

Эндолимфатическая иммунофармакотерапия с лазерным облучением грудного лимфатического протока в комплексном лечении острого послеродового эндометрита, осложненного сепсисом

З. А. Магомедова, П. М. Магомедова, М. М. Магомедов
Республиканский центр клинической лимфологии (рук. проф. М. М. Магомедов) г. Махачкала

Резюме

Цель исследования — изучения иммунной системы при остром эндометрите и роль лазеротерапии в сочетании с эндолимфатическим введением полиоксидония.

Материалы и методы: эндолимфатическая иммунофармакотерапия с лазерным облучением грудного лимфатического протока применялась у 18 пациенток в возрасте от 19 до 32 лет. Курс эндолимфатической иммунофармакотерапии с лазерным облучением грудного лимфатического протока составлял 7-10 суток с интервалом 12 час.

Результаты: при использовании эндолимфатической иммунофармакотерапии с лазерным облучением грудного лимфатического протока нивелировался иммунологический дисбаланс основных популяций Т и В — клеток, основных классов иммуноглобулинов, возрастала фагоцитарная активность нейтрофилов, снижалось абсолютное число лейкоцитов, активизировались ферменты антиоксидантной системы.

Заключение: эндолимфатическая иммунофармакотерапия с лазерным облучением грудного лимфатического протока является эффективным методом лечения больных с тяжелым сепсисом, что позволяет изменить неблагоприятное течение патологического процесса в короткие сроки, достичь санярующего и иммунокорректирующего эффекта. Осложнений от иммунофармакотерапии по ходу лечения не наблюдалось.

Ключевые слова: грудной лимфатический проток, острый послеродовый эндометрит, эндолимфатическая иммунофармакотерапия.

Введение

Одно из ведущих мест в формировании иммунологической недостаточности у женщин с острым послеродовым эндометритом занимают факторы эндогенной и экзогенной природы: гестоз, хроническая гипоксия, операционная травма, действия наркоза, введение антигенов с белками и клеточными элементами крови, применение антибиотиков, гормональных и нестероидных противовоспалительных препаратов [3, 4, 11]

У этих пациенток значительно возрастает вероятность возникновения гнойно — воспалительных осложнений [9]. Для успешного лечения послеоперационного периода, предупреждений осложнений, в том числе и столь

грозного, как сепсис, необходима адекватная иммунокоррекция [7].

В последние годы в лечении разных заболеваний гнойно-воспалительного характера применяют низкоинтенсивную лазерную терапию. Лазерное излучение оказывает противовоспалительные, спазмолитические эффекты, купирует болевой синдром, активизирует гемо — и лимфомикроциркуляцию, способствует коррекции метаболических процессов, стимулирует иммунные реакции организма [1, 2, 5, 6, 10]. Однако до настоящего времени не систематизированы представления о молекулярно-клеточных механизмах воздействия лазерного излучения на биосистемы.

Недостаточно изучена эффективность применения эндолимфатической иммунофармакотерапии в сочетании с лазерным облучением грудного лимфатического протока (ГЛП), что послужило нашей целью для проведения исследования, направленного на изучение иммунной системы при остром эндометрите и роль лазеротерапии в сочетании с эндолимфатическим введением полиоксидония.

Магомедова Зарема Абдумуталимовна — зав. гинекологическим отделением Республиканской Межрайонной Многопрофильной больницы, г. Махачкала

Магомедова Патимат Мугумаевна — ординатор гинекологического отделения.

Магомедов Магомед Магомедович — ординатор гинекологического отделения.

Материалы и методы

Нами изучена эффективность применения эндолимфатической иммунофармакотерапии в сочетании с внутрисосудистым лазерным облучением грудного лимфатического протока у 26 пациенток в возрасте от 19 до 34 лет с острым послеродовым эндометритом, осложненным сепсисом,

Эндолимфатическая иммунофармакотерапия проводилась введением полиоксидония. Для лазерного облучения ГЛП, катетер вводился к левому венозному углу через подключичную вену.

