

Применение иммуномодуляторов в хирургической практике

М. И. Громов, доктор медицинских наук,
ГУ СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,
Санкт-Петербург, Россия

Лечение больных хирургическими методами имеет существенные особенности, связанные с наличием такого значительного по размерам и опасного для здоровья патологического очага, что лишь его удаление (или опорожнение) оперативным путем может привести к излечению больного или существенному улучшению его состояния. Сам патологический очаг, а также оперативный доступ к нему неизбежно приводят к появлению в организме большого количества поврежденных тканей и повышенной их обсемененности бактериальной микрофлорой. В создавшихся условиях особенно высокая нагрузка падает на иммунную систему, основными задачами которой являются четкое отграничение тканей, оказавшихся нежизнеспособными, удаление их из организма, обезвреживание находящихся в зоне операции микроорганизмов и удаление их, заживление места операции с возможно более полным восстановлением функции органов, вовлеченных в оперативный процесс.

Недостаточность иммунитета приводит к развитию у хирургических пациентов осложнений, которые обычно подразделяют на инфекционные, гнойные и репаративные (утрата функции в полном или частичном объеме). Причем в начальном периоде развития осложнений это может быть связано не только (и не столько) с недостаточной активностью иммунного ответа, но и с чрезмерным количеством нежизнеспособных тканей, нарушением целостности покровных тканей, прямым контактом органов с внешней средой и т.п. Общепринятыми и эффективными мерами лечения осложнений являются системная и местная терапия антибиотиками и антисептиками, а также проведение повторных оперативных воздействий для санации очага.

Интенсивная работа иммунной системы с течением времени неизбежно приводит к постепенному снижению ее эффективности, истощению запаса как клеточного состава иммунокомпетентных органов, так и возможности продуцирования ими необходимых регулировочных сигналов. Любые проявления слабости иммунитета или иммунодефицита отражаются на сроках и качестве заживления повреждений, что приводит к формированию грубых и, зачастую, деформирующих рубцов, затрудняющих функционирование затронутых органов.

Современная тактика лечения хирургических больных, помимо выполнения квалифицированного оперативного пособия и рациональной антимикробной терапии, должна обязательно дополняться иммуномодулирующей терапией в следующих случаях:

- наличие больших по объему очагов повреждения;
- выполнение операций средней или высокой степени сложности;
- наличие неблагоприятных сопутствующих заболеваний;
- осложненное течение послеоперационного периода.

Помимо перечисленных моментов, отражающих недостаточно эффективную работу иммунной системы, иммуномодулирующая терапия может и должна назначаться для создания *наиболее благоприятных* условий заживления тканей, что отражается в следующих аспектах качества лечения:

- снижение вероятности образования спаек;
- минимизация размеров и косметических недостатков послеоперационного рубца;
- уменьшение сроков лечения в послеоперационном периоде;
- возможно более быстрое и полное восстановление утраченных в результате заболевания функций.

Исходя из хирургических особенностей контингента больных, а также из задач, возлагаемых на иммуномодулирующую терапию, следует подходить к выбору иммуномодуляторов с определенными требованиями:

- иммуномодулятор не должен иметь иммунодепрессивного действия;
- иммуномодулятор не должен быть антигеном или имитатором антигена, поскольку у хирургических больных антигенная нагрузка существует в избытке;
- иммуномодулятор должен иметь преимущественно антибактериальное действие;
- иммуномодулятор должен способствовать «пассивному» связыванию и нейтрализации действия антигенов;
- иммуномодулятор должен иметь достаточно сильный иммуностимулирующий эффект, реализующийся в условиях иммунодефицита и постоянного присутствия в организме большого количества антигенного материала; чем более выраженным оказывается иммунодефицит, тем сильнее должно быть иммуностимулирующее воздействие;
- иммуномодулятор должен восполнять имеющийся недостаток компонентов иммунитета;
- иммуномодулятор должен обеспечивать благоприятные условия для заживления тканей.

Реализация подобных требований представляется сложной задачей, которую, чаще всего, невозможно решить с помощью одного фармакологического агента. Однако применение данного подхода к оценке большого количества имеющихся средств с иммуномодулирующим действием позволяет их определенным образом сгруппировать, ранжировать и выделить те из них, которые нецелесообразны для применения, и те, которые можно применять, используя как в возможных комбинациях, так и последовательно.

