

Иммункорректирующая терапия при хирургической инфекции

М. И. Карсонова

Б. В. Пинегин

Р. М. Хаитов

Московская медицинская академия

им. И.М. Сеченова (ректор – академик РАН и РАМН

М. А. Пальцев), ГНЦ – Институт пульмонологии

Минздрава России, г. Москва (дир. – академик РАМН Р.М. Хаитов)

Immunocorrecting Therapy in Surgical Infection

M. I. Karsonova, B.V.

Pinegin, R. M. Khaitov

I.M. Sechenov Moscow

Medicnl Academy

(Rector - Academician of

RASci . & RAMSci M.A.

Paltcew) State Research

Centre - Institute of

immunology Russian

Health Ministry (Director

Acadclilician of RAMSci

R.M. Khaitov), Moscow

Введение

Как известно, при хирургических вмешательствах происходят изменения практически всех компонентов иммунной системы: фагоцитоза, гуморального и клеточного иммунитета, следствием чего является развитие послеоперационных инфекционных осложнений. Поэтому проблема иммунокорректирующей терапии является исключительно актуальной в хирургической практике и она может применяться как для профилактики, так и для лечения послеоперационных осложнений. Поэтому проблема иммунокорректирующей терапии является применением иммуностимулирующих лекарственных средств (ИТЛС), т.е. средств, направленных на восстановление нарушенного иммунитета. По происхождению их можно разделить на 3 группы: экзогенные, эндогенные и химически чистые или синтетические [29]. Данный раздел ставит перед собой цель осветить только те препараты из этих трех групп ИТЛС, которые разработаны и внедрены в клиническую практику за последнее десятилетие и являются новейшими достижениями отечественной и зарубежной науки.

Мы сочли целесообразным в начале данного обзора проанализировать некоторые особенности хирургических инфекционных осложнений, которые, на наш взгляд, несколько отличают их от обычных инфекционных заболеваний.

Особенности развития хирургических инфекций

Характерной чертой хирургических инфекций является то, что они, как правило, вызываются условно-патогенной микрофлорой, являющейся в основном внеклеточными микроорганизмами. В результате нарушения при операции целостности кожи или слизистых, являющихся для них в обычных условиях непреодолимой преградой, эти микробы попадают во внутреннюю среду макроорганизма и вызывают развитие инфекционного процесса. Кратко напомним, какие факторы иммунитета защищают макроорганизм от внеклеточных бактерий, проникших в его внутреннюю среду. Первыми на борьбу с ними вступают клеточные: нейтрофилы и тканевые макрофаги, и

гуморальные: комплемент и естественные антитела, факторы врожденного или естественного иммунитета. Фагоциты: нейтрофилы и макрофаги, захватывают бактерии, опсонизированные антителами и (или) комплементом, и убивают их. Эти события развиваются в течение первых часов практически при любой бактериальной инвазии. Поэтому в ранние сроки после любой хирургической операции наиболее целесообразным и логичным является применение ИТЛС, направленных на стимуляцию фагоцитарного иммунитета и, более конкретно, на стимуляцию функциональной активности нейтрофилов и макрофагов. Но функциональная активность этих клеток выражено зависит от синтеза Т-лимфоцитами цитокинов - интерлейкина-1 β (ИЛ), туморнекротического фактора- α (ТНФ), γ -интерферона, стимулирующих функциональную активность фагоцитов. Поэтому применение в ранние сроки после хирургической операции ИТЛС, действующих на Т-звено иммунитета, также является оправданным и логичным. При недостаточности факторов врожденного иммунитета и развитии инфекционного процесса на борьбу с возбудителями вступают клеточные: антигенспецифические Т-лимфоциты и вооруженные ими макрофаги, и гуморальные: специфические антитела, факторы приобретенного иммунитета. Поэтому на более поздних стадиях наиболее целесообразным является применение ИТЛС, стимулирующих развитие как клеточного, так и гуморального иммунитета. Приведенное подразделение этапов применения ИТЛС является очень условным и схематичным. Условность такого подразделения проявляется уже в том, что применение ИТЛС, направленных на стимуляцию фагоцитоза, является целесообразным не только на ранних, но и на всех этапах послеоперационного ведения больного, имеющего инфекционное осложнение.

Применение ИТЛС экзогенного происхождения при хирургических инфекциях

К ИТЛС экзогенного происхождения относятся препараты бактериального и грибкового происхождения. К медицинскому применению разрешены БЦЖ, пирогенал, продигозан, нуклеинат натрия, рибомунил, бронхомунал и др. Все эти препараты обладают способностью активировать функциональную активность нейтрофилов и макрофагов [13].

Как известно, микобактерии туберкулеза, входящие в состав полного адьюванта Фрейнда, обладают выраженной способностью стимулировать неспецифическую резистентность, клеточный и гуморальный иммунитет. Анализ компонентов микобактерии, ответственных за этот стимулирующий эффект, привело к открытию в составе пептидогликана клеточной стенки этих и практически всех бактерий нового мощного иммуностимулятора - мурамилдипептида [31, 32]. В России вещество, сходное по химической структуре, было выделено из противоопухолевого препарата бластолизина и далее было получено синтетическим путем [1]. Оно успешно прошло клинические испытания и получило фармакопейное название ликолипид. Препарат показал высокую эффективность при ряде вторичных иммунодефицитных состояний [8]. Главной мишенью ликолипида в организме являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Он усиливает практически все функции клеток этой системы, а именно:

- поглощение и киллинг микроорганизмов;
- киллинг чужеродных клеток (опухолевых и вирусинфицированных);
- синтез цитокинов: ИЛ-1, ТНФ, колониестимулирующий фактор, γ -интерферон и др.

