

Л.И. Анохова, А.В. Патеюк, Э.Д. Загородняя, Б.И. Кузник

ВЛИЯНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И ГЕМОСТАЗА У РОДИЛЬНИЦ С ЭНДОМЕТРИТОМ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Читинская государственная медицинская академия,
672090, ул. Горького, 39а, тел.: 8-(3022)-32-00-85, факс: 8-(3022)-32-30-58,
e-mail: macadem@mail.chita.ru, г. Чита

Послеоперационная инфекция является основной причиной заболеваемости и смертности в хирургии. Наиболее частым проявлением послеродовой инфекции при абдоминальном родоразрешении является эндометрит. Установлено, что частота кесарева сечения составляет 15-18% от общего числа родов, а развитие перитонита и сепсиса после операции возникает в 5-6 раз чаще, чем после самопроизвольных родов [1, 8-10, 12]. При этом возникают существенные сдвиги в состоянии иммунитета и гемостаза, составляющих единую гуморальную защитную систему организма [9, 11]. Взаимосвязь в этой системе между отдельными ее составными частями осуществляется главным образом посредством цитокинов и других биологически активных соединений [2-6]. Использование при этом биорегулирующей терапии (цитокинов, цитомединов, цитогиенов) сопровождается нормализацией не только иммунитета, но и гемостаза [2, 3, 7, 10, 13]. В связи со сказанным, целью данной работы явилось изучение влияния ИЛ-2 (ронколейкина) на состояние клеточного и гуморального иммунитета, свертывание крови и фибринолиз, а также течение патологического процесса у родильниц с эндометритом после кесарева сечения.

Материалы и методы

Изучение эффективности терапии ронколейкином (производитель - ООО «Биотех», Санкт-Петербург) проводили у 12 родильниц с эндометритом после кесарева сечения. Препарат вводили больным в дозе 1 000 000 МЕ однократно, внутривенно, капельно. Контрольная группа состояла из 25 родильниц с послеоперационным эндометритом, принимавших стандартную комплексную терапию (СКТ), включающую инфузионную, десенсибилизирующую, антибактериальную терапию с учетом чувствительности выделенной флоры из цервикального канала. Диагноз послеродового эндометрита подтверждался результатами ультразвукового исследования (УЗИ) и гистологическим методом. УЗИ органов малого таза проводили на аппарате «ACUSON Computed Sonography 128/хр (USA)» конвексным и трансвагинальным датчиками, работающими в реальном масштабе времени.

До и после лечения в обеих группах у больных оценивали иммунный статус: содержание лейкоцитов и лимфоцитов определяли с помощью проточного цитометра, субпопуляции лимфоцитов выявляли методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции. Для постановки этой реакции использовали готовый коммерческий раствор моноклональных антител (ТОО «МедБиоСпектр»,

Резюме

Установлено, что у родильниц с эндометритом после кесарева сечения развивается клеточный и гуморальный иммунодефицит и усиливается постоянное внутрисосудистое свертывание крови. Применение в составе комплексной терапии эндометрита ронколейкина сопровождается более быстрым купированием выявленных нарушений и хорошим клиническим эффектом.

Ключевые слова: эндометрит, иммунитет, гемостаз, ронколейкин.

L.I. Anokhova, A.V. Pateyuk E.D. Zagorodnia, B.I. Kuznik

THE RONKOLEUKIN EFFECT ON IMMUNITY AND HOMEOSTASIS IN DELIVERING WOMEN SUFFERING FROM ENDOMETRITIS AFTER CESAREAN SECTION

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

The authors reveal that women in delivery suffering from endometritis after Cesarean section are characterized by cell and humoral immunodeficiency and hypercoagulation. Ronkoleukin used in complex therapy contributes to faster correction of disruption and good clinical effect.

Key words: endometritis, immunity, homeostasis, ronkoleukin.

Москва). Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G исследовали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). При изучении общей коагуляционной активности крови и отдельных фаз коагуляции и фибринолиза (З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2005) использовали гемокоагулометр со стандартным набором реактивов фирмы «Технология Стандарт». Морфологические исследования последов и соскобов из полости матки осуществляли в краевом патолого-анатомическом бюро г. Читы.

Статистическую обработку материалов осуществляли на ПК, результаты абсолютных значений и Т-критериев по всем параметрам представляли в виде среднего плюс среднеквадратичное отклонение от среднего (M±SD).

