

УДК 616.8—089.168—07:612.017.1:617—022—616

Нарушение иммунитета и иммунокоррекция при инфекционно-воспалительных осложнениях у больных нейрохирургического профиля

Лисяньий Н.И., Маркова О.В., Руденко В.А., Гнедкова И.А., Унич П.П., Скитяк С.А., Барабанчик В.Г., Гавриш Р.В.

Институт нейрохирургии им.акад.А.П.Ромоданова АМН Украины, г.Киев, Украина

Ключевые слова: антибиотики, гнойно-септические осложнения, иммунитет, иммунокоррекция, лимфоциты, цитокины.

Актуальной проблемой современной медицины является увеличение количества случаев инфекционно-воспалительных осложнений, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами [16, 20, 23], то есть возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний с низкой степенью патогенности для человека, проявляющими патогенные свойства только при определенных условиях [24]. Второе название этих возбудителей — «микробы-оппортунисты», т.е. микробы, пользующиеся благоприятным случаем. Они могут стать причиной внутрибольничных (госпитальных, нозокомиальных) инфекций. Возбудителями инфекций в этих случаях могут быть микроорганизмы, циркулирующие в медицинских учреждениях (экзогенное инфицирование) или персистирующие в организме больного еще до поступления его в больницу (эндогенное инфицирование). Госпитальная инфекция в основном обусловлена возбудителями, циркулирующими в медицинских учреждениях [6].

Спектр возбудителей госпитальной инфекции очень широк. С течением времени он расширяется, увеличивается количество видов микроорганизмов. В настоящее время, по сравнению с 70—80-ми годами, уменьшилась доля золотистых стафилококков и увеличилось количество пиогенных стрептококков и грамотрицательных бактерий (особенно представителей рода *Klebsiella* и *Proteus*). Увеличилось количество случаев заболеваний, вызванных синегнойной палочкой, а также анаэробной бактериальной хирургической инфекции. Отмечается значительный рост случаев микозов, причем не только кандидозной этиологии, но и аспергиллеза, трихоспороза, криптококкоза и др. [2, 15, 17, 19, 21, 24].

Комплекс условий, необходимых для развития госпитальной инфекции, включает це-

лый ряд факторов, решающее значение среди которых, по мнению большинства ученых, имеет выраженное угнетение защитных сил организма. Формирование у пациентов вторичной иммунной недостаточности происходит на фоне упрощения микрофлоры (собственной, истинной и преходящей), что создает благоприятные условия для колонизации макроорганизма новыми видами микробов [6].

Интегрированная система защиты организма от возбудителей включает:

- 1) нормальную микрофлору, проявляющую антагонистическое действие в отношении экзогенных микроорганизмов;
- 2) анатомические барьеры и секрецию;
- 3) воспалительную реакцию;
- 4) ретикулоэндотелиальную систему;
- 5) специфические иммунные реакции.

Детальный анализ интегрированной системы защиты организма от возбудителей свидетельствует о том, что решающим фактором развития госпитальной инфекции является нарушение функционирования иммунной системы больного, так как в основе большинства механизмов неспецифической устойчивости лежат чисто специфические иммунологические реакции.

К развитию госпитальной инфекции predisполагают следующие факторы:

1. снижение эффективности местного иммунитета кожи и слизистых оболочек, способствующее развитию дисбактериоза;
2. вторичная иммунологическая недостаточность до госпитализации;
3. депрессивное влияние «хирургического стресса» и операционной травмы на факторы неспецифической антиинфекционной защиты и специфические механизмы иммунного ответа;

4. депрессивное влияние медикаментозной терапии (гормоно-, химио- и лучевой).

Местный иммунитет слизистых оболочек и кожи. Комплекс факторов, приводящих к снижению иммунологической реактивности, способствует нарушению динамического равновесия микробных ассоциаций в организме и развитию дисбактериоза. Согласно современным представлениям, у 90% людей выявляют в той или иной степени проявления дисбактериоза. Дисбактериоз сопровождается формированием очагов персистенции микроорганизмов на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, пищевого канала, на коже.

На слизистой оболочке верхних дыхательных путей обнаружены микробные ассоциации, содержащие условно-патогенные микроорганизмы (ацидофильные молочнокислые микроорганизмы, дифтероиды, борелии, негемолитические и гемолитические стрептококки, стафилококки, пневмококки, гемофильные бактерии, непатогенные нейсерии, спироиллы, представители группы *Candida* и др.). Иммунная защита в полости рта и верхних дыхательных путях обеспечивается наличием лизоцима, секреторного IgA, нейтрофилов и макрофагов в бронхолегочной лаважной жидкости, нормальным функционированием мерцательного эпителия [25,26,28,29]. Фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов бронхолегочной лаважной жидкости в норме составляет 45—50% в тесте с инертными частицами (латекса), а фагоцитарное число — не менее 3—5%. При патологии легких фагоцитарная активность и фагоцитарное число нейтрофилов и макрофагов бронхолегочной лаважной жидкости снижаются, уменьшается лизосомальный индекс нейтрофилов [25], страдает также система сурфактанта — естественного стимулятора макрофагального фагоцитоза в слизистой оболочке мелких бронхов и альвеол. Микробные ассоциации в легких обволакиваются сурфактантом и легко фагоцитируются альвеолярными макрофагами. При хронических неспецифических заболеваниях легких в бронхолегочном секрете снижается содержание IgA, на нейтрофилах лаважной жидкости уменьшается экспрессия Fcγ-рецепторов [25]. Уменьшение содержания секреторного IgA в бронхолегочном секрете может быть связано с врожденной недостаточностью сывороточного и секреторного IgA или быть результатом прямого токсического действия микроор-