Поэтому ликолипид обладает следующими свойствами [8]:

- антиинфекционным,
- противовоспалительным,
- репарационным,
- лейкопоэтическим,
- противоопухолевым (в эксперименте).

Применение ликолипида в хирургической практике показало его высокую эффективность как для профилактики, так и для лечения гнойно-септических послеоперационных осложнений [5,28, 30]. Для профилактики этих осложнений 3 группы больных, которым предстояла операция по поводу рака прямой кишки, в течение 10 дней перед операцией принимали внутрь по 1,2 и 3 мг ликолипида (таблетки). Применение ликолипида почти в 2 раза снижало частоту послеоперационных осложнений, которые чаще всего проявлялись в виде нагноения раны (в том числе и в малом тазу), или пневмоний [28]. Это различие в проценте осложнений было статистически значимо (среди 58

больных, получавших ликопид, и 54 больных, получавших плацебо, умерло в послеоперационный период 2 и 8 человек соответственно).

Лечение ликопидом послеоперационных гнойно-септических осложнений проводилось также у 3 групп больных, оперированных по поводу рака толстой кишки. Они также получали внутрь по 1, 2 и 3 мг ликопида в течение 10 дней. При оценке результатов его применения учитывали частоту развития дополнительных, не связанных с первичным процессом, гнойно-септических осложнений, характера течения (прогрессирования) основного процесса, а также летальность [28]. Применение ликопида для лечения гнойно-септических осложнений так же, как и в предыдущем исследовании, дало положительный результат: в 2 раза реже возникали дополнительные осложнения и значительно быстрее шло заживление основного процесса (среди 58 больных, получавших ликопид, и среди 60 больных, получавших плацебо, умерло 4 и 11 человек соответственно).

Как в случае профилактики, так и лечения ликопид оказывал положительное влияние на гематологические, биохимические и иммунологические параметры. У больных, получавших ликопид, наблюдалось по сравнению с больными, получавшими плацебо, статистически значимое:

- повышение количества лейкоцитов, в основном за счет нейтрофилов;
- повышение уровня гемоглобина, общего белка и альбумина;
- понижение уровня билирубина, мочевины и креатинина;
- повышение функциональной активности фагоцитов, определяемой по способности образовывать активные формы кислорода;
- повышение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и НК-клеток.

Применение инъекционной формы ликопида [5] также показало его высокую клиническую эффективность при лечении осложнений после операций на магистральных и коронарных артериях. Препарат применяли в дозе 0.125 мг каждый день внутримышечно в течение 10 дней. Комплексная терапия с применением ликопида позволила существенно снизить частоту таких осложнений, как парапротезные свищи, медиастиниты и воспалительные явления в области сосудистых протезов. При осложнениях после торакальных операций [5] таких, как нагноение раны вокруг трахеостомы, гнойные трахеобронхиты и бронхопневмонии, ограниченные эмпиемы, назначение инъекционной формы ликопида по той же схеме, что и при операциях на сосудах, давало быстрое очищение ран от гнойно-некротических масс, уменьшение отека и болезненности ткани, ускорение репаративных процессов. Происходило значительное уменьшение количества выделяемой гнойной мокроты, нормализация сна и аппетита, снижалась выраженность болевого синдрома.

Общее улучшение состояния как при операциях на сосудах, так и при торакальных операциях сопровождалось нормализацией иммунологических параметров. Прежде всего, статистически значимо усиливалась функциональная активность нейтрофилов, нормализовалось соотношение между иммунорегуляторными клетками: CD4- и CD8-лимфоцитамн, увеличивалось число естественных киллеров.

Можно надеяться, что как таблетированная, так и инъекционная форма ликопида найдет применение при всех видах хирургических инфекций. Вероятно, особенно перспективно его применение при операциях у раковых больных, характеризующихся сильным снижением исходных параметров иммунологической реактивности. Здесь еще целесообразно указать, что в эксперименте на животных ликопид показал выраженную способность ингибировать рост перевиваемых опухолей [1].

Применение ИТЛС эндогенного происхождения при хирургических инфекциях

В настоящее время в качестве ИТЛС эндогенного происхождения для профилактики и лечения послеоперационных осложнений применяются иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунитета: тимуса и костного мозга, и цитокины.