Больные подразделялись на 3 группы: в первую группу вошли 18 пациенток с сепсисом в послеродовом периоде, которым проводилась эндолимфатическая иммунофармакотерапия (ЭИТ) полиоксидонием в сочетании с лазерным облучением ГЛП. Вторую группу составили 8 пациенток после кесарева сечения с послеоперационным сепсисом, которым ЭИТ и лазерное облучение ГЛП не проводилось, Третью группу (контрольную) составили 15 родильниц без сепсиса. Методика лечения выполнялась в условиях стандартной антибактериальной терапии двумя или тремя антибиотиками, соответствующей базовой многокомпонентной терапии по протоколу ведения больных с инфекцией — воспалительной патологией.

Мы использовали лазер «Мулат» (Россия). Лазерное облучение ГЛП проводили с помощью одноразовых внутривенных световодов. Мощность излучения 2 мВт, длиной волны 630 нм, доза облучения — 2,4 Дж/см². Экспозиция облучения ГЛП составила 25 мин. одного сеанса в день на протяжении 7–10 суток.

ЭИТ проводили введением полиоксидония 5 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 суток с момента поступления. Терапевтическую эффективность детоксикации определяли на основании комплексной клинико-лабораторной оценки состояния больных.

В дополнение к общепринятым лабораторным исследованиям определяли сорбционную способность эритроцитов по методике А. А. Тогайбаева и соавт., [8] для выявления степени эндогенной интоксикации, а также активности миелопероксидазы по методике Грэма-Кнолля [12] — как показателя неспецифической реактивности организма.

Подсчет абсолютного количества лейкоцитов производился по окончании каждой процедуры лабораторным путем.

У (38,1%) пациенток ЭИТ с лазерным облучением ГЛП использовали в раннем (до 2 сут.) послеоперационном периоде, в остальных случаях — на более поздних этапах септического процесса. Клинико-лабораторные исследования проводили до начала и на 1, 3, 5 и 7-е сутки лечения.

Выраженность эндогенной интоксикации оценивали путем определения веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и олигопептидов в плазме крови и эритроцитах (9). Учет результатов проводили с помощью измерения величины оптической плотности при 750 нм на спектрофотометре «СФ-46М».

Для изучения поставленных задач нами проводилось комплексное динамическое исследование иммунного статуса. Идентификацию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток периферической крови определяли методом проточной цитофлуориметрии с помощью прибора фирмы «Coulter XL» с использованием моноклональных антител производства Института иммунологии МЗ России к антигенам: CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11b, CD16, CD22, CD25, CD45RA, HLA-DR.

О состоянии гуморального иммунитета у обследуемых больных судили по содержанию сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), определяемых методом радиальной иммунодиффузии. Концентрацию общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови определяли с помощью радиоиммуносорбентного теста «PRIST», разработанного фирмой «Phadebatest» (Швеция).

Оценка функциональной активности гранулоцитов производилась спонтанным и индуцированным НСТ — тестом по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Определяли также циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

Контрольную группу составили 15 послеродовых женщин в возрасте от 19 до 34 лет. Главным условием отбора было нормальное послеродовое течение. В контрольной группе: благоприятный наследственный и аллергологический анамнез, отсутствие в течение последних 3 месяцев острых заболеваний, а в течение 3 месяцев — очагов хронической инфекции.

Показанием к методу ЭИТ с лазерным облучением ГЛП являлась анаболическая стадия инфекционно-воспалительного процесса (сепсиса) в фазе раневого истощения, особенно с выраженной лимфопенией и низкой концентрацией эндогенных цитокинов в крови, а также отсутствие клинического эффекта интенсивной терапии.

Использовались непараметрические критерии различия сдвига (положения): значение статистики W Вилкоксона — сумма рангов R_{Xi} одной из выборок; значение статистики V Ван дер Вандена, основанной на использовании метода «произвольных» меток.