ганизмов на лимфоциты-антителопродуценты в очаге инфекции [26]. В слюне в это же время концентрация IgA может быть даже повышена, что объясняется существенным снижением концентрации токсина в периферических лимфоидных органах [25].

Дисбактериоз является важным фактором, от которого зависят тяжесть и длительность течения патологического процесса и возникновение госпитальной инфекции.

Пищевой канал человека — естественная среда жизнедеятельности микроорганизмов, состав которых относительно постоянный. Выделяют 2 вида микрофлоры кишечника — облигатную и факультативную. Облигатные бактерии принадлежат к нормальной микрофлоре, обеспечивают метаболические процессы и функцию защиты организма хозяина от инфекционных агентов. Факультативные микроорганизмы являются условно-патогенными, их выделяют и у здоровых людей, но в случае снижения иммунологических механизмов защиты приобретают агрессивные свойства и приводят к заболеваниям.

В норме кишечная микрофлора человека содержит аэробные (кишечная палочка, стрептококки, стафилококки, лактобактерии, грибы) и анаэробные (бактероиды, бифидобактерии, клостридии) микроорганизмы.

Важную роль в обеспечении местного иммунитета в пищевом канале играют слепая кишка и групповые лимфатические фолликулы (Пейеровы бляшки), секреторный IgA. Лимфоциты Пейеровых бляшек обеспечивают регуляцию видового состава микрофлоры кишечника. Нормальная микрофлора также вносит свой вклад в продукцию факторов иммунной защиты. Эндотоксины клеточных оболочек бифидо- и лактобактерий способствуют уменьшению проницаемости сосудистых тканевых барьеров для токсических продуктов условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, стимулируют синтез интерферонов, цитокинов, комплемента и секреторного IgA.

Развитие дисбактериоза при заболеваниях органов пищеварения можно охарактеризовать как существенное снижение количества анаэробной флоры, а именно бифидо- и лактобактерий, на фоне увеличения аэробной условно-патогенной. Это приводит к утяжелению течения основного заболевания и, в конечном результате, — к развитию инфекционных осложнений.

Иммунологические механизмы патогенеза инфекционных осложнений при патологии пищевого тракта могут быть связаны с прямым токсическим действием микробных токсинов (в частности, экзотоксина стафилококка) на Т-лимфоциты, экспрессирующие Fc-рецепторы к иммуноглобулинам. В тесте *in vitro* добавление к взвеси иммунокомпетентных клеток микробного токсина вызывало уменьшение в 6—12 раз количества Т-лимфоцитов [8]. Антигены микроорганизмов могут инактивировать фагоцитирующие клетки, а в некоторых случаях оказывать цитотоксическое действие на клетки макрофагальной системы [13]. Кроме того, указано, что дисбактериоз кишечника, сопутствующий различным заболеваниям органов пищеварения, имеет прямую ассоциативную связь с антигеном HLA-CW3 и обратную — с антигенами HLA-B8 и B-12 [22].

Многочисленна микрофлора кожи. Часть микроорганизмов, обнаруживаемых на коже, являются действительными ее обитателями, другие же заносятся туда из внешней среды. Кожа имеет свою иммунную систему [5]. К неспецифическим факторам защиты кожи относят целостность ее, кислую рН, постоянное выделение кожного сала, нормальное потоотделение. Несомненно, важную роль играют фагоцитирующие клетки кожи (клетки Лангерганса), секреторный IgA, компоненты системы комплемента. Помимо местных факторов, большое значение для нормального микробного набора кожи имеет состояние общего иммунного статуса организма, особенно его Т-звена.

Микробицидная активность клеток фагоцитарной системы. Фагоцитарная система считается основным из клеточных эффекторных звеньев антибактериальной защиты, осуществляющих как прямую микробицидную, так и цитокинсинтезирующую функцию [9, 18, 23]. Микробицидная активность фагоцитирующей системы реализуется в отношении и грамположительных, и грамотрицательных бактерий, вирусов и простейших.

При этом не все захваченные клетки погибают. Например, микобактерии, бруцеллы, сальмонеллы, листерии могут не только сохраняться в фагоцитах, но и в ряде случаев размножаться там. Некоторые бактерии (капсульные формы пневмококков) вообще почти не фагоцитируются.

