

Иммуномодуляторы и активаторы репарации в хирургии

Современное лечение хирургических больных основано на выполнении квалифицированного оперативного пособия и рациональной профилактики развития инфекционных осложнений. Помимо антимикробной и симптоматической терапии показано использование иммуномодулирующих препаратов как для **профилактики развития** (наличие неблагоприятных сопутствующих заболеваний, больших по объему очагов повреждения, выполнение операций высокой степени сложности), так и для **лечения уже развившихся осложнений** в послеоперационном периоде.

Кроме того, иммуномодулирующая терапия может и должна назначаться для создания **наиболее благоприятных условий заживления** тканей. Заживление (репарация) может протекать по различному сценарию (рис. 1), что связано с объемом повреждения тканей вследствие заболевания и его оперативного лечения; неблагоприятными наследственными факторами, наличием осложнений.



Рис. 1.

Учет данных аспектов, отражающихся на отдаленных последствиях хирургического лечения, представляет следующие возможности иммуно (репаративной) терапии в послеоперационном периоде:

- ♦ Снижение вероятности образования спаек;
- ♦ Минимизация размеров и косметических недостатков послеоперационного рубца;
- ♦ Уменьшение сроков лечения в послеоперационном периоде;
- ♦ Более быстрое и полное восстановление утраченных функций.

Рассматривая механизмы действия иммуномодулирующих препаратов, следует учитывать важную особенность, присущую всем хирургическим больным.

А именно, у них исходно имеется высокая «антигенная нагрузка» на иммунную систему. Это связано с наличием значительного по размерам (и, значит, в определенной мере чужеродного для иммунной системы) патологического очага, который может быть ликвидирован только оперативным путем, травмы органов вследствие оперативного доступа и обсеменения поврежденных тканей микроорганизмами. Необходимость обезвреживания микроорганизмов и утилизации всех клеток, ставших чужеродными, обеспечивает высокую (а иногда и чрезмерно высокую) стимуляцию иммунной системы.

С учетом изложенного выше представляется возможным сформулировать следующие требования к иммуномодулятору в хирургии:

- ♦ Отсутствие иммунодепрессивного действия;
- ♦ Не быть антигеном или имитатором антигена (у больных антигенная нагрузка имеется в избытке);
- ♦ Преимущественно противобактериальная направленность действия;
- ♦ «Связывание» и нейтрализация антигенов;
- ♦ Достаточный иммуностимулирующий эффект, чем больше иммунодефицит – тем сильнее действие;
- ♦ Восполнение недостающих компонентов иммунного ответа;
- ♦ Обеспечение благоприятных условий заживления тканей.

Так как до сих пор не создано лекарство с набором всех вышеперечисленных качеств, врачам приходится прибегать к сочетанию различных препаратов, применяя их одновременно или последовательно.

Всю совокупность иммуномодулирующих препаратов и методик можно разделить на три направления по преимущественному характеру их действия (рис. 2).

Задача пассивной, заместительной иммунотерапии – нейтрализация антигенов, токсинов и цельных микроорганизмов. Необходимость ее применения возникает при высоком уровне интоксикации и недостаточной

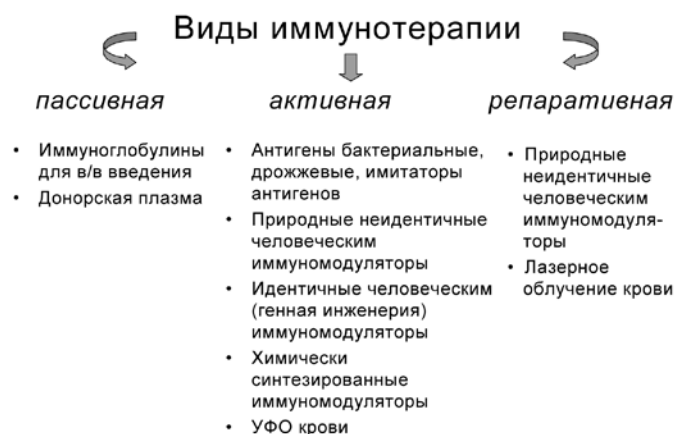


Рис. 2.

эффективности проводимого лечения – местные гнойные осложнения, сепсис, кахексия / свежемороженая донорская плазма (1–2 дозы через день); человеческий иммуноглобулин G для внутривенного введения (Октагам, Интраглобин и др., 50–600 мл на курс); человеческий иммуноглобулин с повышенным содержанием IgM к синегнойной и кишечной палочкам (Пентаглобин, 50–1000 мл на курс)/.

