

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра

_____ Р.А. Часнойть
27 июня 2007 г.
Регистрационный № 123-1106

**КОРРЕКЦИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА
ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ
ПОЛОСТИ С ПОМОЩЬЮ СОЛИ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

АВТОРЫ: канд. мед. наук И.Е. Гурманчук, канд.биол.наук О.В. Петракова,
мл. науч. сотр. А.В. Старостин

Минск 2007

Лечение пациентов с деструктивными воспалительными процессами в брюшной полости не может ограничиваться решением чисто хирургических проблем. Тяжесть течения и наличие осложнений при такой патологии во многом зависят от общего количества проникнувших в брюшную полость микроорганизмов, их вирулентности и состояния иммунологической реактивности макроорганизма. Наряду с этим, иммунологическая реактивность во многом зависит от эффективности работы окислительно-восстановительных систем тканевого дыхания, которые в настоящее время можно корректировать и протезировать различными методами фармакологической защиты, применяя антигипоксанты и антиоксиданты различных групп, а также субстратные компоненты метаболических процессов.

В инструкции на основании анализа клинико-иммунологических исследований излагается способ коррекции Т-клеточного иммунного ответа с помощью препарата реамберин, содержащего соль янтарной кислоты. Иммунный статус пациентов с воспалительными заболеваниями органов брюшной полости, протекающими с формированием перитонита проявляется гиперактивацией В-клеточного звена с супрессией Т-клеточного звена. Для эффективной работы иммунной системы необходима кооперация этих двух звеньев, в которой Т-лимфоциты функционируют как антигенспецифические активаторы В-лимфоцитов.

Применение препарата реамберин при деструктивных заболеваниях органов брюшной полости положительно влияет на процессы Т-клеточной активации, внутриклеточного метаболизма и пролиферации, результатом чего является улучшение процессов Т-В клеточной кооперации с ростом продукции В-клетками специфических иммуноглобулинов класса G.

Инструкция может быть использована в практике стационарных лечебно-профилактических учреждений..

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Патогенетическое лечение пациентов с деструктивными заболеваниями органов брюшной полости воспалительного характера.

Механизм коррекции иммунного ответа с помощью субстратных компонентов энергетического обмена

Функционирование всех клеток организма, в т. ч. и клеток иммунной системы, непосредственно зависит от степени обеспеченности компонентами, входящими в состав клеточной мембраны и органелл, микроэлементами и активными молекулами, участвующими в работе ферментов, а также субстрато-энергетическими компонентами для осуществления всех необходимых внутриклеточных реакций. Традиционная инфузионная терапия критических состояний учитывает эти потребности. В ее состав входят аминокислоты, электролиты, жировые эмульсии, глюкоза. Введение с инфузионной терапией базовых субстратных компонентов энергетического обмена позволяет организму с большей скоростью и

эффективностью проводить биохимические реакции (например, как введением глюкозы обеспечивается протезирование процесса гликолиза).

В условиях системного воспаления особое значение принимает эффективность функционирования и взаимодействия клеток иммунной системы. Специфический иммунный ответ базируется на распознавании Т-лимфоцитами комплексов антигенных эпитопов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, которое при получении дополнительных полноценных сигналов обеспечивает их активацию, дифференцировку и пролиферацию. Все эти процессы, включая процесс кооперации клеток иммунной системы, реализуются с участием цитоплазматических протеинкиназ, которые фосфорилируют или дефосфорилируют белки, передавая сигнал внутрь клетки с последующей реализацией ее функции. Обеспечение этих процессов необходимым количеством макроэргических соединений, в частности АТФ и ГТФ, является важным для полноценной реализации Т-лимфоцитами своих функций.

Очередным этапом активационного каскада Т-лимфоцитов является вступление клетки в митоз и продвижение ее по клеточному циклу. Пролиферация является одним из наиболее затратных клеточных процессов, как пластически, так и энергетически. Процесс последующей дифференцировки Т-лимфоцитов, избирательной активации групп генов и синтеза цитокинов, является цАМФ-зависимым, что делает его чувствительным к недостатку АТФ. Недостаток субстратного обеспечения в этот период может негативно сказаться на последующих этапах дифференцировки клеток.

Таким образом, на всех этапах активации и дифференцировки Т-лимфоциты находятся в критической зависимости от адекватного субстрато-энергетического обеспечения, что делает их чувствительными к его недостатку.

Иммунная система слизистых оболочек очень обширна и включает около 80% всех Т-лимфоцитов организма. При развитии тяжелых поражений органов брюшной полости, которые сопровождаются формированием перитонита или панкреатита, в организме происходит включение эффекторного звена иммунной системы за пределами слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта с формированием системного воспалительного ответа. Для начальной стадии развития перитонита характерна Т-зависимая иммунологическая недостаточность с элементами гиперактивации В-звена и системы фагоцитирующих лейкоцитов (Martineau L., Shek P.N., 2000; Hill N.J., Van Gunst K., Sarvetnick N., 2003). Регистрируется значительное снижение количества Т-лимфоцитов, отмечается нарушение их соотношения с начинающимся преобладанием супрессорных клеток (Frode T.S., Ferreira S.I., Medeiros Y.S., 2001), нарушается пролиферативная активность клеток и синтез ими цитокинов (Bhatnagar A., Wig J.D., Majumdar S., 2003). Показано также, что у пациентов с негативным прогнозом исхода септического процесса при антрабдоминальной инфекции регистрируется анергия Т-лимфоцитов (Hamilton G., Hofbauer S., Hamilton B., 1992).