Фагоцитирующие клетки осуществляют

свою функцию по двум механизмам: кислороднезависимому и кислородзависимому. Кислороднезависимый механизм осуществляется группой белков и пептидов фагоцитирующей клетки. Основным представителем этой группы — бактерицидный усиливающий проницаемость белок. Удельный вес этого белка составляет 0,5—1% от общего количества белка в макрофаге. Этот белок содержится в нейтрофилах и макрофагах. Он действует только на грамотрицательные бактерии, в мембранах которых есть липополисахарид.

Кислороднезависимое действие фагоцитоза осуществляется также с участием неферментных катионных белков. Они несут на своей поверхности положительный заряд и нейтрализуют отрицательный электрический заряд на поверхности бактерии. Это сопровождается нарушением структуры и функции мембраны микробной клетки, ее гибелью внутри фагоцита. Удельный вес неферментных катионных белков составляет 0,5% от общего количества белка в макрофаге.

Кислородзависимый механизм фагоцитоза осуществляется с участием свободных кислородных радикалов. Он опосредуется наличием в фагоцитах фермента миелопероксидазы, а точнее, миелопероксидазной системы, в которую входят миелопероксидаза, галлоиды и перекись водорода. Самыми эффективными из галлоидов считаются железо и йод. При их недостаточной концентрации в сыворотке и в макрофаге в работе миелопероксидазной системы могут участвовать бромиды и хлориды. Механизм действия миелопероксидазной системы включает этап абсорбции миелопероксидазы на поверхности бактерии. Она присоединяется к белкам бактерий.

Система комплемента — гуморальная эффекторная система организма. В систему входят 29 белков сыворотки крови, их удельный вес составляет 10% от общего количества белков сыворотки. Система комплемента запускается при воздействии чужеродного антигена или комплекса антиген—антигено. После активизации система комплемента работает как фермент. В организме человека компоненты комплемента продуцируют макрофаги, клетки костного мозга, печени, тонкой кишки, лимфоузлов и легких. Система комплемента может активизироваться по классическому и альтернативному путям. Основные активизаторы классического пути — IgG (кроме IgG4) и IgM в составе иммунных комплексов.

сов. Иммуноглобулины Fc-фрагментами связываются с C-3 компонентом комплемента и запускают систему. Основными активизаторами альтернативного пути считаются IgA, IgG4, IgE, различные эндотоксины, пропердин.

Физиологическое действие комплемента проявляется в разнообразных иммунологических и неспецифических реакциях защиты [27]. Противовирусное действие комплемента обусловлено лизисом вируса за счет отдельных компонентов комплемента, опсонизацией и фагоцитозом, блокадой вирусных лигандов для соответствующих рецепторов клеточной мембраны, блокадой пенетрации вируса в клетку. Лизис бактерий осуществляется путем формирования в результате активизации системы комплемента мембранатакающего комплекса C5—C9, его погружения в липидный бислой мембраны и образования мембранного канала. В результате этого в микробные клетки поступает вода, они набухают и лизируются. Комплемент — доминирующий гуморальный компонент реакции воспаления. Его продукты являются хемотоксинами и анафилоксинами, способствуют опсонизации микробов, усиливают фагоцитоз, вызывают высвобождение гистамина и других биологически активных медиаторов из тучных клеток и базофилов, воздействуют на обмен веществ, свертываемость крови, сокращение гладких мышц и т.д.

Система комплемента участвует в противомикробной устойчивости [27]. Многие грамотрицательные бактерии чувствительны к действию комплемента. Белки системы комплемента принимают участие в опсонизации бактерий, способствуя тем самым фагоцитозу, облегчая фагоцитоз и клиренс бактерий. Эти белки участвуют в комплементзависимой цитотоксичности, активизируют брадикинины, усиливают фагоцитарную функцию лейкоцитов. Устойчивы к действию комплемента грамположительные бактерии, грибы, гельминты, некоторые грамотрицательные бактерии.

Лизоцим — низкомолекулярный белок, фермент лизосом. В большом количестве содержится в слюне, мокроте, носовом секрете, слезной жидкости. Обладает гидролитической, бактериостатической и бактерицидной активностью, стимулирует фагоцитоз и пролиферацию T- и B-лимфоцитов. При встрече с бактериями вызывает бактериостаз и агглютинирует микробы. Осуществляет свои

функции в слизистой оболочке и пищевом канале, влияет на сапрофитные и патогенные бактерии. Наиболее чувствительна к лизоциму кишечная палочка. Дефицит лизоцима обнаруживается у больных при хронических заболеваниях верхних дыхательных путей и органов пищеварения.

Пропердин — белок, имеющий молекулярную массу 220 тыс. дальтон. Содержится в сыворотке крови. Активируется в присутствии ионов магния и компонентов комплемента. В систему пропердина входит пропердин, компоненты комплемента и ионы магния. С участием пропердина осуществляется бактерицидная активность сыворотки крови человека.

