

ИММУНОТЕРАПИЯ ЭНДОМЕТРИТА РОНКОЛЕЙКИНОМ И ТИМОГЕНОМ

Анохова Л.И.¹, Патеев А.В.², Белокриницкая Т.Е.¹, Кузник Б.И.¹

¹ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия,
г. Чита, Россия

²ФГБОУ ВПО Читинский государственный университет, г. Чита, Россия

Одним из частых осложнений послеродовой инфекции является эндометрит. Согласно данным многих исследователей в 15-18% родоразрешение операцией кесарево сечение осложняется послеродовым эндометритом, который может осложниться развитием перитонита или сепсиса. Данное осложнение возникает в 5-6 раз чаще после оперативного вмешательства, чем после самопроизвольных родов [1, 2, 3, 4, 7, 8, 11]. Использование в терапии послеродового эндометрита только антибиотиков довольно часто не приводит к желаемому результату и как следствие приходится удалять матку – основной источник инфекции. Резистентность микрофлоры к антибиотикам обусловлена ее многообразием и часто сочетанием различных возбудителей. Это так же, можно отчасти объяснить развитием иммунодефицитных состояний на фоне беременности, что способствует развитию инфекции [1, 2, 3, 7]. Опыт клинического применения при различных инфекционных заболеваниях иммуностимуляторов доказал их эффективность [3, 4, 13]. В представленном исследовании мы решили сравнить эффективность таких препаратов как «Ронколейкин» - рекомбинантный человеческий ИНФ альфа-2 и тимоген - дипептид тимуса, синтезированный на основании аминокислотного анализа пептидов вилочковой железы.

При инфекционных заболеваниях активизируется постоянное внутрисосудистое свёртывание крови, что может привести к развитию дессиминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Многими авторами показано, что использование иммуностимулирующих препаратов, в значительной степени уменьшают проявления ДВС [3, 4, 5, 6].

Материалы и методы. В исследовании участвовали женщины в возрасте от 20 до 40 лет: 50 здоровых небеременных, 100 здоровых родильниц и 85 родильниц с эндометритом после кесарева сечения. У 25 родильниц, с послеоперационным эндометритом, использовали стандартное комплексное лечение (СКЛ), которое включало инфузионную, десенсибилизирующую и антибактериальную терапию. При выборе антибиотиков учитывали чувствительность микрофлоры, полученной из

цервикального канала. Ультразвуковым исследованием (УЗИ) и гистологическим методом подтверждали диагноз послеродового эндометрита. УЗИ органов малого таза проводили на аппарате ACUSON Computed Sonography 128/xp (USA) конвексным и трансвагинальным датчиками, работающими в реальном масштабе времени.

Кроме того, использовали на фоне СКЛ иммуномодуляторы – ронколейкин или тимоген.

Ронколейкин - рекомбинантный человеческий ИЛ-2 (производитель – ООО «Биотех» г. Санкт Петербург) в дозе 1000000 МЕ, двукратно, через сутки, внутривенно, капельно в течение 2-х часов, предварительно растворив в 200 мл физиологического раствора.

Тимоген (производитель - МБНПК ЦИТОМЕД ЗАО, Россия) вводили в дозе 0,0001 гр. внутримышечно один раз в сутки на протяжении 10 дней.

У всех участвующих в исследовании оценивали иммунный статус: содержание лейкоцитов определяли камерным методом, число лимфоцитов подсчитывали в мазке крови, субпопуляции лимфоцитов выявляли методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции (использовали готовый коммерческий раствор моноклональных антител производства ТОО «МедБиоСпектр», г. Москва). Иммуноглобулины (Ig) А, М, G определяли иммуноферментным методом (ИФА). Коагуляционную активность крови и фибринолиза оценивали с помощью гемокоагулометра со стандартным набором реактивов, производства «Технология Стандарт» [9]. Морфологию последов и соскобов из полости матки исследовали в краевом патологоанатомическом бюро города Читы.