Результаты и обсуждение

Исходные показатели иммунного статуса и гемостаза в исследуемых группах до лечения мало отличались друг от друга. В иммунограммах больных родильниц

Таблица 1

**Динамика некоторых показателей
иммунитета у женщин с эндометритом
при лечении ронколейкином (M±SD)**

Исследуемые показатели	Здоровые небеременные, n=50	Здоровые родильницы, n=100	Больные эндометритом		
			до лечения, n=25	СКТ, n=25	СКТ + ронколейкин, n=12
	1	2	3	4	5
Лейк., г/л	7143 ±817	6780 ±674	9300 ±562 ^{1*2*}	9400 ±740 ^{1*2*}	9300 ±540 ^{1*2*}
Лимф., %	34,0 ±3,7	31,1 ±3,2	20,2 ±2,8 ^{1*2*}	19,4 ±2,1 ^{1*2*}	21,1 ±0,9 ^{1*2*}
Лимф., г/л	2429 ±207	2109 ±233 ^{1*}	1860 ±224 ^{1*}	1786 ±212 ^{1*2*}	1967 ±112 ^{1*4*}
CD3+, %	55,0 ±2,4	57,0 ±2,7	46,2 ±2,8 ^{1*}	40,5 ±2,7 ^{1*2*}	48,7 ±2,4 ^{1*2*4*}
CD3+, г/л	1336 ±161	1202 ±142	855 ±54 ^{1*2*}	714 ±42 ^{1*2*}	742 ±52 ^{1*2*3*}
CD4+, %	44,3 ±2,0	62,6 ±1,3 ^{1*}	21,2 ±1,3 ^{1*2*}	22,5 ±2,2 ^{1*2*}	28,4 ±1,4 ^{1*2*4*}
CD4+, г/л	592 ±54	752 ±73 ^{1*}	390 ±65 ^{1*2*}	393 ±54 ^{1*2*}	477 ±65 ^{2*}
CD22+, %	35,0 ±2,6	18,0 ±2,8 ^{1*}	28,2 ±2,4 ^{1*2*}	28,5 ±2,6 ^{1*2*}	29,2 ±1,4 ^{1*2*}
CD22+, г/л	850 ±86	380 ±41 ^{1*}	539 ±42 ^{1*2*}	504 ±50 ^{1*2*}	631 ±54 ^{1*2*3*4*}
Ig A, г/л	3,6 ±0,6	2,1 ±0,8 ^{1*}	5,3 ±0,6 ^{1*2*}	5,7 ±1,0 ^{1*2*}	4,1 ±0,8 ^{2*3*4*}
Ig M, г/л	1,1 ±0,2	1,9 ±0,3 ^{1*}	2,6 ±0,3 ^{1*2*}	2,4 ±0,2 ^{1*2*}	1,3 ±0,3 ^{1*4*}
Ig G, г/л	13,2 ±1,2	8,6 ±0,7 ^{1*}	7,1 ±0,6 ^{1*}	9,1 ±0,4 ^{1*3*}	12,4 ±0,6 ^{2*3*4*}

Примечания. Достоверность различий (p<0,05): между 1 и 2, 3, 4, 5 —^{1*}; 2 и 3, 4, 5 —^{2*}; 3 и 4, 5 —^{3*}; 4 и 5 —^{4*}.

отмечался лейкоцитоз, снижение абсолютного числа лимфоцитов и клеток, несущих маркеры CD3+, CD4+ и CD22+, а также падение концентрации Ig G (табл. 1), что свидетельствует о снижении хелперной активности и недостаточной функции гуморального иммунитета. Известно, что в течение всего периода беременности, первых 5-6 дн. послеродового периода и 10 дней после кесарева сечения у женщин имеется системный и локальный иммунодефицит, что обуславливает повышенную чувствительность беременных и родильниц к бактериальной инфекции [1, 9, 10].

Далеко не последнюю роль в патогенезе послеродовых заболеваний играет и система гемостаза [9, 11]. У здоровых родильниц после кесарева сечения и при начальных проявлениях эндометрита обнаружено усиление постоянного внутрисосудистого свертывания крови, о чем свидетельствует сокращение времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, каолинового времени и АПТВ, увеличение уровня фибриногена и концентрации ПДФ, а также снижение уровня А-III. Одновременно у таких больных резко тормозится тотальный и хагеманзависимый фибринолиз. При манифестации послеродового эндометрита происходило усиление этих изменений с выраженной гиперкоагуляцией, гиперфибриногенемией, резким снижением уровня А-III и повышением концентрации ПДФ, что свидетельствует не только об усилении постоянного

внутрисосудистого свертывания крови, но и о развитии хронической стадии ДВС-синдрома [3, 4, 6, 7].

У родильниц с эндометритом после кесарева сечения при использовании СКТ наблюдалось клиническое улучшение с ликвидацией воспалительного процесса, но сохранялись нарушения в системах иммунитета и гемостаза. В двух случаях СКТ оказалась малоэффективной, по причине генерализации инфекционного процесса произведена релaparотомия с удалением очага инфекции. В трех случаях имело место частичное расхождение швов на передней брюшной стенке. Следует согласиться с мнением Н.В. Стрижовой и др. [12], что клиническая картина эндометрита характеризуется поздним появлением симптомов, наличием стертых, атипичных форм, для которых нередко свойственно несоответствие общей реакции организма и тяжести местного патологического процесса.