Если не принимать в расчет иммунодепрессивные препараты, то всю совокупность иммуномодуляторов можно разделить по основному принципу действия на «пассивную», заместительную иммунотерапию (плазма, иммуноглобулины) и «активную», иммуностимулирующую и иммунорегулирующую терапию. Среди последних целесообразно выделить следующие группы препаратов:

- содержащие бактериальные, дрожжевые антигены или химически синтезированные имитаторы, обладающие антигенной активностью;
- природные неидентичные человеческим иммуномодуляторы;
- природные человеческие или полученные генной инженерией идентичные человеческим иммуномодуляторы;
- химически синтезированные иммуномодуляторы.

Необходимость применения «пассивной» иммунотерапии иммуноглобулинами возникает при высоком уровне интоксикации, недостаточной эффективности проводимого лечения, нарастании признаков системного воспалительного ответа, развитии осложнений, констатации сепсиса. Клиническая эффективность продемонстрирована по отношению к иммуноглобулинам для внутривенного введения. Обычные человеческие иммуноглобулины G (Октагам, Интра-глобин и др., 50–600 мл на курс) или с повышенным содержанием IgM к грамотрицательным микроорганизмам — кишечной и синегнойной палочкам (Пентаглобин, 50–1000 мл на курс) — относятся к эффективным, но дорогостоящим средствам и используются при выраженной интоксикации, опасности развития сепсиса и септического шока. Основная задача «пассивной» иммунотерапии состоит в «связывании» антигенов, токсинов и цельных микроорганизмов, в уменьшении степени их воздействия на иммунную систему, которая находится в постоянном гиперстимулированном состоянии.

«Активная» иммунотерапия должна использоваться с учетом тяжести состояния хирургических пациентов, обширности зон повреждения, фазы репаративного процесса, а также особенностей иммунного статуса пациента.

В случаях тяжелого и среднетяжелого состояния хирургического пациента, при наличии значительных по размерам ран (что обычно проявляется повышенным катаболизмом, снижением массы тела больного), на фоне инфекционно-гнойного процесса не следует применять иммуностимулирующие препараты из группы антигенов или имитаторов антигенов (Пирогенал, Ликопид, Рибомунил, Бронхомунал). Антигенная стимуляция и так достаточна и даже избыточна. Среди других групп препаратов следует отдавать предпочтение сильнодействующим агентам. Как же их выбрать, если не существует сравнительных исследований множества имеющихся препаратов, проведенных на однотипных контингентах больных? Сила препарата, его действенность в определенной мере должна проявляться по всем основным направлениям действия иммунитета — и противобактериальному, и противовирусному, и противоопухолевому. Тогда это должен быть если и не сильно, то, по крайней мере, *точно* действующий иммунопрепарат.

Набор таких лекарств представляется уже более узким. К ним следует отнести рекомбинантный интерлейкин-1 (Беталейкин), рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин), рекомбинантные интерфероны (Реальдирон, Реаферон, Интрон А и т. д.), Лейкинферон, Деринат, Неовир, Циклоферон, Полиоксидоний, Глутоксим, Левамизол. Из этого перечня следует исключить препараты, обладающие выраженной провоспалительной активностью, использование которых обязательно сопровождается увеличением уровня интоксикации (Беталейкин, рекомбинантные интерфероны), а также Левамизол, токсичность которого значительно возрастает при сочетанном применении с антибиотиками. Индивидуальные особенности оставшихся препаратов следует описать более подробно.

Ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2 человеческий) изготавливается путем выделения из культуры дрожжей, в геном которых встроен человеческий ген, ответственный за производство белка интерлейкина-2. Препарат выгодно отличается тем, что он состоит из известного вещества с известной активностью действия. Интерлейкин-2 ответственен за активацию клеточного иммунитета, недостаток которого всегда бывает при тяжелом состоянии хирургического больного. Ронколейкин восполняет дефицит эндогенного интерлейкина-2, увеличивает количество Т-лимфоцитов, особенно Т-хелперов, активирует скорость их созревания от «наивных» Т-нулевых до Т-хелперов 2-го типа, которые ответственны за уровень активности клеточного компонента иммунитета [1].