Все исследования соответствовали Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» утвержденным приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266 [12].

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программы «Microsoft Office 2007 for Windows XP professional». Степень достоверности оценивали с использованием критериев t-Стьюдента. Различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p \leq 0,05$ [10].

Результаты и обсуждение. У всех женщин с послеродовым эндометритом перед началом лечения все показатели иммунитета и гемостаза были схожими. Так, у них определялся лейкоцитоз, со снижением абсолютного числа лимфоцитов (CD3+, CD4+ и CD22+) и концентрации Ig G (табл.). Это свидетельствует о снижении активности хелперов и угнетении гуморального иммунитета. На фоне даже нормально протекающей беременности, а так же первой недели послеродового периода

и двух недель после операции кесарева сечения отмечается различной выраженности физиологический иммунодефицит, который и повышает вероятность развития бактериальной инфекции у беременных и родильниц [1, 7, 11].

Нарушения гемостаза, возникающие во время беременности и родов, могут так же провоцировать развитие различных послеродовых патологий [6, 8, 11]. При начальных проявлениях эндометрита, после кесарева сечения, и родильниц отмечается активация внутрисосудистого свертывания крови. Этот вывод делается на основании того, что у них отмечается сокращение времени свёртывания крови, рекальцификации плазмы, каолинового времени, АПТВ. Так же повышалось содержание фибриногена, концентрация ПДФ и одновременно снижалась активность А-III, тормозился тотальный и хагеманзависимый фибринолиз. При дальнейшем прогрессировании воспаления отмечено усиление гиперкоагуляции (выраженная гиперфибриногенемией, снижение содержания А-III и повышение концентрации ПДФ). Все это подтверждает развитие хронической стадии ДВС-синдрома [3, 4, 5, 6, 8, 14].

При использовании только СКЛ у родильниц с послеродовым эндометритом отмечено улучшение клинической картины и активности воспалительного процесса. Однако в этой группе рожениц сохранялись патологические изменения иммунитета и гемостаза. Особо следует отметить, что в двух случаях у рожениц СКЛ происходила генерализация инфекционного процесса, а применяемая СКЛ оказалась малоэффективной. Этим женщинам произведена повторная лапаротомия с удалением матки. Так же при использовании только СКЛ в трех случаях наблюдалось частичное расхождение швов. По мнению Стрижовой Н.В. и др. [11] появление клинических симптомов при эндометрите довольно стерто и часто тяжесть местного патологического процесса не соответствует общей реакции организма.

После проведенного СКЛ снизилось содержание лейкоцитов, хотя и не соответствовало показателям здоровых рожениц. Сниженным оставались показатели числа Т- и В- лимфоцитов концентрация иммуноглобулинов (таблица). В данной группе пациенток времени свертывания крови приближалось к показателям здоровых рожениц. Остальные изучаемые показатели гемостаза и фибринолиза практически не изменялись.

При использовании тимогена совместно с СКЛ отмечено повышение абсолютного и относительного числа лимфоцитов и содержание IgG.

Так же уменьшались явления внутрисосудистого свёртывания крови, что подтверждается снижением концентрации фибриногена и ПДФ, а так же уменьшалось число реакция этанолового теста, сокращалось время эуглобулинового и хагеманзависимого фибринолиза, а концентрация АТ-III приближалась к значениям, характерным норме.

