

ПРОБЛЕМА ЭФФЕКТИВНОГО ПОДБОРА ИММУНОКОРРЕКТОРОВ В УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИИ

Сарап П. В.¹, Останин А. А.², Винник Ю. С.³

¹МБУЗ ГКБСМП им. Н. С. Карповича, г. Красноярск;

²ФГБУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск²;

³ФГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

Одной из актуальных проблем современной хирургии является лечение пациентов с ургентной хирургической патологией [1, 15]. Наиболее частыми нозологическими формами в ургентной хирургии являются: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, травмы и ранения органов брюшной полости, острый панкреатит и панкреонекроз, деструктивные формы аппендицита, перитонит с развитием абдоминального сепсиса и SIRS, септического шока и полиорганной недостаточности. Оперативное вмешательство в условиях общей анестезии является важнейшим и основным элементом лечения, а тяжесть состояния этих пациентов определяется как этиотропными факторами, так и негативными последствиями вынужденной хирургической агрессии [2].

Клинические наблюдения и экспериментальные исследования свидетельствуют, что хирургическая травма оказывает повреждающее действие на иммунную систему, включая нарушения функционирования специфических и неспецифических иммунных механизмов [17, 22]. Тяжесть послеоперационной иммуносупрессии зависит от травматичности оперативного вмешательства [22, 29].

Хирургический стресс вызывает сложные изменения гемодинамических, метаболических, нейро-гормональных и иммунных реакций. Величина этих изменений зависит от характера патологии, потребовавшей оперативного вмешательства и тяжести хирургической травмы [21, 24, 27]. Анестезиологическое пособие также является фактором иммуносупрессии в послеоперационном периоде [20, 28] и обусловлено действием опиоидов на клетки иммунной системы и замедлением репаративных процессов [14, 23].

В предыдущие годы исследователи уделяли значительное внимание разработке методов асептики и стерилизации, совершенствованию технологий респираторной поддержки, профилактическому применению антибиотиков и пробиотиков [21]. Появление резистентных возбудителей привело к снижению эффективности лечения вторичных инфекций [11, 18]. Учитывая важнейшее участие иммунной системы в патогенезе ургентной хирургической патологии, на современном этапе важнейшей задачей комплексного лечения является разработка методов лечения,

ориентированных на управление состоянием иммунной системы [6, 19, 21, 25, 26].

Предотвращение ранних воспалительных реакций и восстановление функций иммунной системы являются главными задачами иммунокорректирующей терапии в послеоперационном периоде [19]. Становится очевидной также необходимость разработки технологий применения иммуномодуляторов у более тяжелых категорий пациентов, в частности, для лечения хирургического сепсиса и полиорганной недостаточности [19, **Ошибка! Источник ссылки не найден.25Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Несмотря на положительный опыт применения иммуностропных препаратов, иммунокоррекция не применяется как неотъемлемый компонент комплексного лечения, поскольку применение иммуностропных лекарственных средств (ИТЛС) с использованием традиционных подходов к назначению недостаточно эффективно [5, 13]. Непредсказуемость эффективности иммуномодуляторов является следствием особенностей функционирования иммунной системы: действие препаратов приводит к перераспределению эффектов на все элементы иммунной системы в зависимости от их функционального состояния [7, 10]. При оценке иммуномодулирующих препаратов при классических характеристиках фармакодинамических процессов выявляется неоднородность эффектов, которые связывают с неизвестными особенностями рецепторных взаимодействий [16]. Внедрение в клиническую практику многих дорогостоящих вмешательств требует подтверждений их эффективности, основанных на принципах доказательной медицины. Многие препараты, как новейшие, так и традиционно используемые, не проходят испытаний с позиций доказательной медицины [30]. Даже препараты с высокой специфичностью (ронколейкин) не обладают однозначно предсказуемым эффектом, поскольку не выявлено цитокинов со строго определенным действием [10]. При обзоре проведенных исследований эффективности иммуностропной терапии среди 502 работ только 18 были признаны соответствующими уровню доказательств 1b и 2b [12]. Важным моментом на пути повышения эффективности иммунокоррекции является системный подход при назначении ИТЛС. Среди принципов назначения иммуностропных препаратов, разработанных А. М. Земсковым и В. М. Земсковым [3, 4], необходимо отметить следующие: 1) иммунокорректоры назначают как дополнение этиотропной терапии; 2) обязательна оценка характера иммунных нарушений; 3) необходимо учитывать другие особенности пациента; 4) необходимо учитывать иммунологические эффекты традиционных лекарственных средств; 5) необходимо учитывать сочетанные и побочные действия иммуностропных препаратов; 6) необходимо учитывать плеiotропность действия иммуностропных лекарственных средств на различные звенья иммунной системы; 7) необходимо учитывать возможное изменение эффектов иммуностропных лекарственных средств в зависимости от особенностей иммунной системы пациента; 8) выраженность эффекта коррекции выше в остром периоде заболевания, чем в стадии ремиссии;

9) необходима предварительная оценка возможного эффекта применения иммуотропных лекарственных средств.

