

ИММУННЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА К ХИРУРГИЧЕСКОМУ СТРЕССУ

Выявлены иммунные и биохимические механизмы адаптации у гинекологических больных с неосложненным (саногенетическим) течением послеоперационного периода (n=334) и у больных с послеоперационными гнойно-воспалительными осложнениями (n=133). Для больных с неосложненным течением послеоперационного периода характерны временная стрессорная Т- и В-иммунодепрессия, быстрая активация белков острой фазы воспаления, что приводит к активной санации зоны хирургического вмешательства. Осложненное течение послеоперационного периода характеризуется затяжной Т- и В-иммунодепрессией, повышением уровня молекул средней массы и малонового диальдегида, медленной активацией белков острой фазы воспаления, что приводит к замедленной санации зоны хирургического вмешательства и является одним из "внутренних" условий для реализации гнойно-воспалительных осложнений.

Частота гнойно-воспалительных осложнений у больных в послеоперационном периоде не только остается достаточно высокой, но и растет, составляя от 7 до 29.8% [4, 2,14], а при некоторых видах оперативных вмешательств достигает 40% [12,13].

Одной из важных причин значительного числа послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений (ПГВО) является обстоятельство, что современные технические возможности хирурга заслоняют собой вопросы влияния на женский организм хирургической агрессии, как мощного комплексного стрессогенного раздражителя. Это диктует необходимость изучения иммунных и биохимических адапционных реакций у больных, поскольку именно эти звенья гомеостаза одними из первых реагируют в ответ на любую хирургическую агрессию и являются ведущими в прогнозировании осложнений и определении лечебной тактики [9,6, 5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный комплексный анализ клинических, иммунологических и биохимических показателей проведен у 467 женщин, находившихся на стационарном лечении в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии с 1988 по 1997 годы.

Все пациентки оперированы в плановом порядке. Вид анестезии, инфузионно-трансфузионные программы обеспечения операций и ведение раннего послеоперационного периода, включая обезболивание, были унифицированы.

В 1-ю группу вошли 334 женщины с неосложненным (саногенетическим) течением послеоперационного периода. 2-я группа включала 133 пациентки с различными

послеоперационными гнойно-воспалительными осложнениями. По структуре эти осложнения представлены так: 68 женщин с параметритами малого таза; 23 – с абсцессами купола влагалища; 45 пациенток с целлюлитами подкожножировой клетчатки.

Для изучения иммунного статуса больных определяли: количество Т-лимфоцитов (Е-РОК); количество теофиллинчувствительных (Етс-РОК) и теофиллинрезистентных (Етр-РОК) Т-лимфоцитов; количество В-лимфоцитов (М-РОК); количество розеткообразующих нейтрофилов (Ен-РОК), фагоцитарной активности нейтрофилов с пекарскими дрожжами [7].

Реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) проводили с митогенами: фитогемагглютинином (ФГА) и конканавалином А (КонА) («Serga», ФРГ).

Определение интерлейкинов 1 и 2 проводили в Государственном НИИ особо чистых препаратов по методике А.С.Симбирцева (1993).

Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G и белков острой фазы воспаления (ОФВ)- α 1-антитрипсина, преальбумина, трансферрина, церулоплазмينا, α 2-макроглобулина, α 1-орозомукоида и C₃-фракции комплемента в сыворотке крови определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по Mancini G. et al. (1965).

Состояние неспецифической резистентности оценивали по содержанию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по методу Ю.А. Гриневича и А.Н. Алфровой (1981).

Биохимические исследования выполнялись на автоматическом анализаторе фирмы «Technikon» (США). Определяли общий белок,

глюкозу, общий билирубин, прямой билирубин, натрий, калий, креатинин, аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), щелочную фосфатазу.

Исследования коагулологических показателей крови включали с определением времени рекальцификации плазмы, фибринолитической активности, толерантности плазмы к гепарину, протромбинового индекса и уровня фибриногена.

Для оценки природной адаптоспособности определяли *N*-ацетилтрансферазную активность сыворотки крови по методу Л.Н. Буловской (1982).

Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, определяемому тиобарбитуровым методом [11].

Уровень эндогенной интоксикации макроорганизма исследовали по «молекулам средней массы» (МСМ), применяя методику И.Н. Габриэлян с соавт. (1983) и др.