Основная задача активной иммунотерапии состоит в стимуляции противомикробной защиты организма. Она должна назначаться дифференцированно в зависимости от:

- ♦ тяжести состояния хирургических пациентов;
- ♦ обширности зон повреждения;
- ♦ фазы воспаления;
- ♦ особенностей иммунного статуса.

В случаях **тяжелого и среднетяжелого состояния больных** (табл. 1), при наличии значительных по размерам ран (что обычно проявляется повышенным катаболизмом) не следует применять иммуностимулирующие препараты из группы антигенов или имитаторов антигенов (**пирогенал, липоид, рибомунил, бронхомунал**). Этим больным показано применение сильнодействующих иммуностимуляторов, не обладающих выраженной провоспалительной активностью (**ронколейкин, лейкинферон, Деринат, неовир, циклоферон, полиоксидоний, глутоксим**) и активаторов репарации (**Деринат**).

В случаях тяжелого сепсиса проведение пассивной иммунотерапии показано в максимальных объемах. Стимулирующая терапия минимальна и ограничивается применением препарата ронколейкин (поскольку есть дефицит регуляторного цитокина интерлейкина-2, ответственного за инициацию размножения Т-лимфоцитов) и препарата деринат (непосредственно используемого всеми клетками иммунной системы при размножении).

Ронколейкин:

- ♦ Известное вещество – интерлейкин-2;
- ♦ Известная активность вещества;
- ♦ Активирует клеточный иммунитет (Тх0);
- ♦ Восполняет дефицит эндогенного интерлейкина-2;
- ♦ Типичный «стимул» для иммунной системы, короткоживущий;
- ♦ Можно вводить перед операций с профилактической целью;

- ♦ 125–250–500–1000 тыс. МЕ в/в капельно медленно (5 часов) №1–3 с интервалами в 2–3 дня; можно в/м перед операцией;

- ♦ Чем более тяжелое состояние (особенно сепсис), тем более выражен иммунодефицит, тем более необходим.

Деринат (15мг/мл – 5 мл для в/м введения):

- ♦ Фрагменты нативной двухцепочечной ДНК (270–400 тыс. Дн);

- ♦ 10 инъекций через 24 часа;
- ♦ Активное поглощение клетками костного мозга, лимфатических узлов и эпителия;
- ♦ Активация метаболизма клеток через Toll-like рецептор 9;
- ♦ Участие в биосинтезе ДНК при размножении клеток;

- ♦ «Стройматериал» и «стимул» для иммунных клеток;
- ♦ Коррекция анемии, лейкопении, лимфопении;
- ♦ Улучшение деятельности сердечной мышцы;
- ♦ Ускорение перехода воспаления в фазу репарации;
- ♦ Заживление дефектов слизистых оболочек, кожи, свищей, рассасывание спаек.

Недостаточность действия иммунной системы при сепсисе напрямую зависит от количества лимфоцитов в крови. Чем более выражена лимфоцитопения, тем выше вероятность неблагоприятного исхода. В случае лимфоцитопении четко проявляется синергизм действия ронколейкина и дерината, обеспечивающих соответственно «стимулы» и «стройматериалы» для размножения клеток (рис. 3).

Коррекция лимфоцитопении при сепсисе ронколейкином и деринатом



Рис. 3.

Таблица 1. Иммунотерапия хирургических больных в состояниях средней и тяжелой степени тяжести.

Тяжесть состояния	Иммунотерапия		
	пассивная	активная	
		стимулирующая	репаративная
Тяжелый сепсис	Пентаглобин Донорская плазма	Ронколейкин Деринат	Деринат Аминокислоты Витамины
Тяжелое состояние катаболизма	Имуноглобулины для в/в введения Донорская плазма	Ронколейкин (предпочтительно при лимфоцитопении) Неовир (предпочтительно при моноцитопении) Деринат (предпочтительно при лейкопении, лимфоцитопении)	Деринат Аминокислоты Витамины
Среднее, переход к анаболизму, наличие осложнений	—	Деринат Полиоксидоний Неовир/ Циклоферон Глутоксим Лейкинферон	Деринат Витамины Лазерное облучение крови

Таблица 2. Иммуноterapia хирургических больных в фазе реконвалесценции.

Направления иммунотерапии			
системная		местная	
стимулирующая	активация репарации	стимулирующая	активация репарации
Антигенная: Ликопид, Рибомунил, УФО крови Химическая: Полиоксидоний, Милайф, Неовир, Циклоферон, Глутоксим Природная неидентичная человеческим веществам: Деринат, Миелопид, Тактивин, Растительные иммуномодуляты Природная идентичная человеческим веществам: Беталейкин, Лейкинферон	Деринат Актовегин Лазерное облучение крови	Беталейкин Лейкинферон	Деринат Физиотерапия Облепиховое масло

При наличии тяжелого состояния хирургического больного и зафиксированного уменьшения количества моноцитов крови (ответственных за выявление и «представление» антигенов другим клеткам) целесообразно применение препарата неовир/циклоферон.