Из ИТЛС, полученных из костного мозга, в хирургической практике достаточно широкое применение нашел миелопид. Приведем краткую информацию об этом препарате. В начале 70-х годов было показано, что один из центральных органов иммунитета - костный мозг, продуцирует группу биорегуляторных пептидных медиаторов, названных миелопептидами [20]. Эти медиаторы

обладают выраженной биологической активностью и, прежде всего, способностью стимулировать многие звенья иммунного ответа, особенно гуморальный иммунитет [17]. Эти исследования явились основанием для создания препарата миелопида. Он представляет из себя смесь высокоочищенных низкомолекулярных пептидов с молекулярной массой 500-3000 D, выделенных из супернатанта культуры клеток костного мозга свиньи методом твердофазной экстракции. В его состав входит 6 миелопептидов (МП), каждый из которых обладает определенными биологическими функциями. Так, МП-1 усиливает функциональную активность Т-хелперов, МП-3 стимулирует активность фагоцитарного звена иммунитета и т.д.

В хирургической практике миелопид применялся у 75 больных, перенесших различные операции на сердце: протезирование аортального клапана, вальвуло- и аннулопластика митрального клапана, двойное протезирование и т.д. [3]. Для профилактики осложнений (чаще всего пневмония, трахеобронхит, медиастинит, нагноение раны) миелопид применяли внутривенно или подкожно по 6 мг (2 ампулы) на 1, 3, 4 и 5-е сутки после операции в комплексной терапии с антибиотиками. Группу сравнения составили 59 таких же больных, не получавших иммунотерапии. Анализ развития инспекционных осложнений показал, что в группе сравнения пневмония и нагноение раны с медиастинитом возникли у 15.5% и 18.9%: против 6.7% и 10.8% соответственно. Следует отметить, что осложнения, развившиеся у больных, получавших ликопид, протекали на фоне менее выраженной интоксикации и лихорадки, умеренного лейкоцитоза и сопровождались незначительным гнойным отделяемым из раны. Клиническое улучшение у больных, получавших ликопид, наступало на 12—14 день, у больных группы сравнения - на 17-21 день после операции.

Иммунологическое исследование показало, что уже на 1-2-е сутки после операции у больных различается выраженный иммунодефицит, при котором страдают практически все звенья иммунной системы. Проведение больным сразу после операции иммунотерапии с помощью миелопида приводило к значительному ускорению восстановления всех показателей иммунитета.

Количество Т- и В-лимфоцитов и Т-хелперов у этих больных достигало нормальных значений уже на 7-8 сутки. Также происходило восстановление функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, определяемое по способности синтезировать ИЛ-2 и иммуноглобулины [3].

Миелопид оказался также эффективным в комплексном лечении переломов нижней челюсти [25]. Назначение его на следующий день после травмы в дозе 3 мг (всего 5 инъекций на курс лечения) вело к ускорению по сравнению с группой сравнения купирования воспалительных явлений (имевшиеся секвестры в области перелома либо рассасывались, либо наблюдалось их самопроизвольное отхождение). Так, из 25 больных, которые поступили в отделение с острыми воспалительными явлениями мягких тканей, только 5 потребовалось проведение оперативного вмешательства, тогда как в группе сравнения всем больным было проведена операция секвестрэктомия.

Травма, также как и оперативное вмешательство, ведет к развитию иммунодефицита, которое, прежде всего, проявляется в понижении уровня Т-клеток уже на следующие сутки. Без иммуностимуляции это иммунодефицитное состояние сохранялось в течение 3-х недель. Применение миелопида привело к существенному улучшению иммунологических показателей: количество Т-лимфоцитов возвращалось к норме на 7-й день. Восстановление иммунологических показателей четко коррелировало с улучшением клинической картины заболевания [25].

Из ИТЛС, полученных из тимуса, в хирургической практике нашел применение целый ряд препаратов нескольких поколений. Приведем краткую информацию об этих препаратах. Толчком к их созданию стало открытие нового класса биологически активных соединений - пептидных гормонов тимуса [33]. К ним относится семейство тимозинов, тимопозтинов и сывороточный тимический фактор - тимулин. Эти тимические пептиды при поступлении в кровь оказывают влияние на всю периферическую иммунную систему, стимулируя рост и пролиферацию лимфоидных клеток. Установление этого факта явилось мощным толчком к созданию ИТЛС тимического происхождения.

К ИТЛС первого поколения относятся препараты, полученные на основе экстрактов ткани тимуса: тактивин, тималин, тимонтин, тимактид и др. Из этих препаратов в хирургической прак-

тике наиболее часто применяют тактивин, представляющий из себя комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота [2]. Он является эффективным иммунокорректирующим средством, увеличивая число Т-лимфоцитов, которое, как правило, всегда существенно понижается после операции, усиливает их функциональную активность, определяемую по способности продуцировать цитокины, стимулирует активность естественных киллеров, стволовых гемопоэтических клеток и нормализует ряд других показателей, характеризующих напряженность Т-клеточного иммунитета. Для лечения хирургических инфекций препарат вводят подкожно в дозе 1-2 мкг/кг ежедневно в течение 3-6 суток. Клиническая и иммунологическая эффективность отмечается уже на 1-е сутки, достигая максимума на 6-10 [24].