Все показатели определяли до операции и в динамике послеоперационного периода.

Статистический анализ полученных результатов проводился на персональной ЭВМ IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ ВМДР (Biomedical Computer Programs, 1990). Сравнение исследуемых показателей в группах больных осуществлялось по программам расчета *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунологические исследования, выполненные накануне операции, выявили незначительный дисбаланс иммунокомпетентных клеток и нарушения их функциональной активности. По отношению к колебаниям физиологических пределов здоровых женщин дисбаланс проявлялся низкими абсолютными значениями *T*-лимфоцитов, *T*-хелперов и *T*-супрессоров. Также было установлено угнетение лимфокинпродуцирующей способности *T*-лимфоцитов, о чем свидетельствовало увеличение реакции торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ) с ФГА и с

Кон-А.

В системе гуморального иммунитета уменьшение абсолютного количества *B*-лимфоцитов по сравнению с показателями у здоровых женщин сопровождалось более высокими показателями сывороточных иммуноглобулинов А и G.

Исследование интерлейкинов (ИЛ) 1 и 2 показало, что у больных до операции они содержались в неопределяемых концентрациях.

После операции у больных развивалась временная стрессорная *T*- и *B*-иммунодепрессия, сопровождающаяся умеренной супрессией, приводящей, как известно, к частичному подавлению активности иммунного ответа, происходило увеличение образования ИЛ-2, ЦИК и снижение уровня иммуноглобулина G.

К 12-м суткам послеоперационного периода большая часть исследуемых показателей приблизилась к исходным значениям до операции. Исключение составили низкие значения нейтрофилов (ниже в 2 раза) и иммуноглобулина G и дальнейший рост значений ЦИК, не выходящий за пределы физиологических колебаний.

Полученные иммунологические результаты свидетельствуют о том, что для гинекологических больных с неосложненным (саногенетическим) течением послеоперационного периода характерно преходящее вторичное иммунодефицитное состояние. Это состояние следует рассматривать как комплекс взаимосвязанных не только иммунологических, но и биохимических процессов. Так, определение характера, фенотипически детерминированного показателя природной адаптоспособности *N*-ацетилтрансферазы до и после операции выявило преобладание больных с быстрым типом ацетилирования (73.8%), свидетельствующего, согласно исследованиям Л.Н. Буловской (1982), о высокой устойчивости к стрессорным воздействиям.

Сравнение общепринятых биохимических показателей до и после операции выявило изменения значений только на 1-е сутки после хирургического стресса. Они проявлялись достоверным повышением уровня щелочной фосфатазы, снижением калия, натрия и общего белка, что, по-видимому, связано не только с объемом и длительностью хирургического вмешательства, но и с токсическим

влиянием эндотрахеального наркоза на печень.

Анализ коагулологических показателей крови до и после операции выявил их разнонаправленные изменения (в пределах физиологических колебаний у здоровых женщин) за исключением фибриногена. Значения последнего - 4.9 ± 0.3 г/л на 5-е сутки послеоперационного периода были достоверно выше исходного уровня до операции, что согласуется с данными литературы [8].

Оценка МСМ до и после операции показала достоверное повышение уровня МСМ на 1-е сутки послеоперационного периода (на 176% по отношению к исходному уровню). На 3-и сутки после операции уровень МСМ снизился и превышал исходные значения только на 80%, а на 5-е сутки после операции уровень МСМ был даже на 17% ниже исходных значений (до операции), что свидетельствует о прекращении эндогенной интоксикации и процессов катаболизма белков.

Результаты исследований показали, что у больных с неосложненным течением послеоперационного периода содержание МДА в сыворотке крови достоверно увеличивалось в 1.2 раза по отношению к исходным значениям на 1-е сутки после операции и в 1.3 раза – на 3-и сутки. На 5-е сутки после операции наблюдалось снижение МДА до 4.7 мкМ/л, что лишь в 1.1 раза превышало показатели МДА до операции. Следует отметить, что повышение уровня МДА у этих пациенток не превышало физиологических колебаний уровня МДА в сыворотке крови здоровых женщин. Этот факт свидетельствует, что процессы ПОЛ на клеточном уровне происходили в рамках оптимума гомеостаза.