По мнению Р. М. Хаитова и Б. В. Пинегина [8, 9], качественные изменения применения иммуотропных лекарственных средств заключаются в переходе от эмпирического назначения препаратов к поиску научно обоснованных подходов к выбору ИТЛС. Интегрируя многолетний опыт применения иммуномодуляторов, отечественные ученые считают необходимым учитывать этиологию заболевания, характер и стадию патологического процесса, а также основные фармакологические свойства иммуномодуляторов [7].

Однако имеется следующая совокупность особенностей проведения иммуотропной терапии:

- Разнообразие, сложность и разнонаправленность действия этиологических и патогенетических факторов приводят к трудностям оценки их совместного влияния на состояние иммунной системы и тяжесть состояния у пациентов с ургентной хирургической патологией.

- Иммунная система отличается сложностью внутренних и межсистемных механизмов регуляции, что проявляется трудностью прогнозирования адаптационных реакций на внешние воздействия.

- Иммуотропные препараты отличаются уникальными фармакологическими свойствами, которые нивелируются плейотропным эффектом при их практическом применении: смещение эффектов иммуотропных препаратов зависит от тонких настроек регуляции состояния иммунной системы.

- Количество клинических и лабораторных показателей, достаточное для оценки состояния иммунной системы пациентов, не определено вследствие отсутствия четких границ иммунной системы и по причине отсутствия показателей для мониторинга, обладающих универсальной информативностью.

- Интерпретация любых изменений лабораторных показателей является неоднозначной вследствие сложного поведения иммунной системы.

Поэтому выбор эффективных иммунокорректоров не может быть основан только на синтезе эмпирического и патогенетического подходов. Учитывая сложность реакций иммунной системы, личный опыт и интуиция врача являются важными [6], но недостаточными для выбора эффективной иммунокоррекции. Каждая из перечисленных особенностей приводит к неопределенности, устранение которой является сложной комплексной задачей. Очевидно, что совокупность этих задач невозможно решить эмпирическими методами.

Управление состоянием иммунной системы для снижения рисков развития послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов представляется актуальным направлением клинической иммунологии, а выбор эффективной иммуотропной терапии у пациентов с ургентной хирургической патологией можно сформулировать как проблему, требующую принципиально новых подходов к её решению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулаев, Х. Р. Роль пептидных биорегуляторов в профилактике и лечении местных гнойных послеоперационных осложнений острого аппендицита : дис... к-та мед. наук : 14.00.27 / Х. Р. Абдулаев. – М., 2003. – 105 с.
2. Антистрессорная защита в анестезиологии и хирургии / И. П. Назаров, Е. В. Волощенко, Д. В. Островский и др. – Красноярск: НПЦКГТУ, 2000г. – с.252.
3. Земсков, А. М. Комбинированная иммунокоррекция / А. М. Земсков, А. В. Караулов, В. М. Земсков. – М: Наука, 1994. – 260с.
4. Земсков, В. М. Принципы дифференцированной иммунокоррекции / В. М. Земсков, А. М. Земсков // Иммунология. – 1996. – №3. – С. 4–6.
5. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при абдоминальной инфекции / Б.С. Брискин, Н. Н. Хачатрян, З. И. Савченко и др. // Cons. Med. Хирургия. – 2004. – Т. 6, №2. – С. 16–20.
6. Левченко, А. С. Управление процессом коррекции иммунного статуса при бронхиальной астме на основе методов моделирования, прогнозирования и оптимизации: дис... к-та техн. наук : 05.13.01 / Левченко А. С. – Воронеж, 2006. – 126 с.
7. Междисциплинарные аспекты применения иммуномодулирующей терапии в клинической практике / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина, Т. В. Латышева, Л. В. Лусс // Иммуноterapia: рук-во / Под ред. акад. Р. М. Хаитова, проф. Р. И. Атауллаханова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Гл. 48. – С. 612–621.
8. Хаитов, Р. М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Клин. мед. – 1996. – № 8. – С. 7–12.
9. Хаитов, Р. М. Иммунодиагностика и иммуноterapia нарушений иммунной системы / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Практикующий врач. – 1997. – №2. – С. 5–13.
10. Хаитов, Р. М. Иммуномодуляторы: определение, классификация, механизмы действия и области клинического применения / Р.М.Хаитов, Б.В.Пинегин // Иммуноterapia: рук-во / Под ред. акад. Р. М. Хаитова, проф. Р. И. Атауллаханова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Гл. 2. – С. 49–68.
11. Чадаев, А. П. Гнойные хирургические инфекции / А. П. Чадаев, А. Ш. Гармаев // Иммуноterapia: рук-во / Под ред. Акад. Р. М. Хаитова, проф. Р. И. Атауллаханова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Гл. 29. – С. 370–378.
12. A systematic review of randomized controlled trials exploring the effect of immunomodulative interventions on infection, organ failure, and mortality in trauma patients / N. E. Spruijt, T. Visser, L. P. Leenen // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14, №4. – P. 150.
13. Abraham, E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis / E. Abraham // Intensive Care Med. – 1999. – Vol. 25, №6. – P. 556–566.
14. Chronic morphine administration delays wound healing by inhibiting immune