Клиническая эффективность тимических препаратов первого поколения не вызывает сомнения. Но у них есть один недостаток: они представляют собой неразделенную смесь биологически активных пептидов и их достаточно трудно стандартизировать. Прогресс в области синтеза ИТЛС-тимического происхождения шел по линии создания препаратов 2-го и 3-го поколения, представляющих собой синтетические аналоги естественных гормонов тимуса: $\alpha 1$ -тимозина и тимопоэтина, или фрагментов этих гормонов, обладающих биологической активностью. Последнее направление оказалось наиболее продуктивным, особенно в отношении тимопоэтина. На основе одного из активных фрагментов, включающего аминокислотные остатки 32-36 тимопоэтина, создан препарат тимопентин, получивший на Западе разрешение на медицинское применение [34] и иммунофан [14], получивший разрешение на медицинское применение в России и представляющий собой синтетический гексапептид (аналог участка 32-36 тимопоэтина). Оба эти препарата показали себя высокоэффективными в плане восстановления нарушенной иммунологической реактивности и, следовательно, в лечении и профилактике хирургических инфекций.

Иммунофан назначают курсами для подкожного или внутримышечного введения в дозе 0.005% по 1 мл в сутки в течение 7-10 дней. В случае необходимости курс лечения можно продолжить до 20 дней, но с введением препарата через день. Иммунофан применяется для лечения хирургических больных с септическим эндокардитом, длительно незаживающими ранами конечностей, с тяжелыми гнойно-септическими послеоперационными осложнениями [4]. Его применение в комплексном лечении особенно тяжелых осложнений позволило существенно снизить летальность. Так, летальность у больных с нагноившейся гематомой печени, септической пневмонией и перитонитом, не получавших иммунофан, составила 100, 80 и 78%, при применении же в комплексном лечении этих больных иммунофана летальность составила 33%, 33% и 50% соответственно. Как правило, у этих больных наблюдаются явления дезинтеграции всей иммунной системы. Она проявляется в понижении клеточного иммунитета: снижение всех популяций Т-лимфоцитов и их функциональной активности, и активации гуморального иммунитета: увеличение уровня IgG, IgM и циркулирующих иммунных комплексов [6]. Применение иммунофана позволило быстро и эффективно нормализовать измененные параметры иммунологической реактивности.

Иммунофан показал также клиническую эффективность при лечении тяжело обожженных больных с явлениями ожогового шока, острой ожоговой токсемией, септикопиемией, а также с сочетанной травмой.

К ИТЛС эндогенного происхождения относятся также цитокины, гликопротеины, синтезируемые моноцитами/макрофагами и лимфоцитами и осуществляющие регуляцию всех иммунных процессов. В настоящее время расшифрована аминокислотная последовательность большинства этих белков и методы генной инженерии дают возможность получать рекомбинантные цитокины в чистом виде практически в неограниченных количествах. Применение рекомбинантных цитокинов в качестве ИТЛС является одним из перспективных направлений в иммунотерапии и иммунопрофилактике заболеваний, связанных с недостаточностью иммунитета. Из цитокинов в качестве ИТЛС в настоящее время в хирургической практике применяются препарат беталейкин и интерфероны. Кратко об этих препаратах.

Беталейкин является лекарственной формой рекомбинантного ИЛ-1 β , разрешенного к медицинскому применению. ИЛ-1 β синтезируется в основном клетками моноцитарно-макрофагального ряда и имеет молекулярную массу около 30000 D. Одно из главных свойств ИЛ-1 заключается в

способности стимулировать функциональную активность лейкоцитов и Т- и В-лимфоцитов и костномозговое кроветворение [10]. Под его влиянием существенно усиливается поглотительная и переваривающая функция фагоцитов, что делает его применение целесообразным для лечения и профилактики хирургических инфекций.

Основным показанием к применению беталейкина в качестве ИТЛС являются вторичные иммунодефицитные состояния, развивающиеся после тяжелых травм, в результате гнойно-септических и гнойно-деструктивных процессов, развившихся после хирургических вмешательств [23]. Препарат назначается курсом в виде 5 ежедневных внутривенных капельных инфузий. При такой схеме лечения он показал высокую эффективность у 75% больных перитонитами, абсцессами и инфильтратами в брюшной полости, абсцессами легких, гнойными процессами в малой тазу, сепсисом, развившимся на фоне тяжелой механической и боевой травмы (всего 120 больных). После курса лечения наблюдалось улучшение общего состояния, нормализация температуры, уменьшение частоты сердечных сокращений, снижение летальности и уменьшение числа койко-дней по сравнению с контрольной группой. При этом происходила стимуляция очищения гнойных ран и ускорение генеративных процессов. Снижалось количество применяемых антибиотиков.

При оценке иммунного статуса больных, получавших беталейкин, было выявлено повышение уровня Т- и В-лимфоцитов и уровня лимфоцитов, экспрессирующих мембранный рецептор к ИЛ-2. Препарат в несколько раз увеличивал функциональную активность Т-лимфоцитов, определяемую по их способности давать пролиферативный ответ на Т-митогены. Параллельно с этим происходило существенное усиление функциональной активности нейтрофилов, а именно, усиление их миграции, поглотительной и бактерицидной активности. Полученные результаты свидетельствуют о безусловной эффективности препарата. Нет сомнений, что он найдет достойное место в лечении и профилактике вторичных иммунодефицитов вообще и иммунодефицитов, связанных с хирургическим вмешательством в частности.