По завершении курса СКТ количество лейкоцитов снизилось, но не достигло показателей, характерных для здоровых беременных. Число Т- и В- лимфоцитов по-прежнему оставалось уменьшенным. Практически у больных не изменилась концентрация иммуноглобулинов (табл. 1). В показателях гемостаза в данной группе пациентов отмечалось лишь приближение к норме времени свертывания крови. Другие гемостазиологические тесты практически не изменились (табл. 2).

Под влиянием СКТ совместно с ронколейкином повысилось абсолютное и относительное число лимфоцитов, возросло количество Т- и В-лимфоцитов, а также концентрация IgG.

При использовании ронколейкина снижалось содержание фибриногена, ПДФ и уменьшалось число положительных реакций на этанол, а концентрация АТ-III приближалась к нижней границе нормы, одновременно сокращалось время тотального эуглобулинового и хагеманзависимого фибринолиза (табл. 2).

Еще в 1989 г. Б.И. Кузник и др. [5] привели доказательства о существовании в организме единой клеточно-гуморальной защитной системы, включающей иммунитет и систему гемостаза. Согласно представленному взгляду, сдвиги в иммунном ответе неминуемо приводят к изменению в состоянии свертывающей системы крови и фибринолиза, что находит подтверждение в представленных нами результатах.

Полученные данные свидетельствуют о нормализующем действии ронколейкина у родильниц с эндометритом на состояние адаптивного иммунитета и гемостаза, а также о более быстром разрешении симптомов заболевания (табл. 2). При использовании ронколейкина сокращалось время заживления послеоперационного шва на передней брюшной стенке с формированием нормального рубца.

В контрольной группе (без использования ронколейкина) заживление тканей шло вторичным натяжением с образованием келоидного рубца (2 случая). Причины его формирования зависят от особенностей женского организма, содержания коллагена и типа соединительной ткани [1, 10]. Ронколейкин способствует росту фибробластов и регулирует синтез коллагена. За счет указанных свойств он стимулирует регенерацию и предупреждает образование грубых рубцов, что подтверждает принцип работы иммунной системы по типу сообщающихся весов [13].

Показатели гемостаза у женщин с эндометритом при лечении ронколейкином (M±SD)

Изучаемые показатели	Здоровые небеременные, n=50	Здоровые родильницы, n=100	Больные эндометритом		
			до лечения, n=25	СКТ, n=25	СКТ + ронколейкин, n=12
			1	2	3
Время свертывания крови, с	442,2±35,4	394,4±44,7 ^{1*2*}	314,1±34,6 ^{1*2*}	375,2±42,4 ^{1*3*}	417,3±33,3 ^{1*2*3*4*}
Время рекальцификации плазмы, с	178,4±8,2	150,7±7,91 [*]	132,3±8,5 ^{1*2*}	142,3±11,21 [*]	176,2±8,1 ^{2*3*4*}
Каолиновое время, с	70,2±6,7	51,4±4,51 [*]	52,4±6,91 [*]	62,3±5,2	72,2±6,2 ^{2*3*4*}
АЧТВ, с	56,5±3,5	50,1±3,7	41,2±3,81 [*]	46,9±3,71 [*]	52,3±3,1 ^{3*4*}
МНО	1,02±0,1	0,9±0,151 [*]	0,85±0,171 [*]	0,88±0,2	0,92±0,2
Тромбиновое время, с	16,8±1,5	13,4±1,7	14,9±1,1	15,4±1,2	15,8±1,1
Антитромбин-III, %	100,0±1,1	83,6±6,41 [*]	82,2±5,21 [*]	78,9±5,51 [*]	88,5±6,41 [*]
Фибриноген, г/л	2,8±0,5	3,9±0,4	5,4±0,41 ^{2*}	5,0±0,71 ^{2*}	4,1±0,51 ^{3*}
ПДФ, мкг/мл	10,9±2,6	16,1±1,31 [*]	37,9±2,31 ^{2*}	29,3±1,71 ^{2*3*}	23,2±1,91 ^{2*3*4*}
Фибринолиз эуглобулиновый, мин	317,3±15,4	344,4±17,51 [*]	385,5±10,41 ^{2*}	373,2±12,61 ^{2*}	339,3±11,21 ^{2*3*4*}
Хагеманзависимый фибринолиз, мин	11,1±1,2	10,2±1,4	25,1±4,61 ^{2*}	24,4±4,31 ^{2*}	16,3±3,41 ^{2*3*4*}
Этаноловый тест (% положительных реакций)	-	61 [*]	611 ^{2*}	521 ^{2*3*}	341 ^{2*3*4*}

Примечания. Достоверность различий (p<0,05): ^{1*} — между 1 и 2, 3, 4, 5; ^{2*} — 2 и 3, 4, 5; ^{3*} — 3 и 4, 5; ^{4*} — 4 и 5.

