

ОПЫТ РЕГИОНОВ

УДК 618.13-002.2-085:615.373/38

**М.М. Магомедов, Л.М. Арбуханова,
П.М. Магомедова**

E-mail: muxuma@mail.ru

РЕГИОНАРНАЯ ЛИМФОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕЧЕБНОГО МАЛООБЪЕМНОГО ПЛАЗМОЛЕЙКОЦИТОФЕРЕЗА ДЛЯ ДЕТОКСИКАЦИИ И ИММУНОКОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Дагестанская Государственная медицинская академия, г. Махачкала

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) продолжает занимать основное место в структуре гинекологической заболеваемости и является наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин [5, 8, 10, 11]. Осложнения при данной патологии обусловлены появлением большого количества возбудителей, рефрактерных к антибиотикам, накоплением крови и тканях организма как продуктов жизнедеятельности микробов, так и эндогенных токсичных продуктов, супрессией клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также недостаточной эффективностью детоксикационных методов и средств иммунотерапии [3, 4].

В связи с этим чрезвычайно важным представляется проведение эффективного и патогенетически обоснованного комплекса лечебных мероприятий в раннем периоде, когда устранение эндогенной интоксикации и иммунокоррекция играют решающую роль в прогнозе и исходе заболевания.

Одним из наиболее часто применяемых методов экстракорпоральной детоксикации является плазмаферез. Однако изъятие значительных (1,5 л) объемов плазмы крови при плазмаферезе и 2-3 л при плазмообмене неизбежно приводит к потере белковых компонентов, иммуноглобулинов, комплемента, специфических антител, являющихся основными опсонинами в реакциях фагоцитоза, что в свою очередь нарушает процессы межклеточной кооперации

с иммунокомпетентными клетками и формирование специфического иммунитета. Восполнение дефицита белков и опсонинных компонентами донорской плазмы крови не может в полной мере являться альтернативой ее аутологичным факторам ввиду возможности изосенсибилизации, анафилактических реакций и переноса гемотрансмиссивных инфекций (гепатита В и С, цитомегаловирусной инфекции, СПИДа).

Целью исследования было научное обоснование целесообразности включения малообъемного плазмалейкоцитозифереза с регионарным лимфотропным введением лекарств в качестве метода детоксикации и иммунокоррекции в комплекс лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях органов малого таза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе представлены данные обследования и лечения 41 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом «воспалительное заболевание органов малого таза».

По способам лечения больные были разделены на две группы: 1-ю группу (контрольную) составила 21 пациентка с диагностированной ВЗОМТ. Все больные получали стандартное комплексное лечение, основу которого составляли антибактериальная, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия.

2-ю группу больных (основную) составили 20 больных ВЗОМТ, которым на фоне базовой терапии выполнялась однократная операция лечебного плазмалейкоцитозифереза (ПЛАФ) с регионарным введением лекарств.

Операция малообъемного лечебного плазмалейкоцитозифереза состояла из следующих этапов:

- 1) инфузионной подготовки больных, включавшей в себя инфузию кристаллоидных растворов из расчета 5-6 мл/кг массы тела, с однократным внутривенным введением фраксепарина 0,3 мл;
- 2) эксфузии 400-450 мл крови больного в полимерный контейнер «Гемакон 500/300» с гемоконсервантом «Глюгидар» – 100 мл;
- 3) осаждения эритроцитов и лейкоцитов с помощью центрифугирования контейнера с кровью в центрифуге «К-7» при 2000 об/мин (1170 g) в течение 15 мин;
- 4) помещения плазмы крови и лейкоцитарного слоя с подлежащим полуторасантиметровым слоем эритроцитов в контейнер-приемник с помощью плазмоэкстрактора;
- 5) реинфузии пациентке аутологичной эритроцитарной массы, предварительно разбавленной 100 мл теплого 0,9% раствора натрия хлорида с использованием системы-магистрали для переливания растворов из флакона во флакон (или контейнер) типа «СМ-1».

Продолжительность операции ПЛАФ в среднем составила 2 ч. При этом за одну процедуру удаля-

лось в среднем 300-350 мл плазмы крови с лейкоцитарной пленкой и полуторасантиметровым слоем подлежащих эритроцитов. Количество удаляемых лейкоцитов составляло в среднем $5,8 \times 10^9$ /л (от $2,5$ до 11×10^9 /л в зависимости от выраженности лейкоцитоза). Средний объем реинфузируемых эритроцитов – 160-180 мл.

