

химические аллергены, сенсибилизируя организм, вносят существенный вклад в формирование БА у детей. При этом ни в одном случае не наблюдалось изолированной, так называемой химической астмы. Доказанная специфическая гиперчувствительность к этим экопатогенам сочеталась с широким спектром сенсибилизации к бытовым, пылевым и другим аллергенам. Повышенная антигенная нагрузка в домашних условиях способствует формированию аллергической бронхолегочной патологии, особенно у наследственно предрасположенных лиц. Современные принципы профилактики БА должны включать всемерное ограничение экспозиции аллергенов и аэрополлютантов, особенно в группах экологического риска.

Таким образом, из вышеизложенного следует, что распределение факторов по силе влияния на возникновение БА у детей в г. Каменске характеризуется следующей последовательностью: медико-биологические факторы, санитарно-гигиенические и социально-гигиенические.

Среди санитарно-гигиенических факторов, способствующих в г. Каменске возникновению и развитию БА у детей, наиболее сильное влияние оказывают расположение дома вблизи промышленных предприятий и трасс с интенсивным движением автотранспорта.

Литература

1. Мизерницкий Ю.Л. // Пульмонология. 2002. № 1. С. 56–62.
2. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М., 2003.
3. Чепурная М.М. // Южно-Российский мед. журн. 2003. № 2. С. 12–23.
4. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М., 2001.

Детская городская больница, г. Каменск

13 сентября 2006 г.

УДК 618.14-002:615.37

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНДОТОКСИНА И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ РОДИЛЬНИЦ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

© 2006 г. М.С. Селихова

Results of researches show that at physiological current of the postnatal period endotoxin in whey of blood is absent, it is determined at development of infectious complications and its level responds to the weight of inflammatory process. Dynamics of cytokine changes correlates with a level of endotoxin, the most expressed changes in a level TNF. Definition of cytokine and endotoxin level in whey of the parturient woman may be used as markers of infectious complications and degrees of weight of inflammatory process.

Актуальность проблемы послеродовых инфекционных заболеваний обусловлена сохраняющейся высокой (10–26 %) частотой встречаемости

данной патологии [1–3]. Значительный разброс показателей частоты воспалительных заболеваний родильниц в исследованиях многочисленных авторов свидетельствует о сложностях в определении их истинной распространенности. До настоящего времени, несмотря на значительное количество работ, посвященных этой проблеме, не существовало унифицированных объективных методов ранней диагностики и единых критериев оценки степени тяжести воспалительного процесса пуэрперия. Широкое применение антибиотиков в свое время привело к снижению частоты тяжелых форм инфекционных послеродовых заболеваний, однако в современных условиях, когда среди возбудителей стали преобладать грамотрицательные бактерии, резистентные к антимикробным средствам, число тяжелых форм вновь возросло [4, 5].

В последние годы термин гнойно-септические заболевания трансформировался в синдром эндогенной интоксикации [6], основным пусковым агентом которого является микробный эндотоксин. Под воздействием бактериальных эндотоксинов клетки моноцитарно-макрофагальной системы активируются и начинают продуцировать провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF), которые в свою очередь являются мощными модификаторами воспалительной и иммунной реакций [3, 7]. Таким образом, определение уровня эндотоксина и показателей провоспалительных цитокинов в сыворотке крови может отражать начальные этапы реакции организма на внедрение инфекционного агента [8].

В литературе имеются отдельные сведения об уровне цитокинов при возникновении воспалительных процессов репродуктивной системы женщин. Исследования Г.Т. Сухих с соавт. (2006) указывают, что острый воспалительный процесс придатков матки сопровождается значительными изменениями цитокинового статуса больной [5]. Значение определения уровня ИЛ-1 в лохиях пациенток с эндометритом после прерывания беременности поздних сроков доказано в работе И.М. Майоровой [7].

Однако в доступной нам литературе мы не встретили данных по изучению уровня эндотоксина и цитокинов у здоровых родильниц, а также при осложненном послеродовом периоде.

Цель настоящего исследования – определение клинико-прогностической значимости определения содержания эндотоксина и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови клинически здоровых родильниц и матерей с послеродовыми инфекционными осложнениями.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели были обследованы 32 клинически здоровые родильницы (контрольная группа) и 57 пациенток с осложненным течением послеродового периода. 23 родильницы с инфекционными осложнениями получали общепринятую терапию (группа сравнения), в комплекс лечения 34 пациенток дополнительно были включены транскраниальная электростимуляция головного мозга и иммуномодулятор – дибиг

кор (основная группа). Диагноз заболевания устанавливался на основании общепринятых клинических и лабораторных данных. Здоровые родильницы проходили обследование на 3–4 сут послеродового периода при наличии письменного согласия.