Провоспалительные цитокины. Установлена роль цитокинов в развитии гнойно-воспалительных реакций в организме [4,12]. Ведущее значение имеют фактор некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкины-1,6, которые относятся к провоспалительным цитокинам и выделяются лейкоцитами и макрофагами. Продукция их начинается с первых часов после инфицирования, уровень в крови определяет интенсивность воспалительной реакции и возможность генерализации воспалительного процесса. Эти цитокины, с одной стороны, активизируют иммунокомпетентные клетки (T- и B-лимфоциты, макрофаги), а с другой, — они, в частности ФНО- α , вызывают увеличение экспрессии молекул адгезии на клетках эндотелия и существенно увеличивают проницаемость сосудов и проникновение в очаг воспаления гуморальных и клеточных факторов иммунной защиты. Но в условиях подавленных или нарушенных процессов иммунопатогенеза вследствие усиления сосудистой проницаемости происходят выход в кровотока и гематогенное расселение возбудителя, так называемая транслокация возбудителя в новые очаги инфекции. Изменение проницаемости сосудов под действием ФНО- α приводит также к развитию местного отека, что вызывает гемодинамические и гипоксические нарушения в организме и формирует так называемый шоковый орган, приводя к ранней органной недостаточности [1]. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1,6, ФНО- α) клетки выделяют в течение 24—48 ч, а затем их продукция тормозится другими цитокинами, так называемыми противовоспалительными (ИЛ-10, бета-трансформирующий фактор и простогландин PGE-2), что способствует ограничению воспалительной реакции

Таблица 1. Влияние антибиотиков на пролиферативную активность лимфоцитов в тесте РБТЛ *in vitro*

Название антибиотика	Доза антибиотика, мг/мл	Пролиферация на Т-митоген, %	Пролиферация на В-митоген, %
Контроль		56,1±3,4	34,0±6,94
Зинацеф	0,1	58,0±3,7	34,6±6,8
	0,5	50,07±2,9	43,6±12,1
Тиенам	0,1	58,7±2,8	38,0±5,4
	0,5	57,1±5,2	43,0±8,4
Контроль		52,0±5,7	38,0±4,5
Фортум	10,0	61,0±7,1	18,4±2,9*
	100,0	19,8±2,5*	17,2±4,6*
Эпилинк	20,0	54,0±1,2	24,81±4,5*
	100,0	41,0±6,0*	23,2±7,1*

Примечание: * — достоверные различия ($p < 0,05$) по отношению к контрольным данным.

и стабилизации инфекционно-воспалительного процесса.

В случае нарушения саморегуляции между про- и противовоспалительными цитокинами или по другим причинам (сосудистая иммуносупрессия, эндокринные нарушения, повторный микробный стимул и т.д.) отмечается гиперпродукция провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- α , возможно развитие генерализованной воспалительной реакции с трансформацией в септическое состояние и полиорганную недостаточность. Согласно последним исследованиям, недостаточная или неконтролируемая гиперпродукция провоспалительных цитокинов является критическим фактором развития локальных или генерализованных гнойно-воспалительных осложнений после хирургических вмешательств.

Специфические иммунные реакции осуществляются значительно позже, спустя 3—4 сут от начала инфицирования, и также представляют сложный каскад клеточных и молекулярных взаимодействий. Ведущую роль в реализации специфического иммунного ответа на возбудитель играют, как известно, макрофаги, Т-хелперы 1-го и 2-го порядка, В-лимфоциты, которые связаны между собой с помощью контактного взаимодействия и специфических цитокинов, а именно ИЛ-4,5,10,13. Считается, что иммуносупрессия после хирургического вмешательства, проявляющаяся подавлением одной из субпопуляций лимфоцитов или нарушением продукции (снижение или гиперпродукция) одного из цитокинов, отмечается максимально на 2-е сутки после операции и держится от 7 до 28 сут [1]. Иногда хирургическое вмешательство может по-разному воздействовать на субпопуляции Т-лимфоцитов. Активизация Т-хелперов-2 предрасполагает к развитию хирургической

инфекции, а Т-хелперов-1 — септического шока.

Таким образом, представленные данные о механизмах противоинфекционной защиты свидетельствуют о сложной многоступенчатой клеточно-молекулярной системе взаимодействия между возбудителем и организмом. Значительное изменение в антиинфекционной защите организма приводит к нарушению равновесия в этой системе в сторону возбудителей, что, в свою очередь, способствует развитию гнойно-воспалительных осложнений.

Сегодня единственным эффективным способом воздействия на инфекционное начало является антибиотикотерапия, позволяющая в большинстве случаев ограничить распространение инфекции до восстановления антиинфекционной иммунной защиты организма [11,14].

В то же время и сами антибиотики оказывают направленное действие на иммунную систему, часто усугубляя иммуносупрессию. Мы изучали влияние на иммунные показатели *in vitro* антибиотиков, широко применяемых в нейрохирургии. Среди них можно выделить группу антибиотиков цефалоспоринового ряда, обладающих широким спектром действия и хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер, а также группу бета-лактамовых антибиотиков, устойчивых к действию бета-лактамазы грамотрицательных бактерий [10]. Из группы антибиотиков цефалоспоринового ряда были исследованы зинацеф и фортум. В качестве бета-лактамового антибиотика использовали тиенам, а из группы линкомициновых антибиотиков — эпилинк.