Плазмазамещение проводилось инфузионными реокорректорами (инфукол, стабизол) и кристаллоидными растворами в соотношении 1:2 в общем объеме от 1 до 1,5 л. Регионарная лимфотропная терапия проводилась следующим образом: положение больной на спине, кожу в области передне-нижней подвздошной ости обрабатывали аквазоном. На 1 см кнутри от передне-нижней подвздошной ости тонкой иглой анестезировали участок кожи 1-2 мл 0,25% раствором новокаина. Затем иглу вкалывали через анестезированный участок кожи под ость спереди назад. Вводя раствор новокаина, продвигали иглу кзади на глубину 8-10 см, постоянно ощущая близость подвздошной кости, в направлении лонного сочленения. Продвижение иглы должно предшествовать введению струи новокаина. При выполнении указанной методики конец иглы оказывался в пристеночной клетчатке малого таза, а раствор подводился близко к придаткам матки. Устанавливался катетер по Сельдингеру для регионарной лимфотропной терапии (РЛТ), которая проводилась по следующей схеме: клафоран 0,5/2 раза в день, гентамицин 40 мг/2 раза, мексидол 100 мг 1 раз и полиоксидоний 5мг 1 раз в день. Продолжительность лечения – 5-7 суток.

Оценка выраженности у больных эндогенной интоксикации и иммунодепрессии, а также эффективности проводимой терапии базировалась на наблюдении в динамике за общим состоянием пациенток и изменением клинико-биохимических и иммунологических показателей крови.

Клинико-биохимическое исследование крови включало в себя определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов; подсчет лейкоцитарной формулы и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ); определение содержания молекул средней массы в сыворотке крови, концентрации в сыворотке мочевины, креатинина, билирубина, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Проводилась оценка функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, включавшая в себя определение их фагоцитарной активности, НСТ- и ЛК-тестов.

Также оценивалось количественное содержание в сыворотке крови растворимых лизосомальных ферментов нейтрофильных гранулоцитов лактоферрина и миелопероксидазы. Иммунологическое исследование включало в себя определенное содержание Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляционного состава в периферической крови, а также оценку гуморального иммунитета, которую проводили, ориентируясь

на уровень содержания в крови антибактериальных антител против *E.coli*.

Обследование больных в динамике проводилось на 1-3-и и 5-7-е сутки лечения. Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере с применением программ Microsoft Excel и Stat-Land. Использовали непараметрические (Манна-Уитни, Вилкоксона) критерии значимости при сравнении количественных данных. Корреляционную связь между показателями считали статистически значимой, если коэффициент корреляции r превышал 0,5.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выраженность эндогенной интоксикации и деструктивный характер воспалительных процессов у больных с ВЗМОТ подтверждались, наряду с тяжестью общего состояния, изменениями клинико-биохимических показателей крови: повышением содержания лейкоцитов, высокими значениями ЛИИ, палочкоядерным сдвигом в лейкоцитарной формуле, лимфоцитопенией катаболических процессов, проявлявшейся увеличением содержания как низкомолекулярных (креатинина, мочевины), так и среднемолекулярных пептидов.

Анализ показателей неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма у данной категории больных выявил значительный иммунодефицит, проявлявшийся во всех звеньях иммунитета. Так, содержание Т-тотальных лимфоцитов оказалось ниже донорской нормы на 28,6%, Т-хелперов – на 39,8%, Т-активных лимфоцитов – на 30,9%. Индекс дифференцировки Т-лимфоцитов (соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров) более чем в два раза был ниже нормальных значений. Угнетение гуморального звена иммунитета подтверждалось как снижением процентного содержания В-лимфоцитов на 42,2% по сравнению с донорской нормой, так и низкими (1:40 и ниже) титрами антибактериальных антител против *E.coli*, выявленными у 48% больных.

Наряду с этим было выявлено снижение общего количества нейтрофильных гранулоцитов, принимающих участие в реакции фагоцитоза, значительное увеличение НСТ-теста (в среднем до 36,1% при норме 15,5%), что отражает высокую активность воспалительного процесса. Это же подтверждалось снижением внутриклеточного содержания бактерицидных катионных белков (ЛК-тест) и одновременным повышением концентрации в сыворотке крови наиболее токсичных растворимых лизосомальных энзимов нейтрофильных гранулоцитов: лактоферрина – до $5606 \pm 349,4$ нг/мл (при норме 1000 ± 141 нг/мл) и миелопероксидазы – до $929 \pm 128,9$ нг/мл (при норме $160,0 \pm 15,0$ нг/мл).

Таким образом, анализ результатов показал выраженность интоксикационного синдрома у больных ВЗМОТ, что определяет необходимость включения

в комплекс лечебных мероприятий эффективных методов детоксикации и иммунокоррекции.