Уровень эндотоксина в сыворотке крови определялся методом активированных частиц (МАЧ) с помощью стандартных наборов, разработанных в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (решение комитета по новым медицинским технологиям МЗ РФ от 24.03.2003 г.). Чувствительность метода – до 14 пг/мл, специфичность – 97,4–98,3 %. Определение цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF проводилось с помощью тест-системы производства ООО «Цитокины» (Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Метод является высокочувствительным – минимальная достоверно определяемая набором концентрация цитокинов в исследуемых образцах не превышает 1 пг/мл. Коэффициент вариации результатов 10 разведений в одном и том же образце с использованием набора не превышает 10 %.

Иммунный статус родильниц оценивался на основании изучения иммунограмм, которые определялись с помощью лазерного проточного цитофлюориметра фирмы Becton Dickinson FACScan. Методом проточной цитофлюорометрии определяли популяционный и субпопуляционный состав клеток венозной крови по CD маркерам с помощью моноклональных антител. Уровни сывороточных иммуноглобулинов оценивали методом радиальной иммунодиффузии по Mancini.

Результаты исследования

По социально-биологическим характеристикам группы родильниц были сопоставимы. Экстрагенитальная патология была диагностирована у 53,6 % пациенток контрольной группы и 75,7 % родильниц с инфекционными осложнениями. У 47,9 % матерей с физиологическим течением послеродового периода имелись указания на наличие гинекологических заболеваний в анамнезе, при осложненном течении пуэрперия этот показатель составил 91,5 %. Осложненное течение беременности наблюдалось у всех пациенток основной и группы сравнения и у 48,12 % – контрольной группы, по поводу чего 36,7 % обследованных контрольной группы и 64,3 % пациентки с послеродовыми инфекционными осложнениями были госпитализированы в стационар до начала родовой деятельности. В структуре осложнений беременности у клинически здоровых родильниц преобладала угроза ее прерывания в различные сроки, у родильниц с осложненным течением пуэрперия достоверно лидировал поздний гестоз. Аномалии родовой деятельности диагностировались у 14,6 % пациенток контрольной групп и 32 % – основной и группы сравнения. Достоверно чаще у матерей с инфекционными осложнениями послеродового периода имелось несвоевременное излитие околоплодных вод и оперативные вмеша-

тельства, такие как рассечение промежности и ручное вхождение в полость матки.

Проведенные исследования показали, что эндотоксин отсутствует в сыворотке крови у здоровых родильниц в большинстве случаев. Только у 5 (14,3 %) из них эндотоксин выявлен в концентрации 7,5–30 пг/мл, что соответствует 2-й степени активированных частиц. Более детальный анализ данных анамнеза этих родильниц показал, что все они имели хронические очаги инфекции и осложненное течение беременности: у двух из них беременность протекала на фоне рецидивирующего неспецифического колпита, у одной пациентки был диагностирован гестационный пиелонефрит. Кроме того, обращает на себя внимание наличие гестоза легкой степени у всех 5 пациенток данной группы, по поводу чего они находились в отделении патологии беременных до родов. В послеродовом периоде ни у одной из данных матерей воспалительная реакция не была реализована в виде клинических проявлений, что позволило отнести их к контрольной группе.

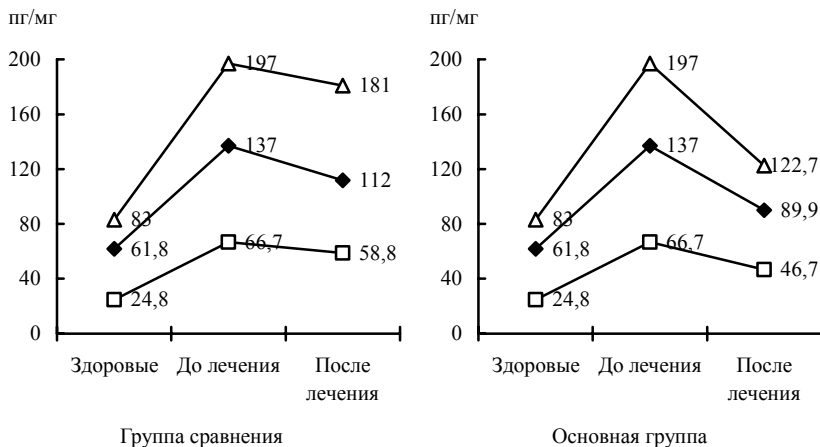
Полученные данные свидетельствуют о том, что при физиологическом течении послеродового периода эндотоксин в сыворотке крови у родильниц не определяется. Обнаружение эндотоксина в сыворотке крови у 5 родильниц контрольной группы мы расценили как доклинический этап воспалительной реакции, которая не была реализована в силу адекватной защитной реакции организма.

