозе 5 мл проводилась внутримышечно трижды - за 1 час до операции, через 24 и 48 часов после операции.

Группу клинического контрольного наблюдения составили 10 пациентов (мужчин - 3, женщин - 7) в возрасте от 49 до 80 лет, оперированных по поводу данной патологии, в отношении которых иммунокорректирующей терапии не проводилось. Кроме того, в послеоперационном периоде все пациенты получали стандартную антибиотикотерапию с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений.

Иммунологические показатели (гуморальное звено иммунитета, клеточный иммунитет с применением функциональных тестов и моноклональных антител) оценивались непосредственно перед операцией, а также на 3-4-е и 7-е сутки после операции. Необходимо заметить, что контрольная группа больных изначально характеризовалась более высокими уровнями по некоторым показателям ($CD38$, $CD8^+$, $CD4^+$, $CD25^+$ клеток и растворимого $CD50$), а также

сниженным уровнем ЦИК и относительного содержания теофиллинустойчивых клеток (ТФУ), что можно объяснить нарушениями иммунитета вследствие сопутствующей патологии: хронической ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения, гипертонической болезни - у 3 человек; ревматического эндокардита - у 1 человека; состояния вследствие химиотерапии после мастэктомии - у 1 человека. В связи с этим анализ каждой группы больных проводили отдельно, определяя динамику изменения показателей иммунитета во времени.

Отмечено, что во всех группах показатели гуморального иммунитета - IgA, IgM, IgG - не изменялись в динамике и оставались в пределах нормы. Уровень ЦИК также оставался в динамике без изменений, но в контрольной группе он оказался снижен в два раза, что отражает различия в иммунном статусе больных, лечение которых проводилось на фоне и в отсутствие иммунотерапии.

Уровень клеточного иммунитета претерпевал определенные изменения. В- и Т-лимфоциты, определяемые в тестах розеткообразования, находились в пределах нормы во всех группах. Изначально повышенный уровень Т-активных лимфоцитов нарастал интенсивнее у больных, получивших иммунопрофилактику, при более высоком уровне нарастания у больных с трехкратным введением «Дерината». При этом нарастание количества ТФУ-клеток (соотносимых с популяцией Т-хелперов) было более выражено в ходе иммунокорректирующей терапии, что соответствовало характеру изменения активных Т-клеток и достигало наибольшего значения у больных с трехкратным введением «Дерината». По нашим данным, при воздействии дезоксирибонуклеината натрия не произошло снижения ТФУ-клеток и возрастания иммунорегуляторного индекса.

При оценке клеточных популяций с помощью моноклональных антител отмечается константный уровень CD22⁺ клеток (В-лимфоцитов), остающийся в пределах нормы для всех групп. В группе сравнения относительное содержание CD4⁺ клеток (Т-хелперы) было изначально увеличенным и на протяжении периода наблюдения оставалось на одинаковом уровне, но содержание ТФУ-клеток было сниженным.

Уровень CD8⁺ клеток (цитотоксические Т-клетки) был несколько завышен в контрольной группе с тенденцией к снижению, тогда как в исследуемой группе этот показатель, стартуя в пределах нормы, впоследствии имел тенденцию к увеличению, достигая больших величин у пациентов с трехкратной иммунокоррекцией. В связи с этим, иммунорегуляторный индекс, в группе больных, получавших «Деринат», в конце периода наблюдения оказался равным 1,41 в отличие от контрольной группы, где остался на 7-й день соответствующим норме и равным 1,47.

Относительное содержание HLA-DR⁺ клеток было выше нормы во всех группах с тенденцией к увеличению на 7-е сутки: на 31,5% у больных с однократным введением «Дерината» и на 34, 8% у больных с трехкратным введением данного препарата (рис. 4).

Повышение уровня HLA-DR⁺ клеток при лечении «Деринатом» ассоциировано с повышением активности одной из популяций CD4⁺Т-хелперов - популяции Th1, отвечающей за состояние клеточного иммунитета. В частности, Th1 клетки активируют макрофаги, играющие существенную роль в реализации

антибактериального иммунитета.