Как известно, существует 3 группы интерферонов: α , β и γ , имеющие некоторые отличия по физико-химическим и биологическим свойствам. Наиболее продвинутыми в плане медицинского применения являются интерфероны группы α . По способу получения их можно разделить на естественные и рекомбинантные. Из естественных препаратов, по нашему мнению, в хирургической практике наиболее часто применяется лейкинферон. Он является лекарственной формой комплекса цитокинов, продуцируемых лейкоцитами периферической крови человека, которые обеспечивают активацию всех компонентов иммунной системы: (фагоцитоза, Т- и В-лимфоцитов). Помимо α -интерферона лейкинферон содержит и другие цитокины 1-й фазы иммунного ответа, в частности ИЛ-1 и ТИФ [11, 12], за счет чего и осуществляется активация практически всех стадий фагоцитарного процесса. Лейкинферон выпускается в ампулах для внутримышечного или внутривенного введения по 10^4 МЕ α -интерферона. Схема его применения зависит от формы заболевания и клинического состояния данного больного.

Лейкинферон хорошо зарекомендовал себя при хирургических инфекциях. В качестве подтверждения этого положения приведем данные по его применению при таком тяжелом заболевании как перитонит [26]. В исследуемой группе было 32 больных с распространенным и 2 больных с ограниченным перитонитом. На фоне традиционной терапии они получали лейкинферон внутримышечно или внутривенно (при плановых санациях брюшной полости) по 10^4 МЕ через день в течение 3—5 дней. (В группе сравнения было 16 больных перитонитом, которые получали только традиционную терапию.) Анализ клинической картины показал, что у больных, получавших лейкинферон, были менее выраженными боли в животе и перитонеальные симптомы, прекращалась тошнота и рвота. Уже на 3-и сутки исчезали вздутие живота, разлитое напряжение мышц передней брюшной стенки, появлялись кишечные шумы. В группе сравнения восстановление функций кишечника происходило значительно медленнее. Иммунный статус больных перитонитом характеризовался существенным подавлением практически всех параметров иммунитета. Под влиянием лейкинферона происходило прогрессирующее улучшение этих параметров. Уже на 7-е сутки уровень Т-лимфоцитов приближался к норме, почти в 2 раза увеличилось число Т-хелперов. Менее интенсивно восстанавливался фагоцитоз. Но он имел отчетливую тенденцию к повышению, тогда как в группе сравнения он продолжал понижаться. Таким образом, применение

лейкинферона в комплексном лечении перитонитов является без сомнения целесообразным. Имеются наблюдения о целесообразности его применения и для профилактики хирургических инфекций. Применение препарата за 12 суток до операции в указанной дозе способствовало более благоприятному течению раневого процесса: сроки нормализации температуры тела и формулы крови сокращались в 2 раза [11]. С целью улучшения клинического эффекта от проводимого лечения при хирургических инфекциях лейкинферон можно применять в комплексе с другими иммунобиологическими препаратами. Так, для профилактики интубационных осложнений наиболее эффективным оказалось применение перед операцией лейкинферона и тактивина, после операции - лейкинферона и сандоглобулина [9].

Без сомнения, большие перспективы для лечения и профилактики хирургических инфекций имеют рекомбинантные интерфероны, интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-12 и др.) и их комбинации. В России разрешен к медицинскому применению реалдирон - рекомбинантный человеческий интерферон α -2b, хорошо зарекомендовавший себя в лечении гепатитов и злокачественных новообразований.

Применение комбинации рекомбинантных цитокинов особенно существенно и важно у онкологических больных, имеющих исходно (перед операцией) супрессированный клеточный иммунитет. Примером этого является исследование, в котором было 3 группы больных, оперированных по поводу рака кишечника [35]. Первая группа больных получала 1.8×10^6 ЕД/м² рекомбинантного ИЛ-2 подкожно (дважды в день, в течение 5 дней), начиная с вечера перед операцией. Вторая группа больных получала по указанной схеме в комбинации с ИЛ-2 рекомбинантный α -интерферон в дозе 2 млн. ЕД. Третья группа была контрольной. Перед операцией у всех больных был понижен уровень НК- и LAK (лимфокинактивированные киллеры) клеток. Уже на 1-й день после операции у больных, получавших комбинацию цитокинов, усиливалась функция НК-лимфоцитов и увеличивалось число клеток, несущих маркеры естественных киллеров - CD16 и CD56. Параллельно с этим в обеих группах, получавших цитокины, нарастало число активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD25, CD38 и CD45R0. В контрольной группе все показатели клеточного иммунитета продолжали оставаться на низком уровне или имели тенденцию к дальнейшему понижению. Важно отметить, что цитокинотерапия и цитокинопрофилактика, направленная на восстановление клеточного иммунитета у раковых больных, имеет значение не только для лечения и профилактики послеоперационных осложнений, но и для профилактики возможного рецидива опухолевого процесса. С теоретических позиций это положение является несомненным, но для его подтверждения (или отклонения) требуются длительные и хорошо спланированные клинические наблюдения.