В культуру выделенных из крови лимфоцитов добавляли вместе с Т- и В-митогенами указанные антибиотики в оптимальной тера-

пептической и максимально допустимой дозах и инкубировали в течение 48—72 ч *in vitro* — для выявления влияния антибиотиков на пролиферативную способность мононуклеаров крови [10].

Проведенными исследованиями установлено (табл.1), что антибиотики группы линкомицина в средние терапевтической дозе не влияли на пролиферацию, а в максимальной угнетали пролиферацию Т-лимфоцитов на 20—30% по сравнению с нормой. Этот антибиотик независимо от дозы подавлял активность В-лимфоцитов, что свидетельствует о его самостоятельном иммуносупрессивном действии при проведении антибиотикотерапии.

Препарат «Фортум» из группы средств цефалоспоринового ряда 3-го поколения подавлял пролиферативную активность преимущественно В-лимфоцитов и в меньшей степени влиял на пролиферативную активность Т-лимфоцитов крови.

Антибиотик из этой же группы — зинацеф — практически не влиял на пролиферацию Т-лимфоцитов и в зависимости от дозы усиливал, хотя и не достоверно, пролиферацию В-лимфоцитов. Тиенам — бета-лактамовый антибиотик — в используемых дозах не влиял на пролиферацию Т-лимфоцитов, в то же время стимулировал пролиферативную активность В-лимфоцитов. Выявлено также, что все исследованные антибиотики обладают в определенной степени иммуномодулирующим действием. Часто у больных с высоким уровнем пролиферации лимфоцитов *in vitro* они вызывают угнетение, а с низким — усиление пролиферации на митогены.

Следовательно, антибиотикотерапия в той или иной степени влияет на функциональную активность лимфоцитов, как правило, подавляя функцию Т- и В-лимфоцитов, и тем самым усугубляет имеющуюся иммуносупрессию, вызванную оперативным вмешательством и медикаментозной терапией. Учитывая возможность иммуномодулирующего действия и индивидуальные особенности иммунной системы больных, целесообразно при подборе антибиотиков определить их влияние на функциональную активность клеток иммунной системы и при длительном применении контролировать состояние системы иммунитета.

В клинической практике при гнойно-воспалительных осложнениях для иммунокоррекции применяют различные препараты,

которые по механизму действия можно разделить на несколько групп.

1. Биостимуляторы — препараты растительного и животного происхождения, витамины группы В, антиоксиданты, метилурацил, натрия нуклеинат, эрбисол и др.

2. Препараты, направленные на повышение специфического иммунитета: стафилококковый анатоксин, стафилококковая вакцина, аутовакцина, бронхомунал, рибомунил и др.

3. Препараты заместительного действия, восполняющие недостающие в организме иммунные факторы. Это иммуноглобулины и плазма крови, лейкоцвезь, лаферон, лизоцим.

4. Иммуномодуляторы, направленное действие которых осуществляется на определенные звенья иммунной системы, — эхинацея, тимоген, спленин, индукторы интерферона, гропринозин, лаферон, дибазол, левамизол, иммунофан и др.

5. Противовоспалительные иммуносупрессивные средства, которые подавляют функции иммунных клеток, — глюкокортикоидные гормоны, цитостатики, ингибиторы простагландинов (метотрексат, циклоспорин, преднизолон, дексаметазон, аспирин, ибупрофен, индометацин).

6. Специфические рекомбинантные препараты, регулирующие интенсивность иммунного ответа, воспалительную реакцию и продукцию цитокинов (моноклональные антитела к интерлейкинам и цитокинам).

Среди новых препаратов, используемых для иммунокоррекции, можно отметить эрбисол. Этот биостимулятор обладает иммуностимулирующим действием. В наших исследованиях применение эрбисола сопровождалось активизацией фагоцитоза и пролиферативной активности Т-лимфоцитов [7].

В последнее время появился ряд комплексных препаратов, обладающих как иммуномодулирующим действием, так и антимикробным и противовоспалительным. К таким препаратам относится «Эхинацея композитум». Комплексное действие препарата определяется комбинацией 26 компонентов, входящих в состав его. Основным средством является экстракт эхинацеи. К нему добавляются 2 бактериальных, 2 вирусных, 13 растительных и 6 минеральных компонентов. Благодаря такому сочетанию он оказывает как иммуностимулирующее, так и антимикробное, противовоспалительное действие.