Оценивая результаты проведенных исследований, необходимо отметить, что в группе больных, которым на фоне общепринятой комплексной терапии проводилась операция лечебного ПЛАФ с регионарной лимфотропной терапией, отмечалась положительная динамика общего состояния и данных лабораторных исследований, проявлявшаяся уже на 2-е сутки лечения.

Из данных объективного обследования заслуживала внимания тенденция к стабилизации основных гемодинамических показателей, которая наблюдалась у 86% больных к 5-7-м суткам наблюдения. У 89% больных к этим же срокам была купирована лихорадка.

Улучшение общего состояния больных и уменьшение активности воспалительного процесса коррелировали с положительной динамикой основных клинико-биохимических показателей крови: снижением лейкоцитоза, выраженным уменьшением палочкоядерного сдвига и СОЭ, снижением ЛИИ, увеличением процентного содержания лимфоцитов, уменьшением концентрации мочевины, креатинина и среднемолекулярных пептидов (табл. 1).

Необходимо отметить, что количество общего белка в сыворотке крови больных несколько снижалось на следующие сутки после проведения ПЛАФ (до $66,8 \pm 1,9$ г/л), но уже к концу наблюдения оно находилось на уровне, превышающем исходные значения, что говорит об отсутствии опасности развития гипопротемии при экстракции 350-370 мл плазмы крови без переливания донорских компонентов крови.

В 1-й (контрольной) группе больных, которым проводили общепринятую терапию, только к 5-6-м суткам наблюдения отмечалась умеренная положительная динамика, выражавшаяся в стабилизации общего состояния, при сохранении лихорадки (в среднем до $37,2^\circ\text{C}$). Основные клинико-биохимические показатели у больных данной группы к концу наблюдения оставались далекими от нормальных значений, что свидетельствовало о сохраняющейся активности воспалительного процесса (табл. 1).

При анализе динамики иммунологических показателей крови больных, которым на фоне стандартной комплексной терапии проводился лечебный ПЛАФ с РЛТ, было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение к 5-6-м суткам наблюдения фагоцитарного числа и фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов (табл. 2).

Это свидетельствовало как об увеличении общего количества нейтрофильных гранулоцитов, принимающих участие в реакции фагоцитоза, так и о повышении их поглотительной способности. Снижение процентного показателя НСТ-теста к этим же срокам наблюдения также указывало на значительное уменьшение интоксикационного синдрома и купирование воспаления. Признаком угасания воспалительных

явлений и, как следствие, прекращения процесса дегрануляции нейтрофильных гранулоцитов явились также статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение среднего цитохимического коэффициента в ЛК-тес-

Таблица 1

Основные клинико-биохимические показатели крови у больных с ВЗОМТ в процессе лечения

Показатели	1-я группа (контрольная) (n=21)	2-я группа (ПЛАФ) (n=20)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$10,6 \pm 0,1$ $8,9 \pm 0,1$	$9,8 \pm 0,21$ $7,8 \pm 0,22^*$
Лимфоциты, %	$10,8 \pm 1,05$ $11,6 \pm 1,07^*$	$10,7 \pm 1,25$ $21,4 \pm 1,06^{**}$
Палочкоядерные, %	$17,8 \pm 1,18$ $11,8 \pm 1,07^*$	$28,0 \pm 0,83$ $9,1 \pm 1,02^*$
СОЭ, мм/ч	$34,4 \pm 2,36$ $25,4 \pm 1,66^{**}$	$36,9 \pm 2,16$ $18,3 \pm 2,26^*$
Лейкоцитарный индекс интоксикации, усл.ед.	$4,1 \pm 0,24$ $2,9 \pm 0,77^{**}$	$3,8 \pm 0,91$ $1,7 \pm 0,08^*$
Общий белок, г/л	$67,8 \pm 2,3$ $69,3 \pm 1,7$	$68,2 \pm 2,8$ $70,2 \pm 1,1$
Мочевина, ммоль/л	$11,1 \pm 0,28$ $8,7 \pm 0,12^{**}$	$10,6 \pm 0,46$ $6,8 \pm 0,31^*$
Креатинин, ммоль/л	$0,90 \pm 0,07$ $0,71 \pm 0,04$	$0,90 \pm 0,04$ $0,58 \pm 0,04^*$
Молекулы средней массы, усл.ед.	$0,490 \pm 0,18$ $0,299 \pm 0,21^{**}$	$0,446 \pm 0,46$ $0,207 \pm 0,37^*$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по отношению к исходным показателям, n – число больных.