Препарат является короткодействующим, его нужно вводить внутривенно капельно в течение 4–5 ч в дозе от 500 тыс. до 1 млн МЕ с интервалом между введениями 2–3 дня и не более 3 раз, чтобы избежать перестимуляции и торможения иммунитета. Представлены сведения о возможности применения меньших внутривенных дозировок — 125–250 тыс. МЕ. Показана возможность и внутримышечного введения. Также

существуют данные об эффективности предоперационного применения Ронколейкина с целью профилактики развития иммунодефицита и осложнений в послеоперационном периоде. Противоопухолевая его активность продемонстрирована на примере лечения гипернефромы с использованием дозировок 1–2 млн МЕ. Препарат не влияет на заживление тканей и является типичным примером введения чистого «стимула» для иммунной системы, нехватка которого отмечается при выраженном состоянии интоксикации и иммунодефиците (например, сепсисе).

Лейкинферон является совокупностью природных, идентичных человеческим, цитокинов (ФНО, различные интерлейкины, интерфероны), которые секретируются в окружающую среду лимфоидными клетками в ответ на химическую стимуляцию. Препарат имеет не выявленный в полной мере набор и удельный вес действующих агентов. Применяется он в дозе 10 тыс. МЕ внутримышечно ежедневно или с интервалами 1–3 дня в количестве 10–15 инъекций. Лейкинферон содержит как необходимые цитокины, которые находятся в дефиците (вполне возможно, что и те, о которых мы еще ничего не знаем), так и те, которые являются избыточными (например, провоспалительный цитокин ФНО). Препарат не влияет на заживление тканей.

Деринат — натрия дезоксирибонуклеат — представляет собой набор полимерных фрагментов нативной ДНК с молекулярной массой 270–400 тыс. дальтон, получаемый из молок осетровых рыб. Биологической активностью обладает только нативная ДНК, сохранившая свою двухцепочечную структуру, скрученную в спираль. Денатурированная ДНК в гораздо меньшей степени способна проникать внутрь клетки по сравнению с нативной ДНК. В организме меченая радиоактивной меткой нативная ДНК накапливается, преимущественно, в органах иммунной системы и кроветворения — костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, а также в эпителии кишечника. Экзогенная ДНК, проникая в клетку, способна активировать ее общий метаболизм. Определенный участок ДНК способен вступать во взаимодействие с так называемым Toll-like receptor 9. Следствием активации этого рецептора является стимуляция реакций иммунитета, увеличение продукции цитокинов мононуклеарами. Кроме того, полимерная ДНК, подвергаясь внутриклеточной деградации до каких-то активных фрагментов, может участвовать в биосинтезе собственных молекул ДНК клетки [2]. Таким образом, деринат способен выступать и в качестве «стимула» для иммунной системы, и в качестве «стройматериала» для удвоения ядра клетки — необходимого этапа ее размножения. Деринат восполняет дефицит пластического материала, необходимого всем клеткам организма и особенно тем, митотическая активность которых наиболее велика (костномозговые и иммунные клетки, покровные ткани). Активирующее действие дерината на иммунные клетки в очаге поражения также имеет важное значение в реализации терапевтического эффекта этого препарата

В случаях тяжелой лейкопении после химиотерапии опухолей, а также выраженной лимфопении при сепсисе положительный эффект начинает проявляться уже после одной инъекции препарата. В случаях тяжелого сепсиса отмечается синергизм в действии дерината и ронколейкина: рост числа лимфоцитов при сочетанном применении этих препаратов наблюдается в гораздо большей степени по сравнению с отдельным использованием каждого из этих средств [3].