- cell recruitment to the wound site / J. L. Martin, L. Koodie, A. G. Krishnan et al. // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 176, №2. – P. 786–799.
15. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study) / M. Sartelli, F. Catena, L. Ansaloni et al. // *World J. Emerg Surg.* – 2013. – Vol. 8, №1. – URL: <http://www.wjes.org/content/8/1/1>
 16. Difficulties and perspectives of immunomodulatory therapy with mistletoe lectins and standardized mistletoe extracts in evidence-based medicine / T. Hajto, K. Fodor, P. Perjesi, P. Nemeth // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 298972.
 17. Fukazawa, K. Surgery and immunity / K. Fukazawa // *Minerva Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 77, №5. – P. 480–482.
 18. Herzog, T. Treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of multi-drug resistant bacteria / T. Herzog, A. M. Chromik, W. Uhl // *Eur. J. Med. Res.* – 2010. – Vol. 15, №12. – P. 525–532.
 19. Immunomodulation in polytrauma and polymicrobial sepsis – where do we stand? / C. Neunaber, C. Zeckey, H. Andruszkow et al. // *Recent Pat. Inflamm. Allergy. Drug. Discov.* – 2011. – Vol. 5, №1. – P. 17–25.
 20. Intraoperative epidural analgesia prevents the early proinflammatory response to surgical trauma. Results from a prospective randomized clinical trial of intraoperative epidural versus general analgesia / N. M. Moselli, E. Baricocchi, D. Ribero et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18, №10. – P. 2722–2731.
 21. Kawasaki, T. Perioperative innate immunity and its modulation / T. Kawasaki, T. Sata // *J. UOEH.* – 2011. – Vol. 33, №2. – P. 123–137.
 22. Operatives Trauma und postoperative Immunsuppression / P. Koerner, A. Westerholt, W. Kessler et al. // *Chirurg.* – 2008. – Vol. 79, №4. – P. 290–294.
 23. Opiate analgesics contribute to the development of post-injury immunosuppression / M. Alexander, T. Daniel, I. H. Chaudry, M. G. Schwacha // *J. Surg. Res.* – 2005. – Vol. 129, №1. – P. 161–168.
 24. Perioperative period: immunological modifications / F. Cardinale, I. Chinellato, S. Caimmi et al. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24, Suppl. 3. – P. 3–12.
 25. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care / L. F. Gentile, A. G. Cuenca, P. A. Efron et al. // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2012. – Vol. 72, №6. – P. 1491–1501.
 26. Pharmacological immunomodulation of surgical trauma / M. Navarro-Zorraquino, F. García-Alvarez, A. R. Martínez-Fernández et al. // *J. Invest. Surg.* – 2007. – Vol. 20, №5. – P. 283–289.
 27. Postoperative immune suppression in visceral surgery: characterisation of an intestinal mouse model / P. Koerner, A. Busemann, T. Traeger et al. // *Eur. Surg. Res.* – 2011. – Vol. 47, №4. – P. 260–266.
 28. Rittner, H. L. The clinical (ir)relevance of opioid-induced immune

- suppression / H. L. Rittner, N. Roewer, A. Brack // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 23, №5. – P. 588–592.
29. The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial / A. A. Veenhof, C. Sietses, B. M. von Blomberg et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2011. – Vol. 26, №1. – P. 53–59.
30. The therapy of multiple sclerosis with immune-modulating or immunosuppressive drug. A critical evaluation based upon evidence based parameters and published systematic reviews / M. Clerico, C. Rivoiro, G. Contessa et al. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 110, №9. – P. 878–885.