Таблица 2

Показатели неспецифической резистентности клеточного типа у больных с ВЗОМТ в процессе лечения

Показатели (норма)	1-я группа (контрольная) (n=21)	2-я группа (основная) (n=20)
Фагоцитарная активность, % ($83,7 \pm 2,10$)	$65,4 \pm 5,6$ $69,8 \pm 3,95^*$	$67,6 \pm 2,23$ $85,0 \pm 1,52^*$
Фагоцитарное число, усл. ед. ($6,8 \pm 0,24$)	$7,4 \pm 0,08$ $8,9 \pm 0,10$	$7,3 \pm 0,32$ $7,1 \pm 0,74$
СТ-тест, % ($16,4 \pm 1,36$)	$46,8 \pm 3,46$ $27,3 \pm 5,7^*$	$42,2 \pm 2,1$ $19,6 \pm 1,2^*$
ЛК-тест, СЦК, усл. ед. ($1,56 \pm 0,04$)	$1,44 \pm 0,11$ $1,59 \pm 0,02^*$	$1,55 \pm 0,07$ $1,60 \pm 0,12^{**}$
Лактоферрин, нг/мл (1000 ± 140)	$4305,0 \pm 921,9$ $2681,7 \pm 155,4^{**}$	$4650 \pm 817,5$ $1150 \pm 243,0^*$
Миелопероксидаза, нг/мл ($160,0 \pm 15,0$)	$685 \pm 150,8$ $285,0 \pm 156,3^{**}$	$687 \pm 356,8$ $219 \pm 169,5^{**}$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по отношению к исходным показателям, n – число больных.

те и снижение содержания в сыворотке крови наиболее токсичных лизосомальных энзимов нейтрофильных гранулоцитов (лактофerrина и миелопероксидазы) (табл. 2).

Изучение динамики показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных 2-й группы показало, что включение в комплекс мероприятий ПЛАФ с РЛТ приводит к статистически значимому ($p<0,05$) увеличению количества Т-тотальных, Т-активных и Т-хелперных лимфоцитов к 5-7-м суткам наблюдения. С высокой степенью статистической значимости ($p<0,01$) было установлено увеличение процентного содержания В-лимфоцитов (табл. 3).

Увеличение титров антибактериальных антител против *E.coli* до терапевтических значений (1:160 и более) было отмечено у 94% больных 2-й группы. Данный показатель у больных 1-й (контрольной) группы не превышал 39%.

Оценивая динамику иммунологических показателей у больных 1-й группы, можно сделать вывод, что, несмотря на проводимую интенсивную терапию, к концу наблюдения у них сохранялась депрессия как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, что в значительной мере определяло течение интоксикационного синдрома (табл. 3). У 45% больных этой группы потребовалось продолжение активной терапии в условиях амбулаторного лечения, средний койко-день составил $14,5 \pm 2,1$.

Средний койко-день во 2-й (основной) группе больных составил $10,2 \pm 2,1$, что существенно ниже такового у больных, получавших стандартную терапию.

Таким образом, анализ полученных результатов позволил сделать вывод, что ПЛАФ с РЛТ, вклю-

ченный в комплекс стандартной терапии у больных с ВЗОМТ, позволяет быстро купировать воспалительный процесс, оказывает выраженное детоксикационное действие и обеспечивает коррекцию всех звеньев иммунологической защиты.

Эффект детоксикации, несмотря на удаление небольших объемов плазмы крови, был, очевидно, обеспечен суммарным воздействием афереза и интенсивной инфузионной терапии, а иммунокорригирующее действие может быть связано как с уменьшением токсического прессинга на иммунную систему, так и с удалением при ПЛАФ лейкоцитов, что служит (в дополнение к исходной гемоэкспузии) пусковым механизмом для мобилизации пристеночного пула лейкоцитов, выхода из костного мозга в систему циркуляции резервных нейтрофильных гранулоцитов с высоким содержанием катионных белков в лизосомальных гранулах и ускорения процессов созревания и дифференцирования белых клеток крови.