Результаты и обсуждение

Анализ качества лейкоконцентрата выявил следующее: при абсолютном превалировании

ядерных клеток относительно содержание в них клеток мононуклеарного ряда было $94,3 \pm 4,7\%$.

Микрофлора из крови выделена у 37% больных. В 59,8% случаев это была грамположительная флора (*S. Aureus*, *S. Saprothiticus*, *Streptococcus* spp.), в 36,8% случаев — грамотрицательная флора (*E. coli*, *Ps. aeruginosa* и др.), в 15,1% — ассоциация грамположительной и грамотрицательной микрофлоры.

Анализ состояния больных в соответствии с критериями (R. C. Bone и соавт.), позволил диагностировать у 8 пациентов тяжелый сепсис, связанный с дисфункцией органов, нарушением перфузии или гипотонией, и в 18 случаях — сепсис, при котором системная реакция (при наличии очага инфекции) манифестировала в виде трех или более признаков синдрома системной воспалительной реакции.

У больных с тяжелым сепсисом по шкале SAPS оценка исходного состояния в балах колебалась от 11 до 20 баллов и составила в среднем $15,4 \pm 0,8$.

Пул ВСММ в плазме крови и эритроцитах, а также содержание олигопептидов в плазме крови у больных ВПС с тяжелым сепсисом в сопоставлении с контрольной группой оказались значительно повышенными (ВНСММ пл. у.е = $41,1 \pm 1,6$, $p < 0,05$; ВНСММ эр. у.е. = $90,8 \pm 1,5$, $p < 0,05$; ОП пл. мг/мл = $910,4 \pm 11,9$, $p < 0,05$), что отражает интоксикацию метаболического генеза (гипоксия, гипоксемия).

Анализ показателей иммунного статуса у больных выявил выраженное снижение общей популяции Т-лимфоцитов как по относительным ($30,8 \pm 1,1$, $p < 0,05$), так и по абсолютным значениям ($0,51 \pm 0,03$, $p < 0,05$), при некотором увеличении относительного содержания в пуле Т-лимфоцитов зрелых CD3 клеток ($42,4 \pm 1,1$, $p > 0,05$). Содержание лимфоцитов, обладающих хелперно — индукторными свойствами (CD4), оказалось повышенным в относительных величинах ($25,2 \pm 0,9$, $p < 0,05$) и практически не отличалось от наблюдающихся сдвигов у женщин после оперативного вмешательства по абсолютным значениям ($0,4680 \pm 0,0288$, $p < 0,05$). Следует отметить преобладание процентного содержания CD5 лимфоцитов ($42,8 \pm 0,8$, $p < 0,05$), несущих лиганды к В — лимфоцитам у больных с тяжелым сепсисом. У этих больных обращает на себя внимание существенное преобладание лимфоцитов с супрессорно-цитотоксическим эффектом (CD8), наиболее отчетливо выраженным в относительных величинах ($31,8 \pm 0,9$, $p < 0,05$). Указанные изменения в субпопуляционных отношениях соотношений Т-лимфоцитов приводят к± существенной инверсии иммунорегуляторного индекса, значение которого значительно снижено ($0,850 \pm$