Таблица 3

Клинический эффект применения ронколейкина у женщин с эндометритом (M±SD)

Клинические критерии	Лечение	
	СКТ, n=25	СКТ+ронколейкин, n=12
Улучшение самочувствия, дн.	5-7	2-3
Нормализация температуры тела, дн.	3-7	2-3
Прекращение озноба, дн.	4-5	2
Ликвидация тахикардии, дн.	3-4	1-2
Отсутствие боли	3-4	1-2
Исчезновение признаков воспаления, дн.	10-12	8
Применение антибиотиков	обязательно	ограничено
Релапаротомия	3 случая	отсутствие
Состояние рубца на передней брюшной стенке	гипертрофический, 2 случая	нормотрофический
Сроки пребывания в стационаре, дн.	21-29	12-14

Во всех случаях применения ронколейкина у пациенток с эндометритом отмечался кратковременный озноб, проходящий самостоятельно, и повышение температуры тела до 38-39°C. При этом частота пульса соответствовала температуре. Лечебный эффект ронколейкина проявлялся в улучшении самочувствия больных через сутки, уменьшении болей в животе и количества лохий, снятии общих и местных воспалительных явлений и благоприятном заживлении послеоперационного шва на матке и передней брюшной стенке, а также сокращении сроков лечения (табл. 3).

Таким образом, применение ронколейкина при эндометритах ускоряет процесс регенерации послеопераци-

онной раны и уменьшает проявления иммунодефицита и постоянного внутрисосудистого свертывания крови.

Выводы

1. Эндометрит, развившийся после кесарева сечения, сопровождается снижением числа Т- и В-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов (CD4+), уменьшением уровня IgG, а также усилением постоянного внутрисосудистого свертывания крови.

2. Стандартная комплексная терапия эндометрита не приводила к ликвидации выявленных нарушений, тогда как применение ронколейкина сопровождалось нормализацией исследуемых показателей иммунитета и системы гемостаза, а также улучшало клиническое течение заболевания.

Л и т е р а т у р а

1. Ананьев В.А., Побединский Н.М., Чернуха Е.А. Осложнения и заболеваемость после кесарева сечения в послеродовом и отдаленном периодах // Акушерство и гинекология. - 2005. - №2. - С. 52-54.

2. Баркаган З.С., Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // Вестник гематологии. - 2005. - №2. - С. 3-15.

3. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. - М.: Мед. информ. агентство, 2009. - 510 с.

4. Зубаиров Д. М. Современные доказательства концепции непрерывного свертывания крови в организме // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2010. - №1. - С. 17-21.

5. Кузник Б.И., Васильев В.Н., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. - М.: Медицина, 1989. - 320 с.

6. Кузник Б.И. Взаимосвязи иммунитета и гемостаза в эксперименте и клинике // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: IV Всерос. конф. - М., 2009. - С. 267-269.

7. Кузник Б.И. Нетрадиционные представления о механизмах развития тромбгеморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2010. - №1. - С. 22-43.

8. Краснопольский В.И., Логутова Л.С. Реальные пути снижения частоты кесарева сечения в условиях современного взгляда на перинатальную смертность // Акушерство и гинекология. - 2008. - №3. - С. 15-20.

9. Макацария А.Д. Новый взгляд на причины и структуру материнской смертности // Журнал Рос. об-ва акушеров и гинекологов. - 2008. - №1. - С. 3-10.

10. Орджоникидзе Н.В., Федорова Т.А., Данелян С.Ж. Эндометрит и раневая инфекция у родильниц, проблемы и пути их решения // Акушерство и гинекология. - 2004. - №5. - С. 3-6.

11. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. - М., 1987.

12. Стрижова Н.В., Кутеко А.Н., Гавриленко А.С. Сходство и различия субинволюции матки и послеродового эндометрита // Акушерство и гинекология. - 2005. - №1. - С. 30-34.

13. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. - 2003. - Т.24, №4. - С. 196-202.

Координаты для связи с авторами: *Анохова Людмила Ильинична* — ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ЧГМА, тел.: 89145203907, e-mail: PateykAnd@yandex.ru; *Патеюк Андрей Владимирович* — доктор мед. наук, профессор кафедры основ медицины ЧГМА; *Загородняя Эмма Дмитриевна* — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ЧГМА; *Кузник Борис Ильич* — доктор мед. наук, профессор кафедры нормальной физиологии ЧГМА.