Деринат активирует как противобактериальный, так и противовирусный, противогрибковый и противоопухолевый иммунитет. Данный препарат стимулирует репаративные и регенеративные возможности организма. Оправданно его применение перед выполнением оперативного вмешательства для создания в организме запаса дезоксирибонуклеиновой кислоты. При добавлении Дерината в комплексное лечение улучшается сократительная способность миокарда, отмечается более быстрое заживление дефектов слизистой оболочки, кожи, свищей. При сравнительном исследовании влияния Дерината и Солкосерила на скорость заживления экспериментальной язвы желудка оказалось, что на фоне применения Дерината дефекты слизистой оболочки закрываются в 2 раза быстрее [4]. Остаточный рубец после применения Дерината становится менее выраженным, без деформации окружающих тканей, а часто и вовсе незаметным. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер. Период его полувыведения составляет около 72 ч. Применяется он внутримышечно по 1 ампуле (75 мг) 2 раза в неделю, курс 5–10 инъекций. В тяжелых случаях возможно применять через день. Кроме того, Деринат эффективен при местном применении в виде аппликаций, а также per rectum.

Неовир и Циклоферон являются практически одним и тем же химически синтезированным веществом — производным акридоновой кислоты, которая ранее использовалась в качестве красителя клеток. Оказалось, что иммунные клетки могут активироваться, поглощая это вещество. Данные препараты относят к экзогенным интерфероногенам, то есть к «стимулам», в ответ на введение которых иммунные клетки выделяют значительное количество интерферона. Однако, помимо активации противовирусного иммунитета, Неовир и Циклоферон способны усиливать противобактериальный и противоопухолевый иммунитет. Отличительной особенностью Неовира является его способность увеличивать количество и активность моноцитов и эозинофилов крови. Известно, что моноциты инициируют иммунный ответ на появление антигена в крови. Они ответственны за распознавание антигенов и их представление (процессинг) другим иммунным клеткам. Эозинофилам приписывают функцию киллеров опухолевых клеток. Применение Неовира/Циклоферона особенно показано при нарушениях моноцитарного компонента иммунитета. Имеются также сведения об эффективном использовании Неовира в лечении предраковых состояний в гинекологии.

Полиоксидоний относится к группе химически синтезированных иммуномодуляторов и представляет собой производное полиэтиленпиперазина. Иммунокорригирующее действие препарата обусловлено прямым воздействием на фагоциты и натуральные киллеры, а также стимуляцией антителообразования. Имеются данные, что Полиоксидоний обладает выраженной детоксикационной активностью, которая определяется структурной и высокомолекулярной природой препарата. Препарат используют для снижения иммунодепрессивного, гепато- и нефротоксического действия химиотерапевтических средств до и во время проведения терапии опухолей курсом из 10 инъекций по 6–12 мг через день. Некоторая сложность применения Полиоксидония у онкологических больных основана на имеющихся сведениях о том, что препарат повышает устойчивость мембран клеток к цитолитическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижая их токсичность, а значит, и эффективность действия химиотерапии на опухолевые клетки.

Полиоксидоний рекомендуется в виде монотерапии для профилактики послеоперационных осложнений и коррекции вторичных иммунодефицитов. Препарат можно вводить внутримышечно, внутривенно капельно в дозе 6–12 мг один раз в сутки ежедневно, через день или 1–2 раза в неделю в зависимости от вида заболевания и тяжести состояния больного. Выпускается он и в виде суппозитория.

Глутоксим также относится к группе химически синтезированных иммуномодуляторов, являясь полипептидом — метаболитическим регулятором из разряда тиопозтинов. Препарат включает в себя глутамин, цистеин, глицин и напоминает по химическому строению окисленный глутатион. Каждая его молекула содержит два атома серы. Глутоксим способен активировать внутриклеточные ферменты (глутатион-редуктазу, глутатион-трансферазу и глутатион-пероксидазу), которые далее активируют реакции тиолового обмена и сопрягают процессы синтеза серо- и фосфоросодержащих макроэргических соединений. Препарат регулирует эндогенную продукцию ряда интерлейкинов и гемопоэтинов, а также воспроизводит эффекты интерлейкина-2. Глутоксим способен воздействовать на генетически поврежденные клетки, индуцируя их запрограммированную гибель (апоптоз). Препарат эффективен при лечении различного рода вирусных заболеваний, а также для улучшения качества жизни больных с запущенными формами опухолевого процесса. С целью профилактики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний глутоксим применяют ежедневно внутримышечно или внутривенно по 10–60 мг в виде курса с суммарной дозой 50–300 мг в зависимости от тяжести состояния пациента и характера заболевания.