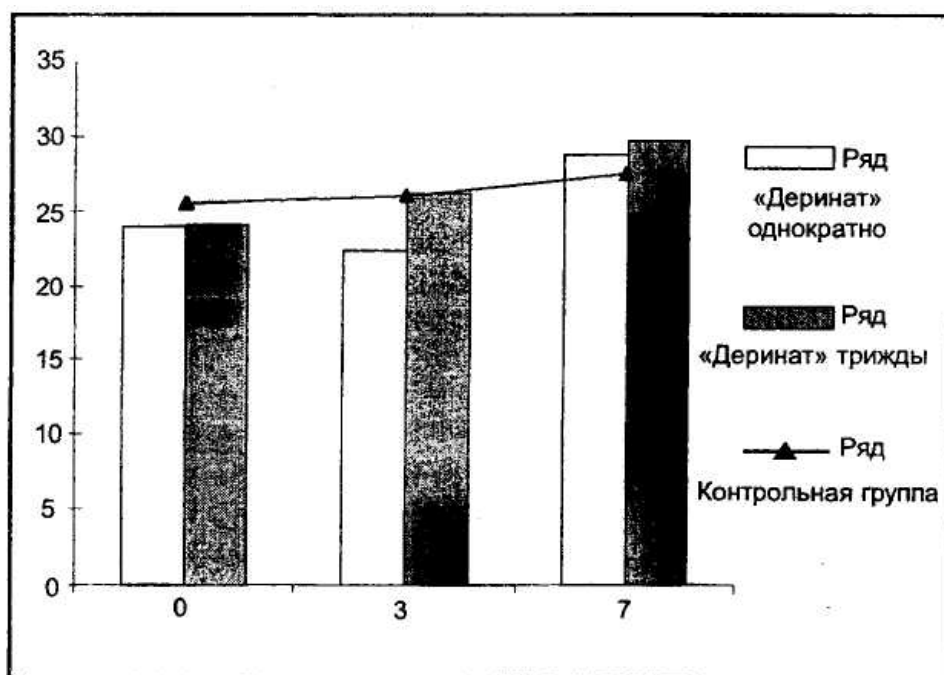


Рис. 4. Влияние «Дерината» на содержание HLA-DR⁺ клеток

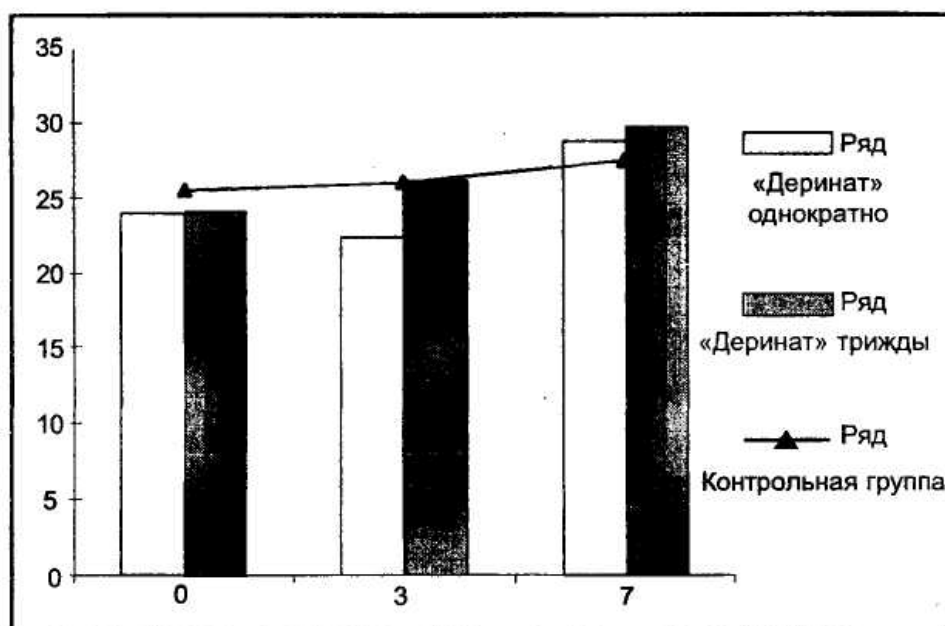


Рис. 5. Влияние «Дерината» на содержание CD25⁺ лимфоцитов

Снижение относительного количества клеток, положительных по антигенам гистосовместимости I класса в реакции непрямой иммунофлюоресценции, свидетельствует о снижении активационных процессов, протекающих с участием молекул HLA I класса. Это наблюдается у больных холециститом после холецистэктомии во всех исследованных группах. Однако у больных, принимавших «Деринат», падение экспрессии молекул гистосовместимости I класса было менее выражено.