Неовир/циклоферон:

Производные акридоновой кислоты (краситель);

- ◆ Стимуляция выброса эндогенного интерферона;
- ◆ Активация и увеличение количества моноцитов и эозинофилов крови;
- ◆ Повышение кислороднезависимых механизмов бактерицидной активности фагоцитов крови.

При улучшении общего состояния хирургических больных до уровня среднетяжелого, сопровождающегося переходом к анаболизму, задачи иммуотропной терапии существенным образом изменяются. В случаях наличия инфекционных осложнений, их замедленного регресса, вялого заживления ран появляется необходимость в более разнобразной стимуляции иммунитета, в том числе с использованием препаратов, обладающих определенной провоспалительной активностью: полиоксидоний, глутоксим, лейкинферон. Возможное небольшое повышение воспалительной активности способно благотворно воздействовать на иммунную систему.

Полиоксидоний:

- ◆ Полимер полиэтиленпиперазина с молекулярным весом 100 тыс. дальтон;
- ◆ Поликлональный активатор (сравним с липополисахаридным антигеном бактерий), обладающий провоспалительной активностью;
- ◆ Активация фагоцитоза, натуральных киллеров;
- ◆ Связывание в крови химически активных веществ.

Глутоксим:

- ◆ Серосодержащий полипептид (глутамин + цистеин + глицин);
- ◆ Метаболический регулятор, имитирующий окисленный глутатион;
- ◆ Активирует внутриклеточные ферменты: глутатион-трансферазу (пероксидазу, редуктазу);
- ◆ Активирует процессы тиолового обмена;
- ◆ Активирует продукцию интерлейкинов, в том числе ИЛ-2.

Лейкинферон:

- ◆ Не известные точно вещества и их пропорции (секрет иммунных клеток – фактор некроза опухоли, различные интерлейкины, интерфероны и пр.);
- ◆ Содержит провоспалительные цитокины;

◆ Типичные «стимулы» для иммунной системы, короткоживущие.

При удовлетворительном состоянии больных, в фазе реконвалесценции возможно с иммуностимулирующей целью применение всех групп препаратов – антигенных, химических, природных по происхождению – как системно (внутримышечно, подкожно) так и местно (аппликации на раны, обкалывание вокруг ран) (табл. 2).

Однако реально оценить действенность стимулирующей иммунотерапии у подобных больных крайне сложно, так как уже все проблемы преодолены, и «время лечит». Помогает ли этому какой-либо из этих препаратов – вопрос далеко не решенный.

При быстром заживлении ран и купировании последствий инфекционных осложнений основная задача иммунотерапии состоит в создании благоприятного режима завершения репарации: уменьшении вероятности образования спаек, снижении болевых ощущений и сокращения сроков полноценного восстановления функций поврежденных органов. Здесь на первый план выходит терапия, активирующая репарацию тканей. Следует заметить тесную связь между иммунными и репаративными клетками, поскольку клетки, исходно циркулирующие в крови в качестве иммунных (например, моноциты), затем перемещаются в соединительную ткань органов (становясь макрофагами) и там активно участвуют в репарации.

Рассматривая процесс воспаления в аспекте послеоперационного периода хирургии, следует подробнее остановиться на основных фазах воспаления (рис. 4).

Задача первой экссудативной фазы – усиление кровотока в области патологического очага, привлечение



Рис. 4.

к нему защитных клеток, выделение белков для «склеивания» тканей вокруг очага, образования спаек, препятствующих распространению возможной инфекции.

В течение следующей пролиферативной фазы происходит инфильтрация различными видами клеток зоны вокруг патологического очага. Задача клеток состоит в нейтрализации, растворении и «переработки» или выделении наружу чужеродного материала.

Во время репаративной фазы организм «расчищает» воспалительные «баррикады», удаляет спайки, замещает недостающие участки тканей разрастанием аналогичных клеток или же формированием соединительной ткани (рубцевание).

При наличии хронического воспалительного очага отмечается одновременное присутствие и экссудативной, и пролиферативной фаз воспаления с преобладанием первой (при обострении) или последней (при временном улучшении).

После выполнения радикальной операции по удалению патологического очага и благополучном течении послеоперационного периода нет необходимости в продолжении экссудативной и пролиферативной фаз. Необходимо сосредоточение усилий иммунной и ретикулоэндотелиальной систем на репарации, заживлении поврежденных участков. Организму не нужно наращивать провоспалительную активность, так как это будет возвращать воспаление в экссудативной фазе (отеку, покраснению, боли). Не имеет смысла также и применение противовоспалительных агентов (нестероидные противовоспалительные средства) в послеоперационном периоде, так как они будут ухудшать течение всех фаз воспаления, в том числе и репаративной. Предпочтение следует отдавать препаратам и методикам, направленным на активизацию и оптимизацию процессов заживления.