ВЫВОДЫ

1. Выраженная эндогенная интоксикация и иммунодепрессия являются ведущим симптомокомплексом ВЗОМТ, требующим коррекции.
2. Лечебный малообъемный сочетанный плазмалейкоцитоз с изъятием до 350-370 мл плазмы крови и в среднем 6×10^9 /л лейкоцитов, включенный в комплексную терапию с РЛТ, обеспечивает быструю детоксикацию и иммунокоррекцию у большинства больных, не требует применения дорогостоящих компонентов донорской крови и, более того, полностью устраняет риск возникновения посттрансфузионных реакций и осложнений, связанных с гемокомпонентной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Будыкина Т.С. и др. Иммунная реабилитация гинекологических больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Рос. вестн. акуш-гин. 2006; 6: 2: 63-67.
2. Воинов В.А. Акутуальные проблемы эфферентной терапии // Лечебный плазмаферез: Мат. науч. практ. конференции. – СПб., 1997. – С. 12-14.
3. Гуревич К.Я., Бельских А.Н. Интенсивный плазмаферез: осложнения и их профилактика // Клин. мед. – 1992. – № 2. – С. 49-50.
4. Евсеев А.А., Богинская Л.Н., Протопова Л.О. и др. Современные принципы диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки. Акуш. и гин. 2003; 2: 32-36.
5. Зайцев В.Т., Криворучко И.А., Гусак И.В. и др. Антибактериальная иммунокорригирующая терапия гнойного перитонита // Клин. хир. – 1992. – № 4. – С. 1-4.
6. Краснополянский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А. и др. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. Рос. вестн. акуш-гин. 2004; 4: 5: 26-29.
7. Манухин И.Б., Аксененко В.А. Репродуктивное здоровье у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки. Ставрополь: Ставрополье 2002; 239.
8. Медведев Б.И., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. Воспалительные заболевания матки и придатков в свете учения о патоморфозе. Акуш. и гин. 2001; 5: 39-42.

Показатели Т- и В-систем иммунитета у больных с ВЗОМТ в процессе лечения

Показатели (норма)	1-я группа (контрольная) (n=21)	2-я группа (основная) (n=20)
Т-тотальные лимфоциты (CD3) (56,3%)	$49,1 \pm 0,15$ $50,2 \pm 0,12^*$	$44,6 \pm 1,76$ $85,0 \pm 1,24^*$
Т-хелперные лимфоциты (CD4) (38,0%)	$20,3 \pm 0,11$ $30,4 \pm 0,16^*$	$18,3 \pm 0,72$ $34,1 \pm 0,78^*$
Т-супрессоры (CD8) (26,2%)	$29,1 \pm 1,05$ $26,8 \pm 1,03^*$	$28,8 \pm 1,14$ $25,4 \pm 0,88^*$
Т-активные лимфоциты (CD38) (20,3%)	$13,4 \pm 0,91$ $15,7 \pm 0,64^*$	$12,8 \pm 0,73$ $19,9 \pm 0,65^*$
В-лимфоциты (CD22) (22,6%)	$14,5 \pm 1,16$ $19,7 \pm 1,98^*$	$13,2 \pm 0,82$ $21,8 \pm 0,67^{**}$
Т-хелперы/ Т-супрессоры (CD4/ CD8) (1,45)	$0,98 \pm 0,17$ $1,08 \pm 0,11^*$	$0,73 \pm 0,09$ $1,32 \pm 0,8^*$

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ по отношению к исходным показателям, n – число больных.

9. Пирадов М.А. Плазмаферез как метод интенсивной терапии в неврологии // Анест. и реаниматол. – 1996. – № 2. – С. 92-94.
10. Beigi R.H., Wiczenfeld H.C. Peivic inflammatory disease: new diagnostic criteria and treatment. *Obstet Gynaec Clin North Am* 2003; 30: 4: 777-793.
11. Quentin R., Lansfc J. Pelvic inflammatory disease: medical treatment. *Eur J Obster Gynec Reprod Biol* 2000; 92: 2: 189-192.

REGIONAL LYMPHOTROPIC THERAPY USING THERAPEUTIC PLASMALEUCOCYTAPHERESIS OF SMALL VOLUME FOR DETOXICATION AND IMMUNE CORRECTION IN PATIENTS HAVING THE SMALL PELVIS INFLAMMATORY DISEASE

**M.M. Magomedov, L.M. Arboukhanova,
P.M. Magomedova**

SUMMARY

The scientific substantiation of using plasmacytapheresis of small volume with regional introduction

of drugs as a method of detoxication and immune correction in the complex of therapeutic measures in the small pelvis inflammatory disease is given in the article. It is concluded that regional lymphotropic therapy with therapeutic plasmaleucocytapheresis of small volume resulted in smoothing immunologic imbalance of T- and B-cells basic populations, increased phagocyte neutrophils activity, decreased absolute number of leucocytes, activated antioxidant system enzymes which allowed to change unfavorable course of pathologic process in short-term period and to receive immune correcting efficacy.

Key words: inflammatory diseases of small pelvis organs, regional lymphotropic therapy, small volumic plasmaleucocytapheresis.