Уровень CD50⁺ клеток также оказался изначально снижен в обоих случаях - как у больных, получавших иммунотерапию, так и не получавших «Деринат». В

процессе терапии данный показатель статистически достоверно не изменялся - как при использовании «Дерината», так и вне его применения.

В контрольной группе содержание CD38⁺ клеток было увеличено по сравнению с нормой с тенденцией к повышению на 3-й и снижению на 7-й день. В исследуемой группе этот показатель изменялся менее существенно. Более яркая картина наблюдалась в отношении CD25⁺ клеток, несущих рецептор IL-2 (рис. 5).

В группе больных, леченных «Деринатом», этот показатель был несколько выше нормы, но поддерживался на постоянном уровне, тогда как в группе сравнения изначально завышенный уровень падал на 38%, что говорит о снижении в крови количества активированных клеток.

Таким образом, «Деринат» поддерживал количество CD25⁺ активированных лимфоцитов в течение всего курса терапии.

Маркером НК-клеток является CD16 антиген. Его уровень повышен в обеих исследованных группах, однако в группе больных, получавших «Деринат», на 3-й день после холецистэктомии было зарегистрировано повышение количества НК-клеток, а в контрольной группе на 3-й день отмечалось их снижение. На 7-е сутки содержание НК-клеток приходило к одинаковому уровню в группах без применения «Дерината» и с однократной инъекцией препарата, в группе же с трехкратным введением «Дерината» повышенный уровень НК-клеток был стабильно высоким.

Уровень клеток, экспрессирующих CD95 антиген, опосредующий апоптоз и являющийся активационным антигеном, был снижен во всех группах больных с последующим, еще более выраженным снижением на 3-й сутки (на 28%). При этом у больных, не получавших «Деринат», на 3-й сутки выявлено снижение на 28% относительного количества CD95⁺ клеток. В группе больных, которым вводили «Деринат», такого снижения выявлено не было.

Следовательно, согласно нашим исследованиям, «Деринат» влиял на динамику изменения уровня CD22⁺ клеток, CD4⁺ клеток, CD38⁺ клеток. В отношении CD8⁺ клеток отмечается тенденция к повышению, но в пределах нормы. «Деринат» при трехкратном применении внутримышечно сдерживал падение экспрессии молекул HLA I класса и увеличивал уровень HLA-DR⁺ клеток на 7-е сутки. У больных, получавших иммунотерапию, уровень CD25⁺ клеток был повышен, но не менялся в период наблюдения, тогда как в группе сравнения он падал. Содержание CD95⁺ клеток снижалось на 3-й сутки. При этом достоверно повышалось количество НК-клеток (схема 3).

Применение ДНК-На при оперативном лечении острого и хронического калькулезного холецистита в суммарной дозе 15 мл в указанные сроки способствовало более благоприятному течению послеоперационного периода: сроки нормализации температуры тела и формулы крови сокращались в 1,8 - 2 раза по сравнению с контрольной группой.

У больных с однократным введением «Дерината» в послеоперационном периоде отмечались следующие инфекционные осложнения: у 1 пациента - ОРВИ, у 1 пациента - двухсторонняя нижнедолевая пневмония (женщина 82 лет), еще у 1 пациента - инфекция, вызванная вирусом простого герпеса I типа.

Механизмы воздействия «Дерината» на основные компоненты иммунной системы после оперативного лечения острого и хронического калькулезного холецистита



У больных контрольной группы и с трехкратной иммунопрофилактикой «Деринатом» инфекционных осложнений не было.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ «ДЕРИНАТ»

Учитывая результаты применения «Дерината», рекомендуем следующие схемы лечения:

1. Для иммунопрофилактики инфекционно-септических осложнений послеоперационного периода при оперативном лечении неосложненных форм острого и хронического калькулезного холецистита наиболее целесообразным является применение «Дерината» внутримышечно в количестве 5 мл за 1 ч до операции, а также через 24 и 48 ч после.