У подавляющего большинства (85,3 %) родильниц с инфекционными осложнениями послеродового периода в сыворотке крови эндотоксин был выявлен, при этом прослеживалась прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести воспалительного процесса и уровнем эндотоксина в сыворотке крови. Наиболее высокие (30–125 пг/мл) концентрации были выявлены у родильниц с эндометритом после оперативного родоразрешения.

В процессе лечения было отмечено снижение уровня эндотоксина у всех обследованных родильниц, однако динамика уменьшения концентрации было неодинакова в сравниваемых группах. Перед выпиской из стационара эндотоксин определялся у 31,8 % пациенток основной группы и 63,1 % группы сравнения, при этом ни у одной из родильниц основной группы не выявлен уровень эндотоксина, соответствующий 3-й степени активированных частиц. У матерей группы сравнения уровень эндотоксина в процессе лечения претерпевал менее существенные изменения и соответствовал 2, реже 3-й степени активированных частиц.

Определение содержания интерлейкинов в сыворотке крови у здоровых родильниц указывает, что показатели всех провоспалительных цитокинов находились на минимальном уровне. На фоне инфекционных осложнений уровень цитокинов достоверно возрастал, наиболее выраженные изменения были TNF, содержание которого увеличивалось параллельно содержанию эндотоксина. На фоне проводимой терапии происходило снижение уровня ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF, однако ни один из интерлейки-

нов даже к моменту выписки из стационара не соответствовал показателю здоровой родильницы. Кроме того, обращает на себя внимание факт различной скорости изменений показателей цитокинов в зависимости от способа лечения, что представлено на диаграмме.



Динамика изменений уровня провоспалительных цитокинов при различных способах лечения, пг/мг: —△— TNF-α; —□— IL-6α; —◆— IL-1α

Цитокины как медиаторы межклеточных коммуникаций при иммунном ответе организма играют важную роль в процессе дифференцировки Т-клеток и являются фактором, определяющим преимущественное направление развития иммунных процессов. Таким образом, динамика изменений цитокинов отражает адекватность иммунного ответа организма на внедрение патогенного агента.

Изменения в иммунограммах родильниц группы сравнения в процессе лечения указывали на снижение общего количества лейкоцитов (с 13,9 до 8,5), достоверное повышение процентного содержания лимфоцитов в периферической крови (табл. 1). Существенных изменений процентного содержания в крови Т- и В-лимфоцитов не наблюдалось. В то же время выявлено достоверное увеличение содержания Ig M с 1,05 до 1,4 г/л при отсутствии значимого возрастания Ig G. Подобные изменения свидетельствуют об ослабленной иммунной реактивности родильниц, о недостаточности ее Т-клеточного звена и перенапряжении гуморального иммунитета.

В процессе лечения родильниц основной группы наряду с достоверным снижением общего количества лейкоцитов и их палочкоядерных фракций происходило достоверное снижение ЦИК с одновременным увеличением на 16 % содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов на 5 %. Следует отметить, что именно Т-хелперы, ответственные за запуск иммунологических реакций организма, стимулируют иммунологическую реактивность организма, выделяя хелперные факторы (интерлейкины).

Индекс соотношения Т-хелперов к цитотоксическим лимфоцитам увеличился в 1,5 раза. Кроме того, наблюдалось достоверное увеличение на 4,35 г/л концентрации иммуноглобулина G при недостоверном изменении показателей Ig A, Ig M и Ig E (табл. 2). Следовательно, достоверное снижение и нормализация общего количества лейкоцитов, повышение процентного содержания лимфоцитов в периферической крови, увеличение содержания в крови Т-лимфоцитов, а также их субпопуляции Т-хелперов, снижение в сыворотке крови ЦИК, увеличение концентрации Ig G до уровня здоровых родильниц на фоне улучшения клинических показателей позволяет сделать заключение о том, что иммунный ответ у родильниц основной группы был адекватным на развитие возникшего осложнения.