$0,022$, $p < 0,05$) в группе больных с тяжелым сепсисом. В обсуждаемой группе существенно выросло содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD11b, являющихся субстанцией CR3, компонента комплемента. Указанный феномен четко выражен не только в относительных ($28,4 \pm 1,1$, $p < 0,05$), но и абсолютных величинах ($0,4278 \pm 0,0262$, $p < 0,05$). В то же время относительное ($7,3 \pm 0,5$, $p < 0,05$) и абсолютное ($0,1171 \pm 0,0099$, $p < 0,05$) число лейкоцитов, экспрессирующих CD 16, было редуцировано, что свидетельствует о выраженной редукации клеток, обладающих киллерной активностью. Напротив, количество зрелых В-лимфоцитов (CD22), обладающих способностью обеспечивать взаимодействие с Т-лимфоцитами, возросло как в относительных ($19,4 \pm 0,6$, $p < 0,05$), так и в абсолютных числах ($0,3056 \pm 0,0191$, $p < 0,05$). При этом следует также отметить выраженную редукацию CD25 лимфоцитов, функционирующих в качестве рецепторов интерлейкина-2, являющихся необходимым в формировании адекватного иммунного ответа как по клеточному, так и по гуморальному типам в относительных ($8,8 \pm 0,6$, $p < 0,05$) и абсолютных ($0,1319 \pm 0,0166$, $p < 0,05$) величинах. В нашем исследовании обнаружено существенное снижение числа клеток, экспрессирующих HLA-DR, что свидетельствует о значительной редукации функциональной активности лимфоцитов у больных с тяжелым сепсисом. Указанный феномен отчетливо прослеживается не только в относительных ($9,8 \pm 0,4$, $p < 0,05$), но и в абсолютных значениях ($0,1509 \pm 0,0099$, $p < 0,05$).

При этом у больных с тяжелым сепсисом существенно повышается относительное ($48,4 \pm 1,4$, $p < 0,05$) и абсолютное ($0,7678 \pm 0,0486$, $p < 0,05$) количество «наивных» CD45RA лимфоцитов.

Существенной разницы в показателях гуморального звена всех 3-х основных классов иммуноглобулинов при тяжелом сепсисе у больных не отмечается ($p < 0,05$), в то же время регистрируется четкое нарастание в сыворотке у этих больных реактинов ($98,9 \pm 1,8$, $p < 0,05$), и имеет место значительное увеличение содержания ЦИК ($188 \pm 6,8$, $p < 0,05$), при выраженном снижении спонтанного фагоцитоза ($3,9 \pm 0,8$, $p < 0,05$). Наряду с этим адаптационные резервы нейтрофилов, по данным индуцированного НСТ — теста, оказались повышенными ($38,1 \pm 1,2$, $p < 0,05$), что свидетельствует о лимитированном характере фагоцитарного резерва у данной категории больных.

При использовании ЭИТ полиоксидонием в сочетании с лазерным облучением ГЛП у больных с тяжелым сепсисом отмечено значи-

тельное возрастание доли общей популяции Т-лимфоцитов как в относительных ($58 \pm 2,6$, $p < 0,05$), так и в абсолютных ($1,46 \pm 0,16$, $p < 0,05$) значениях, а также выраженное увеличение содержания в пуле Т-лимфоцитов относительного ($58,2 \pm 2,7$, $p < 0,05$) и абсолютного ($1,561 \pm 146$, $p < 0,05$) числа зрелых CD4 лимфоцитов, а также доля CD5 клеток, оказались повышенными, соответственно, в относительных ($59,7 \pm 2,6$, $p < 0,05$) и абсолютных ($1,517 \pm 0,48$, $p < 0,05$) величинах. Содержание лимфоцитов с супрессорно-цитотоксическими свойствами было снижено в относительных величинах ($29,3 \pm 1,3$, $p < 0,05$) и повышалось в абсолютных значениях ($0,7757 \pm 0,0829$, $p < 0,05$). Указанные изменения субпопуляционных соотношений Т-лимфоцитов приводят к существенному увеличению иммунорегуляторного индекса ($1,526 \pm 0,06949$, $p < 0,05$), значение которого значительно нарастает в группе больных с тяжелым сепсисом при иммунофармакотерапии полиоксидонием. В то же время существенно снижалось относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD11b ($21,9 \pm 1,8$, $p < 0,05$), при высоких цифрах CD11d в абсолютных величинах ($0,5599 \pm 0,0406$, $p < 0,05$). При этом количество лейкоцитов, экспрессирующих CD 16, значительно возрастало в относительных ($13,3 \pm 0,9$, $p < 0,05$) и абсолютных ($0,3248 \pm 0,0329$, $p < 0,05$) значениях, что свидетельствует о выраженном преобладании пула клеток, обладающих киллерной активностью. Количество зрелых В-лимфоцитов (CD22) весом снижалось в относительных ($13,1 \pm 1$, $p < 0,05$) значениях и не отличалось от таковых в абсолютных величинах у больных с тяжелым сепсисом ($p < 0,05$).