У больных с послеоперационными пнев-

Таблица 2. Показатели клеточного иммунитета у больных с гнойно-септическими осложнениями при лечении «Эхинацеей композитумом»

Сроки исследования	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Лимфоциты, %	СД-3, %	СД-4, %	СД-8, %	СД-20, %	СД-16, %
До лечения	7,88 \pm 1,79	16,0 \pm 1,8*	55,59 \pm 4,41	30,96 \pm 5,1	20,41 \pm 2,2	7,98 \pm 0,75	14,13 \pm 1,35
После лечения	5,85 \pm 0,6	22,0 \pm 2,5*	51,19 \pm 3,21	29,5 \pm 3,6	21,37 \pm 1,89	7,41 \pm 0,72	18,12 \pm 1,61*
Контроль	5,8 \pm 0,4	32,0 \pm 3,0	72,0 \pm 7,0	39,0 \pm 5,0	23,0 \pm 4,0	9,0 \pm 6,0	12,0 \pm 6,0

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика показателей функциональной активности клеток иммунной системы у больных с гнойно-септическими осложнениями при лечении «Эхинацеей композитумом», %

Сроки исследования	РБТЛ с ФГА	РБТЛ с декстран-сульфатом	Адгезия нейтрофилов к пластику	Сенсибилизация нейтрофилов		
				к ОБМ	к альбумину	к НСЕ
До лечения	31,0 \pm 3,2*	45,0 \pm 4,7	44,0 \pm 4,6	25,0 \pm 2,6*	39,0 \pm 3,8*	17,0 \pm 1,8*
После лечения	33,0 \pm 3,5*	55,0 \pm 5,1*	31,0 \pm 2,9*	22,0 \pm 2,1*	29,0 \pm 3,1*	23,0 \pm 2,2*
Контроль	52,0 \pm 5,4	32,0 \pm 2,7	45,0 \pm 5,1	5,0 \pm 1,2	5,5 \pm 2,1	3,0 \pm 1,7

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

мониями в септическом состоянии и с вторичным менингоэнцефалитом после оперативных вмешательств по поводу нарушений мозгового кровообращения и опухолей головного мозга на фоне традиционной антибиотикотерапии применяли в качестве иммунокорректора «Эхинацею композитум». Одновременно назначали траумель и лимфомиозот (препараты, обладающие антивирусным, антиоксидантным и противоотечным действием). «Эхинацею композитум» назначали по 2,0 мл внутримышечно через 2 сут в течение 10 сут. Траумель и лимфомиозот вводили ежедневно 3 раза в 1 сут перорально. Иммунологическое исследование проводили до и после курса иммунокоррекции.

Иммунокоррекция проведена у 10 больных. Из них у 6 больных наблюдались локальные гнойно-воспалительные осложнения в виде послеоперационной пневмонии, вторичного гнойного менингоэнцефалита, нефрита, отита, часто отмечалось сочетание этих осложнений. У 2 больных диагностировано септическое состояние. У 1 больного наблюдался вторичный гнойный менингоэнцефалит с переходом в сепсис.

Положительная клиническая динамика наблюдалась у 7 больных. Она заключалась в возможности использования одного антибактериального препарата вместо комбинаций 2—3 препаратов, уменьшении сроков санации гнойных очагов.

Отмечено значительное противоотечное действие данного комплекса.

У больных с положительным клиничес-

ким эффектом повышалось количество лимфоцитов в крови и уменьшалось СОЭ. У больных с сепсисом положительная клиническая динамика сопровождалась нормализацией иммунорегуляторного индекса СД-4/СД-8 лимфоцитов (0,45 — до лечения, 1,67 — после него; табл.2).

Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов показала достоверное увеличение количества СД-16 клеток в крови и недостоверное колебание других показателей. Отсутствие клинического эффекта проявлялось снижением количества СД-4 лимфоцитов в крови, увеличением пула СД-8 лимфоцитов (при переходе в сепсис) или тенденцией к уменьшению концентрации всех субпопуляций лимфоцитов. При отсутствии положительной динамики на фоне уже имеющейся лимфопении наблюдалось дальнейшее снижение количества лимфоцитов.

Фагоцитарная активность нейтрофилов у всех больных до лечения была высокой (272,4). В динамике прослеживалась тенденция к снижению данного показателя (256,4).

Адгезивная активность нейтрофилов к пластику в динамике достоверно снижалась (44% — до лечения, 31% — после). При отсутствии положительной динамики данный показатель снижался до 39,8% (табл.3).

Исходная сенсибилизация нейтрофилов к альбумину была высокой — 39%. После лечения этот показатель уменьшался до 29%, причем в наибольшей степени у больных с выраженной положительной клинической динамикой (до 26%).

Сенсибилизация нейтрофилов к общему количеству миелина снижалась при положительной клинической динамике с 25 до 14% и увеличивалась до 28,6% при отсутствии клинического эффекта.

В процессе лечения возрастала пролиферативная активность Т-лимфоцитов на Т-клеточные митогены.

Пролиферативная активность лимфоцитов в отношении декстрана практически не изменялась при положительной динамике (процент бласттрансформации составлял 45% до лечения и 48% — после него). При отсутствии клинического эффекта от проводимого лечения увеличивается пролиферативная активность В-лимфоцитов.

Таким образом, данный комплекс обладает иммуностропным действием и нормализует показатели иммунной системы у большинства больных с послеоперационными гнойно-септическими осложнениями. Он может быть рекомендован к применению, хотя не всегда активизация иммунных показателей сопровождается видимым клиническим улучшением.