Сравнительная динамика показателей иммунитета у женщин с эндометритом при лечении, и ронколейкином и тимогеном (M±SD)

Исследуемые показатели	(1) Здоровые небеременные n=50	(2) Здоровые роженицы n=100	Больные эндометритом			
			(3) до лечения n=85	(4) СКЛ n=25	(5) СКЛ + ронколейкин n=30	(6) СКЛ + тимоген n=30
Лейкоциты, в 1 мкл	7143±817	6780±674	9300±56 2 1*2*	9400±74 0 1*2*	9300±540 1*2*	7437±53 5 2*3*4*5*
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*	20,9±1,9 1*2*
Лимф, в 1 мкл	2429±207	2109±233 1*	1860±22 4 1*	1786±21 2 1*2*	1967±112 1*4*	1687±20 5 1*2*3*5*
CD3+, %	55,0±2,4	57,0±2,7	46,2±2,8 1*2*	40,5±2,7 1*2*	48,7±2,4 1*2*4*	51,4±2,4 1*2*3*4*
CD3+, в 1 мкл	1336±161	1202±142	855±54 1*2*	714±42 1*2*	742±52 1*2*3*	786±33 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*	31,6±1,7 1*2*3*4*
CD4+, в 1 мкл	592±54	752±73 1*	390±65 1*2*	393±54 1*2*	477±65 2*	397±65 1*2*5*
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*	22,8±2,4 1*2*3*4*5*
CD22+, в 1 мкл	850±86	380±41 1*	539±42 1*2*	504±50 1*2*	631±54 1*2*3*4*	411±42 1*3*4*5*
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*	4,3±0,6 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 3*4*	2,3±0,3 1*5*
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*	10,2±0,8 1*2*3*

Условные обозначения: достоверность различий ($p < 0,05$) между: 1 и 2, 3, 4, 5, 6 – (^{1*}); 2 и 3, 4, 5, 6 – (^{2*}); 3 и 4, 5, 6 – (^{3*}); 4 и 5, 6 – (^{4*}); 5 и 6 – (^{5*}).

Использование ронколейкина совместно с СКЛ приводило к увеличению абсолютного и относительного числа лимфоцитов и концентрации IgG (таблица). Так же, у таких рожениц исчезали проявления ДВС, что подтверждается, снижением содержания фибриногена и ПДФ, а

так же отсутствием положительных реакций этанолового теста, концентрация АТ-III, время тотального эуглобулинового и хагеманзависимого фибринолиза соответствовали таковым у здоровых рожениц.

В настоящее время не вызывает сомнения существование единой клеточно-гуморальной защитной системы организма. Она включает системы иммунитета и гемостаза. Так, нормализация патологических изменений в системе клеточного и гуморального всегда приводит к нормализации процессов свертывания крови и фибринолиза [5, 6, 13]. Это так же подтверждается данными представленными в нашем исследовании.

Изменения, происходящие в системах иммунитета и гемостаза, неминуемо отразились на клинической картине заболевания. Так, при применении только СКЛ, улучшение самочувствия наблюдалось на 5-7 сутки, нормализация температуры тела на 3-7 сутки, снижение болевых ощущений на 3-4 день, а полное отсутствие клинических признаков воспаления только на 10-12 сутки от начала лечения. Процесс заживление операционных швов у таких рожениц чаще происходило вторичным натяжением, результатом которого было формирование келоидного рубца (2 случая). Это факт можно объяснить не только инфекционным процессом, но и особенностями женского организма, к которым можно отнести содержание в коже коллагена, а так же, типа соединительной ткани [1].

Применение ронколейкина или тимогена совместно с СКЛ значительно быстрее выявлялись признаки начинающегося выздоровления. У таких рожениц улучшение самочувствия, нормализация температуры тела наблюдалось уже на 1-2 и 2-3 сутки соответственно, снижение болевых ощущений на 1-2 день, исчезновение признаков воспаления отмечалось на 7-8 сутки. Особо следует отметить, применение этих иммуностимуляторов значительно сокращало время заживления послеоперационного шва, послеоперационная рана заживала первичным натяжением и формировался нормальный рубец. Это подтверждает, что используемые иммуностимуляторы благоприятно влияют на иммунитет, гемостаз и процессы регенерации тканей, в частности кожи [2, 4, 6, 8].