2. При осложненных формах острого калькулезного холецистита (холецистопанкреатит, гнойный холангит, местный перитонит, механическая желтуха) считаем показанным продолжение курса иммунотерапии «Деринатом» внутримышечно по 5 мл на 5-е и 7-е сутки после операции.

Препарат нетоксичен, отмечена хорошая переносимость больными, противопоказаний к препарату не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Вследствие развития вторичного индуцированного иммунодефицита у больных, оперированных по поводу острого и хронического холецистита, иммунопрофилактика инфекционно-септических осложнений должна стать обязательным компонентом программы профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.
2. Исследования *in vitro* показали необходимость применения высоких доз «Дерината» для воздействия на иммунокомпетентные клетки.
3. В клинической практике отмечен положительный эффект препарата «Деринат» при иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционно-септических осложнений, связанных с оперативным лечением острого и хронического калькулезного холецистита.
4. Преимущественное воздействие «Дерината» *in vivo* направлено на модуляцию Т- и В-клеточного иммунитета, а также на активацию монофагально-моноцитарного звена фагоцитоза, что играет решающую роль в элиминации условно-патогенных внеклеточных бактерий, которым принадлежит ведущее место в развитии инфекционных осложнений у больных, оперированных по поводу острого и хронического калькулезного холецистита.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Использование препарата «Деринат» в различных областях медицины // Материалы I Всероссийской конференции, 22—24 мая. - М., 2000. - 47 с.
2. Карсонова М.И., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммунокорректирующая терапия при хирургической инфекции // Анналы хирургической патологии. - 1999. - Т.4. - №1. - С. 88-96.
3. Копытова Т.В. Информационное значение показателей гуморального гомеостаза при различных формах ИБС: Дис. канд. биол. наук. - Нижний Новгород, 1991 - 186 с.
4. Лапароскопическая и традиционная холецистэктомия: сравнение непосредственных результатов / Н.М. Кузин, С.С. Дадвани, П.С. Ветшев и др. // Хирургия. - 2000. - №2. - С. 25-27.
5. Ляпон А.О. Комплексный анализ Т-лимфоцитов в тесте розеткообразования // Лабораторное дело. - 1980. - №1. - С. 21-22.
6. Мальева Л., Диас Х.В., Гонсалес-Григеро А. Простой метод выделения лимфоцитов из периферической крови человека // Лабораторное дело. - 1979. - №1. - С. 7-9.
7. Мотавкина Н.С., Ковалева Б.Н., Шаронов А.С. Микрометод определения комплементарной активности сыворотки крови и других биологических жидкостей // Лабораторное дело. - 1980. - №1. - С. 433-434.
8. Новиков В.В. Определение популяций лимфоцитов. Характеристика и биотехнология моноклональных антител: Дис. докт. биол. наук. -М., 1995. -260 с.

9. Нозокомиальная инфекция в интенсивной терапии / Б.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский, И.Ю. Лапшина и др. // Анестезиология и реаниматология. - 1997. - №3. - С. 4-8.
10. Оценка иммунного статуса и иммунопрофилактика послеоперационных осложнений у больных с калькулезным холециститом / П.С. Зубеев, В.Н. Максимычев, В.В. Новиков и др. // Актуальные проблемы деятельности диагностических центров в современных условиях. - Тула, 2001. - С. 62.
11. Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии: Методические рекомендации. - М., 1997.
12. *Скрябина Э. Г., Свережева М.Н., Михайлова А.А.* Иммуномодулирующее действие миело- и лейкопептидов на Т-лимфоциты здоровых доноров и больных тяжелой хирургической инфекцией *in vitro* // Иммунология. - 1987. - №4. - С. 93-96.
13. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. - 2000. - №5. - С. 5-7.
14. *Arnold L., Lenter D., Alan P.* The induction of augmented granulocyte adherence by a plasma factor // Department of Medicine University of Pennsylvania. - 1974. - P. 111 - 114.