Представленные выше данные о патогенезе развития гнойно-септических осложнений, о роли микробного фактора и особенностях нарушения иммунной антиинфекционной защиты указывают на целесообразность использования иммунокорректирующих средств в комбинации с антибиотико- и противовоспалительной терапией. Существует широкий спектр иммуномодулирующих препаратов с различным механизмом действия, которые можно с успехом использовать для лечения этого вида осложнений с учетом характера его и особенностей иммунореактивности конкретного больного.

Список литературы

- Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса // Анестезиология и реаниматология. — 2000, №1. — С.59—66.
- Беляков В.Д., Колесов А.П., Остроумов П.Б., Немченко В.И. Госпитальная инфекция. — М.— Ленинград: Медицина, 1976. — 232 с.
- Внутрибольничные инфекции / Под ред. Р.П.Венцела. — М.: Медицина, 1990. — 655 с.
- Ганова Л.А., Спивак Н.Я., Олевинская З.М. Корректирующее действие гомологичного интерферона на продукцию цитокинов при стафилококковой инфекции // Иммунология — 1995, №5. — С.40—43.
- Зимица И.В., Лопухин Ю.М., Арион В. Я. Кожа как иммунный орган клеточные элементы и цитокины // Иммунология. — 1994, №1. — С. 8—13.
- Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова. — М.: МИА, 1999. — 606с.
- Лисянский Н.И., Винничук С.М., Унич П.П. и соавт. Влияние эрбисола на иммунные показатели у больных рассеянным склерозом // Иммунология та алергология. — 1999, №3. — С.60.
- Лопухин Ю.М., Большаков И.Н., Титовец Р.Е. и соавт. Эндолимфатическая коррекция инверсий иммунорегуляторных клеток Т-активностью у пациентов с острым перитонитом // Иммунология. — 1991, №3. — С.64—66.
- Лященко В.А. Макрофаги в инфекционном процессе // Иммунология. — 1995. — №4. — С. 48—52.
- Машиковский М.Д. Лекарственные средства. — Харьков: Торсинг, 1997. — 590с.
- Маянский Л.И. Микробиология для врачей. — Н.-Новгород: НГМА, 1999. — 356с.
- Навашин С.М., Вядро М.М. Модификаторы биологических реакций в терапии злокачественных новообразований // Итоги науки и техники. Серия «Онкология». — М., 1989. — Т.21.
- Николаева Т.Н., Петрухин В.Г., Белая К.А. Влияние специфических индивидуальных антигенов на процессы гемопоэза экспериментальных животных // Иммунология. — 1981. — №3. — С. 56—59.
- Нуржиков С.Р., Махмудов У.Б., Басков А.В., Мухаметжанов Д.Ж. Профилактическое применение антибиотиков при «чистых» плановых нейрохирургических операциях // Вопр. нейрохирургии. — 1987. — № 4. — С.44—46.
- Нуржиков С.Р., Потапов А.А., Махмудов У.Б. и соавт. Краниocereбральные гнойно-воспалительные осложнения у нейроонкологических больных в послеоперационном периоде // Вопр. нейрохирургии. — 1988. — №1. — С.11—13.
- Раны и раневая инфекция / Под ред. М.И. Кузина, Б. М.Костюченко. — М.: Медицина, 1990. — 592 с.
- Семина Н.А., Прямухина Н.С. Основные характеристики вспышек внутрибольничных инфекций в СССР в 1986—1988 г. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1980. — №10. — С.60—64.
- Серикова Н.Х., Борисова А.М., Андропова Т.М. и соавт. Функциональная активность фаго-

- цитирующих клеток периферической крови больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких при лечении их новым отечественным иммуномодулятором ликолипидом // Иммунология. — 1995. — №3. — С. 59—61.
19. Смолянская А.З., Жабина М.И., Соколова В.И., Дронова К.М. Таксономический спектр возбудителей смешанных инфекций в онкологической клинике и принципы антибактериальной терапии // Антибиотики и химиотерапия. — 1990. — Т.35, №9. — С.14—17.
 20. Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В. Хирургическая инфекция. — М.: Медицина, 1991. — 560 с.
 21. Ткачик И.П. Рациональная антибиотикотерапия госпитальных инфекций в нейрохирургии // Бюлл.УАН. — 1998. — №4. — С.110—113.
 22. Фролов В.М., Юцук Н.Д., Гайдаш И.О., Пересадин Н.А. Антигены у больных дисбактериозами, сопутствующими различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Иммунология. — 1991. — №4. — С.63—64.
 23. Чиркин В.В. Причины развития воспалительных послеоперационных осложнений у больных с хронической патологией толстой кишки // Иммунология. — 1995. — №6. — С.47—51.
 24. Шапиро А. В. Актуальные проблемы клинической микробиологии в неинфекционной клинике // Лабораторная диагностика. — 1997. — №1. — С.51—60.
 25. Шульженко А.Е., Борисова А.М., Еремичина О.Ф. и соавт. Изучение местного иммунитета у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и влияние на него некоторых иммуномодуляторов // Иммунология. — 1991. — №6. — С.63—65.
 26. Frimen V., Quiding M., Czerkinsky C. et al. Intestinal and blood antibody-secreting cells in normal and IgA deficient individuals after aral cholera vaccination // Progress in Immune Keficiency III. — 1991. — P.7—8.
 27. Schlesinger M., Levy Y., Fishelson Z. Complement deficiencies and meningococcal infections //Progress in Immune Keficiency III. — 1991. — P.20—21.
 28. Schur P.H., Borel H., Gelfand E.W. et al. Selective gamma-G globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections / N.Engl.J.Med. — 1970. V.283. — P.631—634.
 29. Soderstrom T., Soderstrom R., Andersson R. et al. Factors influencing IgG subclass levels in serum and mucasal secretion / Monogr. Allergg. — 1988. — V.23. —P.23—29.