Применение химически чистых и синтетических ИТЛС в хирургической практике

Химически чистые и синтетические ИТЛС делятся на 3 подгруппы [30]: известные лечебные препараты, обладающие еще и иммуностимулирующими свойствами; вещества, полученные с помощью направленного химического синтеза и аналоги естественных иммуностимуляторов эндогенного и экзогенного происхождения. Примером аналогов естественных иммуностимуляторов экзогенного происхождения является ликопид, материал по которому мы сочли возможным представить в предыдущем разделе; примером аналогов естественных иммуностимуляторов эндогенного происхождения являются иммунофан и тимоген. Последний представляет из себя дипептид - глютамил-триптофан, входящий в активный центр тимического гормона тимозина. По механизму своего действия он сходен с другими препаратами тимического происхождения и соответственно, имеет примерно такой же диапазон клинического применения. Выпускается в ампулах для внутримышечного применения по 50-100 мкг (в течение 3-10 дней). Препарат также, как и тактивин может применяться для профилактики и лечения хирургических гнойно-септических осложнений, для усиления репаративных процессов при длительно незаживающих ранениях различной этиологии.

Ярким примером известных лечебных средств, обладающих еще и иммуностимулирующими свойствами, является противоглистный препарат - левамизол, относящийся к группе фенилимидазолов. Этот препарат заслуживает быть упомянутым хотя бы потому, что он является первым лекарственным веществом, разрешенным в США и других западных странах к

медицинскому применению как иммуностимулятор [34]. Левамизол с определенным успехом применялся при хирургических инфекциях. Его назначают внутрь по 150 мг в течение 4-х дней 2-4 курсами с интервалом в 1 неделю. В настоящее время левамизол как иммуностимулятор применяется сравнительно редко из-за наличия побочных эффектов.

Другим ярким примером известных лечебных средств, обладающих еще и иммуностимулирующими свойствами, является антилепрозный препарат — диуцифон, представляющий из себя сульфопиримидиновое соединение [6]. Вероятно, главной мишенью для действия диуцифона в организме являются Т-лимфоциты, которые под его влиянием приобретают повышенную способность к синтезу ряда цитокинов [15]. Клинические испытания препарата показали его эффективность при следующих гнойных хирургических заболеваниях [7]:

- острый деструктивный аппендицит,
- острый холецистит и холецистопанкреатит,
- деструктивный панкреатит,
- септический шок,
- перитонит
- перфоративная язва желудка,
- гнойный мастит,
- эндометрит и параметрит после кесарева сечения.

Применение диуцифона способствует улучшению иммунологических показателей уже к концу первых суток - пониженное под влиянием оперативного вмешательства количество Т-лимфоцитов возрастает до нормы и улучшается их функциональная активность по данным пролиферативного теста. Параллельно с этим улучшаются и показатели фагоцитарного и гуморального иммунитета, так как Т-клетки играют центральную роль в регуляции всех иммунных функций в организме. Улучшение иммунологических показателей совпадает и с улучшением клинического состояния больных, снижением интоксикации, благоприятным течением раневого процесса и т.д.

Схему назначения диуцифона определяет тяжесть течения послеоперационного осложнения: либо 2 инъекции в день по 0.2 г внутримышечно в течение 5—7 дней, либо по 3 инъекции по 0.2 г через день в течение недели [7].

К ИТЛС, полученным с помощью направленного химического синтеза, относится препарат полиоксидоний. Он представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперозина с высоким молекулярным весом [19, 22]. Препарат обладает широким спектром иммунофармакологического воздействия. Он стимулирует функциональную активность трех важнейших субпопуляций фагоцитов: подвижных макрофагов тканей, циркулирующие фагоциты крови и оседлые фагоциты ретикулоэндотелиальной ткани. Это проявляется в повышенной способности фагоцитов поглощать и переваривать микробы, в образовании активных форм кислорода, повышении миграционной активности нейтрофилов. Следствием способности активировать факторы естественного иммунитета является повышение под влиянием препарата устойчивости животных к экспериментальным инфекциям. Полиоксидоний повышает также функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, усиливая кооперативное взаимодействие между этими 2 важнейшими клеточными популяциями. При введении экспериментальным животным совместно с каким-либо антигеном полиоксидония наблюдается резкое усиление антителиобразования к этому антигену. Кроме того для полиоксидония характерно и еще одно важное свойство: он обладает детоксицирующими свойствами и в силу своего молекулярного веса и наличия на поверхности молекулы большого количества различных активных групп он активно адсорбирует на своей поверхности токсические субстанции, циркулирующие в крови. Полиоксидоний также обладает способностью снижать при совместном введении токсичность ряда лекарственных средств.

Клинические испытания препарата проводили на 78 больных генерализованными формами хирургической инфекции: сепсис, перитонит, абсцессы и инфильтраты брюшной полости, гнойные процессы малого таза [18, 27]. В исследовании было 4 группы больных, получавших на курс лечения 15, 30 и 45 мг препарата соответственно (больные 4-й группы получали обычное лечение без иммуностимулятора). Оценку эффективности лечения проводили по следующим параметрам:

летальность, прогрессирование гнойно-септического процесса, число койко-дней, нормализация параметров иммунной системы и др. Соответственно этим показателям результаты лечения оценивали как отличные, хорошие и т.д. Наилучшие результаты были получены при применении препарата в курсовых дозах 30 и 45 мг. В группе больных, получавших полиоксидоний в курсовых дозах 30 и 45 мг, хороший и отличный результат был получен у 75 и 80% больных соответственно. В контрольной группе хороший и отличный результат был получен у 42% больных. При использовании полиоксидония в дозе 45 мг на курс лечения отмечено значительное сокращение койко-дня, в других группах койко-день был примерно одинаковым.