На 1-е сутки после операции у больных с неосложненным течением послеоперационного периода отмечен наиболее выраженный рост ($p < 0.01$) по сравнению с исходным уровнем содержания $\alpha 2$ -макроглобулина (на 36.8%) и $\alpha 1$ -орозомукоида (на 30%). Вместе с тем уровень преальбумина достоверно уменьшился в 2 раза ($p < 0.01$).

Наиболее значительные достоверные изменения уровней белков ОФВ у пациенток 1-й группы, по сравнению с исходными значениями, были выявлены на 3-и сутки после операции. Они проявлялись



в увеличении содержания преальбумина и $\alpha 1$ -антитрипсина (в 2,4 раза), $\alpha 1$ -орозомукоида и трансферрина (в 2 раза), $\alpha 2$ -макроглобулина (в 1.8 раза) и церулоплазмينا (в 1.5 раза).

Известно, что элиминация аутоантигенного субстрата, образующегося в результате хирургического вмешательства, происходит иммунным путем (аутосанация как саногенетический фактор). Это указывает на исключительную важность иммунных и биохимических аспектов саногенетических адаптационных реакций. При этом к первичным пусковым факторам, на наш взгляд, следует отнести первично- и необратимо поврежденные ткани, подвергающиеся аутолизу в результате дегенерации и набухания, выделяющие гистотоксические вещества, которые, в свою очередь, обладают патогенными свойствами различной выраженности. К ним также относятся продукты распада крови, излившейся во время операции и являющейся прекрасной питательной средой для инфекции, микроорганизмы, попавшие в рану как экзо-, так и эндогенным путем. Перечисленные повреждающие факторы являются по природе чуждыми внутренней среде организма, т. е. обладают антигенными свойствами. Они реализуются в зоне повреждения в виде реакций местного кровообращения (спазм, стаз крови и тромбоз поврежденных сосудов). Затем формируется зона локального отека операции, обеспечивающая беспрепятственную инфильтрацию (отграничение) зоны повреждения имму-

нокомпетентными клетками (макрофаги, лимфоциты) и доставку иммуноглобулинов как естественных антител непосредственно к месту локализации образующихся аутоантигенов. Далее следует генерация нейроэндокринного стимула системной адаптивной реакции, в частности системного иммунного и биохимического ответа, направленного на удаление аутоантигенного материала из организма.

Результаты исследования позволяют утверждать, что для больных с неосложненным течением послеоперационного периода характерна активная санация зоны хирургического вмешательства. Она протекает на фоне умеренно выраженной Т- и В- иммунодепрессии, с высоким уровнем ЦИК, как известно, состоящих из антигена, иммуноглобулинов и СЗ-комплемента, при высоком уровне ИЛ-2, активной реакции белков ОФВ при быстром снижении МСМ и МДА.

Выявленные общие закономерности механизмов адаптации у больных с неосложненным (саногенетическим) течением послеоперационного периода представлены на схеме 1.

В отличие от больных с неосложненным течением послеоперационного периода, у больных с ПГВО до операции имелся более выраженный дисбаланс Т- и В- иммунокомпетентных клеток. При анализе иммунограмм после операции, у пациенток с ПГВО выявлен затяжной Т- и В-иммунодефицит, Т-супрессия, низкие значения уровня ИЛ-2, количества нейтрофилов и их функциональ-

ной активности, замедление прироста ЦИК и повышение уровня иммуноглобулинов А и G по отношению к аналогичным показателям у женщин без ПГВО.

Общепринятые биохимические показатели у женщин с ПГВО проявлялись длительным катаболизмом белков, высокими значениями щелочной фосфатазы и фибриногена.

Определение природной адаптоспособности с использованием фенотипического маркера N-ацетилтрансферазы у больных с ПГВО выявило, что в 54.3% случаев больные относились к ацетиляторам медленного типа, менее устойчивым к стрессовым воздействиям и возбудителям инфекционных заболеваний.

Высокие показатели МСМ у больных с ПГВО сохранялись до 12 суток послеоперационного периода.

Содержание в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) у этих больных также прогрессивно увеличивалось после операции. К 5-м суткам уровень МДА был почти в 2 раза выше исходного и достоверно выше аналогичного показателя у больных с неосложненным течением послеоперационного периода.

В отличие от МДА уровень белков ОФВ у женщин с ПГВО на 5-е сутки после операции, по отношению к исходным значениям, существенно не менялся.