Порушення імунітету та імюнокорекція при інфекційно-запальних ускладненнях у хворих нейрохірургічного профілю

Лісянський М.І., Маркова О.В., Руденко В.А., Гнедкова І.О., Унич П.П., Скитяк С.А., Барабанчик В.Г., Гавриш Р.В.

Наведено літературні та власні дані про зміни в системі протиінфекційного імунного захисту за розвитку гнійно-запальних ускладнень. Схарактеризовано складний механізм порушень у системі імунітету, вказано на імюносупресивну дію деяких антибіотиків.

Описано різні імюнокоригуючі препарати, які можна використовувати для лікуванні гнійно-запальних ускладнень.

Досліджено вплив імюнокоригуючого комплексу в складі «Ехінацеї композитум», траумеля, лімфоміозоту на клінічний перебіг та імунні показники при ускладненнях після хірургічних втручань. Доведено, що у більшості хворих імюнокорекція дозволяє зменшити дози антибіотиків та прискорює процеси одужання.

Immune Kisturbances And Immunocorrection In Infectious- Inflamantory Complications In Neurosurgical Patients

Lisyaniiy M.I., Marcova K.V., Rudenko V.A., Gnedkova I.k., Unich P.P., Skityak S.A., Barabanchik V.G., Gavrish R.V.

This article contains literature and owen information about the antiinfection immune alteration's during the development of infectious-inflamantory complications.

Complicated mechanism of immune disturbances, the immunosuppressive action of some antibiotics in prolonge treatment were discribed in this article.

This work has the information about the immunocorrectors, wich can be used in the treatment of inflamantory complications.

The influense of immunocorrective complex with Echinacea Compositum, traumel and limphomyosot on clinic tendency and immune indexes was investigated.

It was showed that immunocorrection allowes to decrease the doses and the quality of antibiotics and accelerates convalescence process.

КОММЕНТАРИЙ

к статье Лисяного Н.И., Марковой О.В., Руденко В.А. и соавторов «Нарушение иммунитета и иммунокоррекция при инфекционно-воспалительных осложнениях у больных нейрохирургического профиля»

В работе поднимается важная проблема — коррекция иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных осложнениях после оперативных вмешательств.

В настоящее время, несмотря на понимание как основных механизмов развития инфекционно-воспалительных осложнений, так и путей распространения госпитальных инфекций, а также на наличие большого количества антибиотиков, отмечается повсеместный рост нозокомиальных инфекций во всех областях хирургии, в том числе и в нейрохирургии.

Основных причин, объясняющих рост количества госпитальных инфекций, можно выделить две: первая — это постоянная изменчивость условно-патогенной флоры, ее быстрая адаптация к действию антибиотиков и антисептиков; вторая — это нарушение в системе иммунной защиты от эндо- и экзогенных возбудителей.

В статье как раз и приведены основные факторы иммунной защиты, которые могут снижаться в послеоперационный период, что, в свою очередь, способствует развитию гнойно-септических осложнений после хирургических операций. В статье обращено также внимание на возможное иммуносупрессивное действие антибиотиков и отмечается, что сами антибиотики могут усугублять иммуносупрессию и, следовательно, отягощать течение инфекционных осложнений.

На наш взгляд, авторы справедливо ставят вопрос о необходимости определения индивидуальной чувствительности иммунной системы к иммуносупрессивному действию антибиотиков. К сожалению, авторы не отмечают, какими лучше методами эту чувствительность можно определять. По-видимому, это отдельная самостоятельная задача, которая требует больших специальных исследований с использованием разнообразных методик.

В статье приведен перечень основных иммунокорректирующих средств, которые используют при лечении инфекционно-воспалительных осложнений, что, несомненно, представляет определенный интерес для широкого круга нейрохирургов.

На примере применения при инфекционных осложнениях иммуностимулирующего комплекса, включающего «Эхинацею композитум» и ряд других препаратов, показано влияние данной коррекции на иммунные показатели. Авторы справедливо отмечают, что не все иммунные показатели нормализуются в процессе иммунокоррекции.

В целом в статье поднимаются важные проблемы не только для нейрохирургии, но и для других областей медицины. Это проблемы коррекции нарушений иммунитета в целях профилактики и лечения послеоперационных инфекционных осложнений и сочетания антибиотиков с иммуномодуляторами.

проф. Е.Ф.Чернушенко
член-корреспондент АМН Украины