Применение полиоксидония существенно улучшало ряд биохимических и иммунологических параметров. Во всех группах больных, получавших этот препарат, в отличие от больных контрольной группы, снижалась активность печеночных ферментов (АСТ и АЛТ), уровень билирубина, креатинина и мочевины сыворотки крови, что, вероятно, связано с антиоксидантными и детоксицирующими свойствами полиоксидония. У всех больных, имеющих в послеоперационный период гнойно-септические осложнения, наблюдались нарушения иммунного статуса, степень выраженности которых зависела от тяжести этого осложнения: снижалась функциональная активность фагоцитарных клеток, уменьшался уровень CD3 и CD4 Т-лимфоцитов и IgG.

Представленные данные явились основанием для рекомендации применения полиоксидония для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений у хирургических больных, а также для стимуляции репаративных процессов при длительно незаживающих ранах любой этиологии. Имеющийся уже сегодня клинический материал показывает высокую перспективность применения полиоксидония практически при всех видах хирургических инспекций.

Заключение

Так как любая хирургическая операция вызывает развитие иммунодефицитного состояния той или иной степени тяжести, ИТЛС должны обязательно входить в комплекс лечебных мероприятий при развитии у больных инфекционных осложнений. Целесообразно также проведение иммунопрофилактических мероприятий перед хирургическими операциями, особенно при тяжелых и длительных операциях на желудочно-кишечном тракте, сердце, магистральных сосудах и т.д.

Суммируя представленный материал, следует отметить, что практически все ИТЛС, применявшиеся в хирургической практике показали неплохой эффект в плане лечения и профилактики хирургических инфекций. На наш взгляд, это является следствием того, что иммунная система работает по принципу системы мобилей [21], т.е. системы сообщающихся весов. В такой системе любой груз, положенный на чашку одних из весов, вызывает движение этой чашки и приводит в движение практически всю систему. Аналогичная ситуация имеет место и в иммунной системе: активация одного из ее компонентов с помощью ИТЛС ведет к активации и других участников этой системы, следствием чего и является положительный клинический эффект практически всех использовавшихся в хирургической практике ИТЛС.

Однако, по-нашему мнению, наиболее целесообразным является применение ИТЛС с действием, преимущественно направленным на фагоцитарную систему. Это обусловлено двумя обстоятельствами: во-первых, фагоцитоз играет решающую роль в элиминации условно-патогенных внеклеточных бактерий (которым принадлежит главная роль в развитии инспекционных осложнений у хирургических больных), во-вторых, активация фагоцитарных клеток моноцитарно-макрофагального происхождения вызывает естественную активацию всех компонентов иммунной системы (т.е. такую активацию, которая имеет место в ходе развития обычного иммунного ответа).

В силу сказанного наиболее перспективными ИТЛС для лечения и профилактики хирургических инфекций являются следующие препараты последнего поколения, обладающие выраженным эффектом на фагоцитарную систему иммунитета:

- ликолипид;
- полиоксидоний;
- рекомбинантные цитокины типа беталейкина.

Мы полагаем, что создание искусственных аналогов экзогенных и эндогенных естественных иммуностимуляторов, рекомбинантных цитокинов и синтетических препаратов направленного действия является наиболее перспективным направлением в создании ИТЛС нового поколения.