Таким образом, у больных с ПГВО длительно сохранялось Т- и В-иммунодефицитное состояние с проявлениями синдрома эндо-



токсикоза, отсутствием реакции белков ОФВ и роста ЦИК, избыточной активностью ПОЛ, снижением общего белка, ростом фибриногена, щелочной фосфатазы, что в конечном итоге привело к замедленной санации зоны хирургического вмешательства и, по-видимому, является одним из "внутренних" условий для активизации эндогенной микрофлоры и развития ПГВО.

Полученные данные позволяют представить механизм адаптации у этих больных (схема 2).

ВЫВОДЫ:

1. Иммунные и биохимические механизмы адаптации у больных с неосложненным (саногенетическим) течением послеоперационного периода характеризуются временной стрессорной Т- и В-иммунодепрессией, умеренной супрессией, увеличением образования ИЛ-2 и ЦИК, снижением уровня иммуноглобулина G, быстрой активацией белков ОФВ, МСМ, незначительным повышением МДА, умеренным катаболизмом общего белка и повышением уровня щелочной фосфатазы, что приводит к активной санации зоны хирургического вмешательства.

2. Иммунные и биохимические механизмы адаптации у женщин с осложненным течением послеоперационного периода характеризуются затяжной Т- и В-иммунодепрессией, супрессией, низким уровнем ИЛ-2, замедленным приростом ЦИК, повышением уровня иммуноглобулинов А и G, медленной активацией белков ОФВ, длительной высокой активацией

МСМ и МДА, длительным повышением уровня щелочной фосфатазы и катаболизмом белков. Это приводит к замедленной санации зоны хирургического вмешательства, создавая условия для развития гнойно-воспалительных осложнений.

Литература.

1. Буловская Л.Н. Метод определения N-ацетилтрансферазной активности как дополнительный лабораторный тест, отражающий прогрессирование опухолевого процесса // Лабораторная диагностика в клинической практике. - М.- Л.- 1982.- С. 128-132.
2. Воропаева С.Д., Данилов А.Ю., Муравьева В.В. Микробиологические критерии риска развития гнойно-воспалительных заболеваний после гистерэктомии // Клини. лабор. диагностика.- 1992.- № 9-10.- С. 62-63.
3. Гриневич Ю.А., Алфёров Л.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лаб.дело.- 1981.- № 8.- С. 493 - 496.
4. Евсеев А.А. Сравнительная оценка различных методов профилактики инфекционных осложнений при плановых гинекологических операциях // Акуш. и гинекол.- 1989.- № 4.- С. 33 - 36.
5. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Экстремальное состояние организма.- СПб.: "Эскулап".- 1997.- 280 с.
6. Новиков В.С., Смирнов В.С. Иммунофизиология экстремальных состояний.- СПб: Наука.- 1995.- 172 с.
7. Понякина И.Д., Лебедев К.А., Стефани К.В. и др. Ускоренный метод постановки реакции

розеткообразования // Лаб.дело. - 1983. - №9.- С.48-50.

8. Савченко В.Ф., Макацария А.Д., Мищенко А.Л. и др. Оценка показателей системы гемостаза при гепаринопрофилактике послеоперационных тромботических осложнений у гинекологических больных.- Акуш. и гинекол. - 1986.- № 9.- С. 34-36.

9. Саркисов Д.С. Общие закономерности компенсаторно-приспособительных реакций и их структурного обеспечения; Материальные основы надежности биологических систем // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство.- М.: Медицина.- 1987.- С.36-57

10. Симбирцев А.С. Биология интерлейкина-1 человека в норме и патологии.- Автореф. дисс. доктора мед. наук.- СПб.- 1993.- 58 с.

11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии.- М.: Медицина, 1977.- С. 66-68.

12. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Кочеровец В.И. Инфекционные осложнения в оперативной гинекологии: проблемы и перспективы. Состояние и актуальные проблемы оперативной гинекологии. Санкт - Петербург, 1992, 88 с.

13. Цвелев Ю.В., Кочеровец В.И., Кира Е.Ф., Баскаков В.П. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике.- 1995, СПб. - 314 с.

14. Dargent D., Mellier G., Audra Ph. Cours intensif de chirurgie vaginale. Lyon. 1992.- 70 p.