Какому препарату отдать предпочтение при данной патологии? Отвечая на этот вопрос, следует учитывать, что при выборе препарата для лечения эндометрита, развившегося после кесарева сечения, надо обращать внимание на особенности их применения и побочные эффекты. Преимущество ронколейкина заключается в том, что он вводится 1 раз в сутки двукратно, а тимоген ежедневно на протяжении 10 дней. Лечебный эффект ронколейкина проявлялся в улучшении самочувствия больных через сутки, а тимогена через 2-3 дня после начала лечения, что сопровождалось уменьшением болей в животе и количества лохий, снятии общих и местных воспалительных явлений, первичным заживлением послеоперационного

шва, а также сокращением сроков лечения.

Таким образом, использование ронколейкина или тимогена в комплексной терапии эндометритов, развившихся после кесарева сечения, ускоряет процесс регенерации послеоперационной раны, уменьшает проявления иммунодефицита и постоянного внутрисосудистого свёртывания крови. Применение ронколейкина более предпочтительно т.к., требуется всего две инъекции, и улучшение клинических и иммунологических показателей происходит в более ранние сроки.

Список литературы

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. Анохова Л.И., Патеюк А.В., Тарбаева Д.А., Иозефсон С.А. Профилактика послеоперационного эндометрита методом лазерного облучения крови // Акушерство и гинекология – 2012., - №1. – С. 1-5.
3. Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Патеюк А.В. Распределение антигенов НЛА при послеродовом эндометрите // Вестник НГУ. Серия Биология, клиническая медицина – 2013., Т.11, вып. 1. – С. 176-179.
4. Анохова Л.И., Патеюк А.В., Белокриницкая Т.Е., Загородняя Э.Д. Сравнительное действие ронколейкина и генферона на некоторые показатели иммунитета и гемостаза при развитии эндометрита после кесарева сечения // Медицина в Кузбассе – 2013., - №1. – С. 49-54.
5. Зубаиров Д.М. Современные доказательства концепции непрерывного свёртывания крови в организме // Тромбоз, гемостаз и реология - 2010., - №1. – С. 17-21.
6. Кузник Б.И. Нетрадиционные представления о механизмах развития тромбгеморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология - 2010., - №1. – С. 22-43.
7. 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.
8. Макацария А.Д. Новый взгляд на причины и структуру материнской смертности // Журнал Российского общества акушеров и гинекологов - 2008., - №1. – С. 3-10.
9. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике - М., Медицина. – 1987. – 364 с.
10. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях - М., - 2000. – 236 с.

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

12. Хабриева Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, - 2005. – 455 с.

13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // *Иммунология* - 2003., - №24(4). – С. 196-202.

14. Chan W.S., Ginsberg J.S. Diagnostic of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy // *Thromb. Res.* - 2002., - №107. - С. 85-91.

© Анохова Л.И., Патеюк А.В., Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И., 2016

УДК 616.022.7

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

*Асадуллина О.А., Куликова М.В., Мамон А.П., Гайдукевич С.Р.,
Мамон М.А., Гумерова Р.З.*

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
МЗ РФ, г. Уфа, Россия.

Заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) остается высокой и занимает второе место после острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. Полиэтиологичность ОКИ, полиморфизм клинических проявлений требуют постоянного мониторинга за возбудителями [1-3].

Нами проведен анализ микробного пейзажа ОКИ кишечного отделения инфекционной больницы за 2015 год. Оказалось, что среднегодовая расшифровка этиологии составила 69%. При этом в январе она составила 79%, в феврале – 65%, в марте – 83%, в апреле – 74%, в мае – 93%, в июне – 60%, в июле – 69%, в августе – 58%, в сентябре – 60%, в октябре – 64%, в ноябре – 59%, в декабре – 63%.

При этом среднегодовая высеваемость бактериальной патогенной микрофлоры составила 13% с наибольшими показателями в мае, июне-августе от 18% до 23%. В этиологической структуре бактериальной патогенной микрофлоры сальмонеллы составили от 3% до 15% (среднегодовой показатель 8%), шигеллы от 1,5% до 6% (среднегодовой – 2%).