Список литературы

1. *Андропова Т.М., Иванов В.Т.* The structure and immunological function of glucosaminylmuramyl peptides // Sov. Medic. Rev. D. Immunology. Harwood Acad. Publ. 1991. №4. P. 1-63.
2. *Арион В.Я.* Иммунологически активные факторы тимуса. В кн. Итоги науки и техники. Серия Иммунология. М., 1981; Т. 9
3. *Богомолова Н.С., Аббакумов Р.Н., Степаненко Р.Н. и др.* Иммунокорректирующее действие миелопида у больных после операции на сердце в условиях искусственного кровообращения // Иммунология 1991. № 1. С.55-58.
4. *Винницкий Л.И., Бунатян К.А.* Иммунологические проблемы в хирургической практике. Иммунологический мониторинг патологических состояний и иммунореабилитация. Теч. докл. Всеросс. конф. М., 1995. С. 143-144.
5. *Винницкий Л.И., Бунатян К.А., Пинегин Б.В. и др.* Отечественный иммуномодулятор нового поколения ликолипид в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений в хирургической практике // Вестник РАМН. 1997. № 11 . С. 46-48.
6. *Голощапов Н.М.* Новый иммуномодулятор диуцифон (научно-клинические данные). Новгород, 1992.
7. *Голощапов Н.М., Заика Г.Ф., Зинькович В.И., Голощапова Е.Н.* Применение диуцифона для иммунокоррекции аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитных состояний. Методические рекомендации. Тольятти. 1992.
8. *Иванов В.Т., Хаитов Р.М., Андропова Т.М., Пинегин Б.В.* Ликолипид (глюкозаминилмурамилдипептид) новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью // Иммунология. 1996. № 2. С. 4-6.
9. *Карлов В.А., Белоцкий С.М., Гуцу Е.В. и др.* Неотложная иммунокоррекция при синдроме длительного раздавливания // Российский мед. журн. 1992. № 5. С. 45-48.
10. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А.* Эндогенные иммуностимуляторы. СПб.: Изд. Гиппократ, 1992.
11. *Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. и др.* Препараты интерферона в комплексной терапии бактериальных инфекций // Антибиот. химиотер. 1989. Т. 34. № 9. С. 691-696.
12. *Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А.* Концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических заболеваниях // Журн. микробиол. 1995. №5 С. 104-110.
13. *Лазарева Д.Н., Алехин Е. К.* Стимуляторы иммунитета. М.: Медицина, 1985.
14. *Лебедев В.В., Ермолин Г.А., Титов М.И. и др.* Способ получения вещества, стимулирующего клеточный и гуморальный иммунитет. Авторское свидетельство СССР № 1469616.
15. *Лесков В.П.* Взаимодействие лимфоцитов с аутоэритроцитами. Автореф. док. дис. М., 1986.
16. *Максимов С.Л., Лебедев В.В., Иванушкин., Кокорева Л.Н.* Изменение некоторых показателей клеточного иммунитета у больных ХАГ и ХПГ и возможности выбора иммунокорректирующей терапии. Мат. IV Всесоюзного съезда гастроэнтерологов. М., 1990. № 2. С. 169-171.
17. *Михайлова А.А.* Индивидуальные миелопептиды - лекарства нового поколения", используемые для иммунореабилитации // Int J Immunoreabilit 1996. №2. С. 27-31.
18. *Патютко М.Ю.* Клинико-иммунологическая оценка применения нового иммуномодулятора "полиоксидоний" в комплексной терапии гнойно-септических осложнений у хирургических больных. Автореф. канд. дис. М., 1996.
19. *Петров Р.В., Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И.* Иммуногенетика и искусственные антигены. М.: Медицина, 1983.
20. *Петров Р.В., Михайлова А.А., Захарова Л.А. и др.* Myelopeptides - bone marrow mediators with immunostimulating and endorphinlike activity // Scand J. Immunol. 1986. № 24. P. 237-243.
21. *Петров Р.В.* Я или не я. Иммунологические мобили. М.: Молодая гвардия, 1987.

22. *Петров Р.М., Хаитов Р.М.* Искусственные антигены и вакцины. М.: Медицина, 1988.
23. *Симбирцев А.С.* Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. 1998. принята к печати.
24. *Соловьев Г.М., Петрова И.В., Ковалев С.В.* Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических заболеваний. М.: Медицина, 1987.
25. *Степаненко Р.П., Рязанов П.Е., Молдокулов О.А., Власенко Р.Я.* Миелопид: иммунокоррегирующая активность при переломах лицевых костей и травматическом остеомиелите // Иммунология. 1991. № 1. С. 44-47.
26. *Струсов В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л. и др.* Иммунокоррекция лейкоинфероном при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости // Антибиот. химиотер. 1002: 37. № 2. С. 40-44.
27. *Хаитов Р.М., Иванова А.С., Некрасов А.В., Патютко М.Ю.* Результаты применения нового иммуномодулятора полиоксидоний у больных с послеоперационными гнойно-септическими процессами. Тез. Актуальные проблемы клинической иммунологии. Сочи, 1994. 109 с.
28. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Бутаков А.А. и др.* Иммунотерапия инфекционных послеоперационных осложнений с помощью нового иммуностимулятора ликопида // Иммунология. 1994. № 2. С. 47— 50.
29. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Бутаков А.А., Андропова Т.М.* Immunotherapy of infections postoperative complications with gilicosaminylmuramyl dipeptide. Immunotherapy of Infections. Ed. N. Masihi. Marcel Dekker, Inc. N.Y, Basel, Hong Kong. 1994. P. 205-211.
30. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина. 1996. № 8. С. 7-13.
31. *Adam A., Lederer E.* Muramyl peptides: immunomodulators. sleep factors and vitamins // Mod. Mes. Rev. 1984. № 4.P. 111-152.
32. *Ellouz F., Adam A., Cioburi R., Lederer E.* Minimal structural requirements for for adjuvants activity of bacterial peptidoglycan derivates // Biochem. Biophys. Commun. 1974. №59. P. 1317-1325.
33. *Coldstein A.L., Thurman G.B., Cohen G.N., Hooper J.A.* Thymosin: chemistry, biology and clinical application. In: Biol. Activities of Thymic Hormones. Ed. DW van Bekkeim. Rotterdam, 1975. 173 p.
34. *Hadden J.W.* Immunostimulants // Immunol. Today. 1993.14. P. 275-280.
35. *Nikols P.H., Ramsden C.W., Ward U. et al* Perioperative modulation of cellular immunity in patients with colorectal cancer // Clin. Exp. Immunol. 1993. № 94. P. 4-10