Одним из основных препаратов, способных осуществлять переход воспаления в репаративную фазу и улучшать результаты заживления, является **Деринат** (с. 3), который представляет собой набор фрагментов ДНК, необходимых клеткам в процессе размножения.

Другим препаратом биологического происхождения, активирующим репарацию, является **актовегин/солкосерил**.

Актовегин/солкосерил:

- ◆ Низкомолекулярные вещества, полученные при диализе крови телят;
- ◆ Не известны точно вещества и их пропорции;
- ◆ Содержит регуляторные пептиды, присущие молодым особям;
- ◆ Типичные «стимулы» для иммунной и ретикулоэндотелиальной систем, короткоживущие.

При сравнительном исследовании скорости заживления экспериментальной язвы желудка у крыс было установлено, что Деринат обладает наибольшей репаративной активностью. При введении солкосерила крысам с искусственно вызванной язвой желудка остаточный дефект слизистой оболочки оказался в 2 раза меньше по площади, чем в контрольной группе крыс, леченных физиологическим раствором, в то время как при введении Дерината эта площадь была в 4 раза меньшей. То есть репаративная активность Дерината превосходит таковую у солкосерила в 2 раза (рис. 5).

Деринат, ответственный за активацию клеточного компонента репарации, целесообразно сочетать с **лазерным облучением крови**, действие которого направлено на активацию сосудистого компонента репарации.

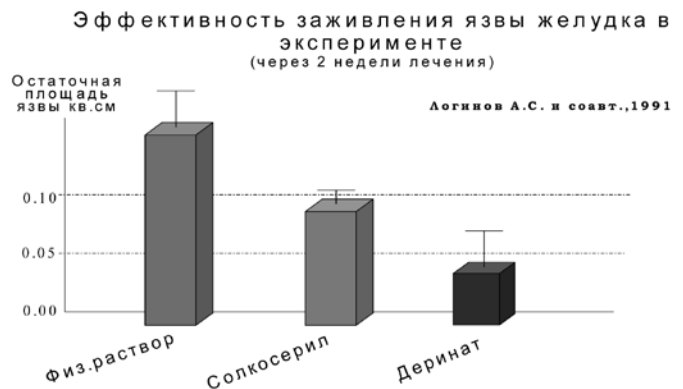


Рис. 5.

Лазерное облучение крови:

- ◆ Улучшение текучести крови и микроциркуляции тканей в области операции;
- ◆ Раскрытие новых капилляров – достижение равномерности кровоснабжения;
- ◆ Увеличение поступления защитных и энергетических средств в область операции.

5-дневное сочетанное использование Дерината и лазерного облучения крови в качестве дополнительного компонента послеоперационной терапии у больных, оперированных по поводу гнойных образований придатков матки, показало высокую эффективность подобного подхода к лечению.

В этой группе больных провоспалительная активность иммунной системы была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о более благоприятном течении заживления в опытной группе, с преобладанием репаративно-восстановительных процессов.

Положительный эффект такого способа активации репарации заключался в быстрой регрессии гиперемии и отечности области раны, уменьшении болей, снижении степени астенизации и тревоги (по опроснику Спилберга-Ханина – на 6.1 балла), укорочении срока госпитализации больных (на 2–3 дня) и отсутствии эффекта удорожания лечения.

Подводя итог рассмотрению вопроса иммуно- и репаративной терапии в хирургии, представляется возможным заключить, что спектр иммуностимулирующей терапии у хирургических больных существенно определен и ограничен. А вот раскрытие репаративных возможностей организма, достижение хороших отдаленных результатов и качества жизни после хирургических манипуляций находится на повестке дня и нуждается в дальнейших исследованиях и рекомендациях практическим врачам.

Список литературы

1. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. СПб-М., 2001, 315 с.
2. Громов М.И. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике // Terra medica nova.– 2006.– №1. (41). – с. 10–15.
3. Громов М.И., Новиков Е.И., Пивоварова Л.П., Попов А.С. Физические и биологические способы активации репарации в послеоперационном периоде у больных с гнойными заболеваниями придатков матки /Фундаментальная наука и клиническая медицина / Сб. науч. докл. конф. 15–16 ноября 2007 г., СПб., 2007.– с. 37–38.
4. Логинов А.С., Вайнберг Ю.П. Кольцов П.А. и др. Репаративное действие препаратов нуклеиновых кислот при экспериментальной язве желудка // Бюлл. экспер. биол. и мед.– 1991, № 7.– с. 59–60.