Таблица 1

**Показатели иммунологического статуса родильниц
с инфекционными осложнениями в процессе лечения (M $\pm$ m)**

Показатель	Родильницы с инфекционными осложнениями			Здоровые родильницы (n = 32)
	До лечения (n = 57)	После лечения		
		Основная группа (n = 34)	Группа сравнения (n = 23)	
Лейкоциты, Кл/л	13,9±2,4	7,7±1,6	8,5±1,8	7,8±1,9
Лимфоциты, %	17,4±5,2	22,0±9,4	18,9±8,4	21,7±7,2
Кл/мкл	1641,1±522,3	2104,1±834,5	1982,4±672,5	2034±638,4
СД 3, %	62,7±12,3	66,4±14,1	66,0±12,3	69,2±18,7
Кл/мкл	1230,1±243,1	1430,1±761,4	1428,4±458,3	1548,3±468,2
СД 4, %	39,7±10,2	41,3±11,2	39,4±9,7	48,7±9,2
Кл/мкл	911,3±144,3	1012,1±18,9	954,2±128,7	930,7±267,7
Сд 8 %	24,1±9,3	23,3±7,4	24,0±10,5	23,7±7,4
Кл/мкл	603,4±158,1	584,4±121,1	601,5±131,4	580,3±144,7
СД 4/СД 8, %	1,65	—	—	2,05±0,5
СД 16, %	10,7±1,67	14,1±12,1	12,4±0,7	14,5±4,4
Кл/мкл	185,7±33,4	188,4±56,1	191,3±61,4	196,6±56,7
СД 19, %	6,6±2,1	7,1±2,2	6,9±1,8	7,2±3,4
Кл/мкл	196,4±45,1	198,7±24,9	201,8±74,6	201,4±98,6

Таким образом, проведенные исследования показали, что в сыворотке крови у матерей с физиологическим течением послеродового периода эндотоксин не определяется. Наличие эндотоксина в сыворотке крови у родильниц следует рассматривать как маркер воспалительной реакции. Уровень эндотоксина в сыворотке крови соответствует тяжести воспалительного процесса, что может быть использовано в диагностике стертых форм эндометрита и как критерий эффективности лечения. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов имеет прямую корреляционную связь с наличием и содержанием эндотоксина. На фоне инфекционных осложнений уровень цитокинов достоверно возрастал, наиболее выраженные изменения выявлены в содержании TNF.

Таблица 2

**Динамика изменений показателей гуморального иммунитета
у родильниц с инфекционными осложнениями
под влиянием лечения ($M \pm m$)**

Показатели	Родильницы с инфекционными осложнениями			Здоровые родильницы (n = 32)
	До лечения (n = 57)	После лечения		
		Основная группа (n = 34)	Группа сравнения (n = 23)	
В-лимфоциты, %	6,3±1,2	7,1±1,9	6,5±1,4	7,2±3,4
Ig A, г/л	2,2±0,7	2,1±0,6	2,3±0,7	2,3±0,9
Ig M, г/л	1,05±0,5	1,2±0,9	1,4±0,1	1,2±0,6
Ig G, г/л	9,8±1,4	13,1±1,1	10,1±0,21	12,6±0,7
Ig E, г/л	41,3±15,2	44,2±13,1	45,1±11,7	48,2±11,2
ЦИК, у.е.	46,0±9,7	36,0±10,1	40,0±14,7	34,0±11,2

Динамика изменений цитокинов отражает адекватность иммунного ответа организма на внедрение патогенного агента, что подтверждается как клиническими данными, так и показателями клеточного и гуморального иммунитета.

Проведенные исследования подтверждают, что развитие инфекционных осложнений послеродового периода сопровождается изменениями не только на локальном уровне, но и на уровне организма родильницы. Включение в комплекс лечения воспалительных заболеваний пуэрперия средств, обеспечивающих восстановление адекватной регуляции функционирования организма, таких как ТЭС и дибикор, позволили добиться повышения эффективности лечения возникших осложнений у родильниц.

Литература

1. Арутюнян К.Н., Решетникова В.П., Меркулова В.И. // Материалы Поволжской науч.-практ. конф. Саратов, 2005. С. 30–32.
2. Самчук П.М., Бородашкин В.В. // Мать и дитя: Материалы Рос. форума. М., 2005.
3. Серов В.Н. // Мать и дитя: Материалы Рос. форума. 2000. М., С. 130–132.
4. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин О.А. Руководство по практическому акушерству. М., 1997.
5. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. // Акушерство и гинекология. Приложение. 2006. С. 17–24.
6. Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. 2002. № 1. С. 5–8.
7. Майорова И.М. Профилактика и лечение эндометрита после прерывания беременности поздних сроков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
8. Пухальский А.Л., Кузьменко Л.Г. Основы общей иммунологии: Метод. пособие. М., 1998.