Следует отметить, выраженное увеличение в абсолютных ($0,4649 \pm 0,0638$, $p < 0,05$) значениях CD25 лимфоцитов, функционирующих в качестве рецепторов интерлейкина-2, а также количества клеток, экспрессирующих HLA-DR, соответственно в относительных ($14,8 \pm 1,4$, $p < 0,05$) и абсолютных ($0,3798 \pm 0,0398$, $p < 0,05$) значениях, что свидетельствует о выраженном возрастании функциональной активности лимфоцитов у этой категории больных. При этом у больных с тяжелым сепсисом при иммунофармакотерапии полиоксидонием существенно повышается количество «наивных» лимфоцитов в относительных ($58 \pm 2,8$, $p < 0,05$) и в абсолютных ($1,528 \pm 0,1178$, $p < 0,05$) величинах, соответственно. У этих больных отмечено увеличение основных трех классов иммуноглобулинов (IgG = $10,1 \pm 0,6$, $p < 0,05$, IgA = $1,2 \pm 0,09$, $p < 0,05$, IgM = $11 \pm 0,09$, $p < 0,05$), а также четкое снижение реагентов ($59,7 \pm 4,2$, $p < 0,05$). Уровень ЦИК также существенно снижался ($87,9 \pm 4,9$, $p < 0,05$), в то время, как показатели спонтанного фагоцитоза ($8 \pm 0,5$, $p < 0,05$) и адаптацион-

ные резервы нейтрофилов, по данным НСТ — теста — $56,1 \pm 2,9$, $p < 0,05$, оказались значительно возросшими.

Пул ВСММ в плазме крови и эритроцитов, а также содержание олигопептидов в плазме крови у больных с тяжелым сепсисом при иммунофармакотерапии полиоксидонием в сопоставлении с группой больных без сепсиса оказались значительно снижены (ВНСММ пл. у. е. = $17,1 \pm \text{JL}$, $P < 0,05$; ВНСММ эр. у. е. = $68,3 \pm 1,5$, $p < 0,05$; ОП пл. мг/мл = $749,2 \pm 16$, $p < 0,05$).

Заключение

Исследование иммунного статуса у больных послеродовым эндометритом, осложненным сепсисом показало наличие признаков иммунодепрессии, снижением абсолютного и относительного содержания большинства из изучаемых показателей Т — и В — клеточного звена иммунной системы, инверсией иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), уменьшением процентного содержания HLA-DR активированных моноцитов.

При использовании ЭИТ с лазерным облучением ГЛП у больных с документированным послеродовым сепсисом показана высокая эффективность метода; нивелировался иммунологический дисбаланс основных популяций Т — и В-клеток, основных классов иммуноглобулинов, возростала фагоцитарная активность нейтрофилов, снижалось абсолютное количество лейкоцитов. Включение ЭИТ полиоксидония, в сочетании с лазерным облучением ГЛП, в программу комплексного лечения больных с тяжелым сепсисом после кесарева сечения позволяет изменить неблагоприятное течение патологического процесса, в короткие сроки достичь санирующего, детоксикационного и иммунокорректирующего эффекта у

большинства пациенток. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования этого метода в комплексном лечении генерализованной акушерской инфекции. Сроки пребывания в стационаре основной группы $11,8 \pm 1,7$ суток, а контрольной $16 \pm 1,3$ суток. Летальности основной группы пациенток нет, а в контрольной — 12,8%.

Литература

1. Бриль Г. Е. Клеточные механизмы биологического действия низкоэнергетического лазерного излучения. В Скобелькин О. К., Циганов Г. И. (ред.) Новые направления лазерной медицины: Мат. межд. конф. М.; 1996. 283-84.
2. Владимиров Ю. А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 1989; 4: 7-17.

Полный список литературы см. на сайте www.urtm.ru