С учетом того, что Т-лимфоциты участвуют в антигенспецифическом иммунном ответе и регулируют секрецию иммуноглобулинов плазматическими клетками, протезирование функций этих звеньев иммунной системы обеспечивает функционирование всего организма в целом.

Одним из важных интермедиаторов цикла Кребса является сукцинат, янтарная кислота, которая обеспечивает быстрый ресинтез клетками АТФ. Экзогенно введенная, она включается в энергетический обмен клетки и направляет процессы синтеза макроэргических соединений по экономичному пути, протезируя второй основной путь клеточного дыхания. Наибольшими преимуществами сукцинат обладает в условиях, при которых организм находится в состоянии гипоксии.

Механизм действия производных янтарной кислоты

Основными путями образования энергетических соединений в клетке являются гидролиз, который представляет собой путь ферментативного расщепления глюкозы, а также цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот), который, помимо значительной энергетической роли, также имеет значение для обеспечения пластической функции. Этот цикл является основой метаболизма и выполняет две важных функции – снабжение организма энергией и интеграция всех главных метаболических потоков, как катаболических (биорасщепление), так и анаболических (биосинтез).

Янтарная кислота является одним из промежуточных метаболитов, образующихся при биохимических превращениях углеводов, белков и жиров. Ее превращение в цикле Кребса сопровождается продукцией энергии, необходимой для обеспечения процессов жизнедеятельности каждой клетки организма. В основе лечебно-профилактического действия янтарной кислоты и ее соединений находится сложное трансформирующее влияние на процессы тканевого метаболизма – клеточное дыхание, ионный транспорт и синтез белков. Биологическое значение данного явления заключается в быстром ресинтезе клетками АТФ и в повышении их антиоксидантной резистентности. Основным фармакологический эффект янтарной кислоты обусловлен ее способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в митохондриях, а также увеличивать внутриклеточный фонд макроэргических соединений.

В настоящее время широко применяются препараты, активным компонентом которых является янтарная кислота – цитофлавин, реамберин, мексидол. Она также является активным компонентом ряда биологически активных добавок.

В качестве терапевтического средства, обладающего антигипоксическим и антиоксидантным действием, в терапии критических состояний применяется зарегистрированный в Республике Беларусь препарат, состоящий из 0,5%-го раствора натрий метилглюкаминовой соли янтарной кислоты и сбалансированного набора микроэлементов – натрия, калия и магния. Препарат оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшает продукцию свободных радикалов и

восстанавливает энергетический потенциал клеток, активизирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови. Препарат применяют у детей и взрослых в качестве антигипоксического и дезинтоксикационного средства при острых интоксикациях различной природы.

Способ применения и дозировка препарата

Применяется 1,5% раствор для инфузий, представляющий сбалансированный полиионный раствор с добавлением янтарной кислоты, внутривенно капельно по 400-800 мл в сут. в зависимости от степени тяжести заболевания. Скорость введения до 90 капель в мин (4-4,5 мл в мин). Курс лечения составляет 4 дня.

Показания к применению

Препарат назначается в качестве антигипоксического и дезинтоксикационного средства при воспалительных тяжелых интраабдоминальных инфекционных процессах, сопровождающихся снижением количественных и функциональных показателей Т-лимфоцитов в периферической крови. Препарат назначают в течение суток после проведения оперативного лечения пациентам со следующими диагнозами: перитонит различного генеза (воспалительный, перфоративный, травматический, послеоперационный), острый некротизирующий (деструктивный) панкреатит.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость компонентов препарата, черепно-мозговая травма с отеком головного мозга.

Побочное действие

Возможны аллергические реакции.

Возможные ошибки

Ввиду активации препаратом аэробных процессов в организме возможно защелачивание крови и мочи.

Обязательными условиями для применения данной методики являются:

- своевременное оперативное вмешательство, направленное на устранение источника интраабдоминального инфекционного процесса;
- адекватная антибиотикотерапия;
- адекватная коррекция нарушений гомеостаза и симптоматическое лечение.

Контроль эффективности терапии

В результате применения препарата происходит:

- рост количества Т-лимфоцитов в периферической крови;
- рост концентрации иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови.

Методы исследования количества Т-лимфоцитов

- проточная цитометрия;
- мембранная флуоресценции с анти-СД3 антителами с учетом на флуоресцентном микроскопе;

– розеткообразование с анти-СДЗ антителами.

Методы исследования уровня иммуноглобулинов класса G

– нефелометрический анализ;

– иммуноферментный анализ;

– метод иммунодиффузии по Манчини.

Осложнения

Не наблюдались.

Противопоказания к применению

Индивидуальная непереносимость компонентов препарата,
аллергические реакции.