Наши рекомендации по применению упомянутых иммунопрепаратов хирургических больных представлены в табл. 1.

Таблица 1. *Оптимальная иммунотерапия хирургических больных 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)	Деринат Аминокислоты Витамины
Среднее, переход к анаболизму, наличие осложнений		Деринат Полиоксидоний Неовир/Циклоферон Глутоксим Лейкинферон	Деринат Витамины

Улучшение общего состояния хирургических больных до уровня удовлетворительного существенным образом изменяет задачи, возлагаемые на иммунотропные препараты. При нарушении репарации, медленном

заживлении ран, длительном течении инфекционных осложнений появляется необходимость в менее сильной стимуляции иммунитета. Возможно сочетание общего иммуностимулирующего и иммуномодулирующего воздействия, в том числе с помощью и антигенной стимуляции, и местного применения иммуностимуляторов в области непосредственного заживления ран.

В дальнейшем при полном заживлении ран и купировании последствий инфекционных осложнений основная задача иммунотерапии состоит в создании наиболее благоприятного режима для завершения репарации: формирования минимального по размерам и эластичного по структуре рубца, уменьшения вероятности образования спаек, снижения болевых ощущений и сокращения сроков полноценного восстановления функций поврежденных органов.

Помимо фармакологических средств на активность иммунитета и качество репарации может оказывать воздействие свет различных диапазонов волн, сочетание которого с фармакологическими препаратами имеет синергичный эффект. Состояние хирургических пациентов в этом периоде существенным образом улучшается с каждым днем (или с каждой неделей), то есть «время лечит». При таких благоприятных условиях реконвалесценции очень трудно бывает выделить то положительное, что дополнительно привносят иммуномодуляторы. И уж тем труднее сравнить их между собой при отсутствии единообразных групп пациентов в различных исследованиях. Вполне возможно, что одного и того же эффекта, например при антигенной стимуляции, можно достичь различными способами или агентами. В этом случае решающее значение в выборе того или иного препарата оказывают медицинские традиции или собственный опыт врачей.

В табл. 2 представлены принципиальные направления иммуномодулирующей терапии при удовлетворительном состоянии хирургических больных.

Таблица 2. Возможная иммунотерапия в фазе реконвалесценции при удовлетворительном состоянии хирургических больных

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 Природная идентичная человеческим веществам: Беталейкин, Лейкинферон	Деринат Солкосерил / Актвегин Лазерное облучение крови Растительные иммуномодуляторы	Беталейкин Лейкинферон	Деринат Физиотерапия

Выводы

Подытожив возможности иммунотерапии в комплексном лечении хирургических заболеваний, следует отметить, что важность этого компонента лечения несомненна во всех лечебных периодах. Возможно применение иммуномодуляторов перед тяжелым оперативным вмешательством (Ронколейкин, Деринат, иммуноглобулины для внутривенного введения). Определенными представляются роль, возможности и ограничения иммунотерапии на фоне крайне тяжелого и тяжелого состояния пациентов. Понятна значимость иммунотерапии для коррекции осложнений хирургического лечения при среднетяжелом состоянии больных. Наиболее сложными и трудно доказуемыми остаются иммуномодулирующие вмешательства у больных в состоянии реконвалесценции.

Обоснованный выбор одного иммунопрепарата или сочетания нескольких средств, определение точки приложения воздействия (местно и/или системно) — все это остается актуальной задачей создания современного комплексного подхода к лечению пациентов хирургическими методами.

Список литературы

1. *Останин А. А., Леплина О. Ю., Тихонова М. А. и др.* Хирургический сепсис. Ч. 1. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции // *Вестн. хир.* 2002. № 3. С. 101–107.
2. *Белоус А. М., Годин В. П., Панков Е. Я.* Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы. М.: Медицина, 1974.
3. *Гринев М. В., Громов М. И., Комраков В. Е.* Хирургический сепсис. СПб.–М., 2001.
4. *Логонов А. С., Вайнберг Ю. П., Кольцов П. А. и др.* Репаративное действие препаратов нуклеиновых кислот при экспериментальной язве желудка // *Бюл. экспер. биол.* 1991. № 7. С. 59–60.