

На правах рукописи

Локтева Ирина Анатольевна

**Коррекция иммунофаном и суперлимфом
нарушений функции фагоцитов у больных
хроническими воспалительными заболеваниями
органов малого таза в условиях применения
лапароскопии**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Курск – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Лазарев Алексей Иванович**
доктор медицинских наук, профессор **Калуцкий Павел Вячеславович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Филиппенко Николай Григорьевич**
кандидат медицинских наук **Гуреева Елена Геннадиевна.**

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава», Москва.

Защита состоится 21 июня 2007 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета К 208.039.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО КГМУ Росздрава.

Автореферат разослан «_____» _____ 2007 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

Пашин Е.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ХВЗОМТ) являются одной из наиболее актуальных проблем практической гинекологии в силу широкой распространённости и склонности к рецидивированию [Бутуревич Н.В., 1997; Воронина Н.Г., 2004; Савельева Г.М., Антонова Л.В., 1990; Reinberg A., 1983]. В России воспалительные заболевания составляют в структуре гинекологической заболеваемости от 28 до 34% и не имеют тенденции к снижению [Медведев Б.И. и др., 2000; Подонина Н.М. и др., 2002; Прилепская В.Н., Ревазова Ф.С., 2000]. Наиболее часто ХВЗОМТ встречаются в молодом (16-20 лет) и репродуктивном (20-40 лет) возрасте [Вафакулова У.Б., 2005; Кира Е.Ф., 1999; Колоскова Т.В., 1999; Magnin G., 2002]. Несмотря на определённые достижения современной медицины, заболеваемость ХВЗОМТ не только не снижается, но и продолжает расти [Вафакулова У.Б., 2005; Igarashi T. et al., 2001; Lara-Torre E., Pinkerton J.S., 2002]. Частота таких заболеваний в популяции женщин детородного возраста увеличилась в последние годы на 13-25%, а по отдельным сообщениям – в 3 раза [Воробьёв А.А. и др., 1996; Гентова О.Л., 2001; Делекторский В.В. и др., 1995; Медведев Б.И., Чаленко В.В., 1991].

Очень часто ХВЗОМТ, например, хронический сальпингоофорит, сопровождаются незначительными, порой едва заметными клиническими проявлениями, поэтому для диагностики и лечения таких воспалительных заболеваний используется эндоскопический способ [Yoshimura Y. et al., 1994]. В послеоперационном периоде достаточно высок рецидив заболевания - 15-47% [Краснопольский В.И. и др., 1999; Рымашевский А.Н. и др., 1996], что диктует необходимость поиска патогенетически обоснованного комплексного лечения [Павленко А.Г. и др., 2000; Петров Р.В. и др., 1994; Yeaman G.R. et al., 1997].

Одной из причин затяжного течения воспалительного процесса и частого рецидивирования заболевания является несостоятельность защитных систем организма, которая проявляется в изменении клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижении показателей неспецифической резистентности. В связи с этим в последние десятилетия возрос интерес к методам иммунологического воздействия на патологический процесс и организм в целом, применению иммунокорректирующих препаратов и разработке на этой основе более эффективного комбинированного лечения [Wick M.J., 2000].

Применение современных антибактериальных препаратов, наряду с положительным воздействием на инфекционный процесс, усиливает состояние иммунодепрессии. В связи с этим современные принципы лечения в гинекологии предусматривают включение в схему терапии иммуномодуляторов [Земсков А.М. и др., 1997; Черешнев В.А. и др., 2002; Yeaman G.R. et al., 2001]. Эти препараты, стимулируя иммунную систему, повышают способность организма противостоять инфекционному агенту и устранять последствия бактериальных и вирусных инфекций. При включении в комплексную терапию больных иммуномодуляторов наблюдается увеличение процента выздоровления, хороший клинический эффект, заключающийся в более быстром исчезновении клинических проявлений и достижении ремиссии, улучшении показателей общего и

местного иммунитета, существенном снижении риска рецидивов. Это позволяет широко использовать препараты с иммуномодулирующим эффектом при воспалительных заболеваниях женских половых органов.

Поэтому целенаправленное исследование иммунного статуса у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, системное и топическое применение для фармакологической иммунокоррекции иммуномодуляторов совместно с лечебно-диагностической лапароскопией является в настоящее время актуальным.

Цель исследования: выявить характер и степень нарушений функции фагоцитов у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в условиях применения лапароскопии и разработать схемы их фармакологической коррекции.

Задачи исследования.

1. Определить характер и степень нарушений функции фагоцитов у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в условиях применения лапароскопии.

2. Оценить эффективность традиционной терапии для коррекции функции фагоцитов у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в условиях применения лапароскопии.

3. Изучить лечебные и иммунокорректирующие свойства терапии с включением имунофана при разных схемах его использования у данной группы больных.

4. Оценить лечебный и иммунокорректирующий эффекты терапии с использованием суперлимфа локально и в комплексе с системным применением имунофана у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Научная новизна.

Установлены характер и степень нарушений на системном и местном уровне фагоцитарного звена, системы цитокинов, комплемента и иммуноглобулинов у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Показано, что традиционное лечение мало способствует нормализации большинства изменённых иммунологических показателей. Использование в схеме комбинированной терапии имунофана и суперлимфа по сравнению с традиционным лечением оказывают более выраженный корригирующий эффект в отношении показателей местного и системного иммунитета, в первую очередь фагоцитарного звена у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Практическая значимость работы.

Разработаны методы комплексного лечения больных с ХВЗОМТ с применением различных способов введения препарата имунофан (системно в виде инъекций и местно однократно в полость малого таза) и препарата суперлимф при однократном введении в полость малого таза, а также их сочетание. Установлены значительные корригирующие эффекты применения имунофана и суперлимфа на нарушенные показатели системного и местного иммунитета у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Клинически обоснована схема иммунореабилитации в комплексном лечении больных ХВЗОМТ в условиях применения лапароскопии.

Внедрение результатов диссертационного исследования.

Разработанные рекомендации внедрены в работу МУЗ «Курский областной перинатальный центр». Полученные материалы вошли в учебные рабочие программы и используются в лекционных курсах и на практических занятиях ряда кафедр Курского государственного медицинского университета, Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, Белгородского и Орловского государственных университетов.

Апробация работы.

Основные положения диссертации представлены на научных конференциях Курского государственного медицинского университета (2005-2007); Всероссийской конференции молодых учёных, посвящённой памяти профессора Н.Н. Кеворкова «Иммунитет и аллергия: от эксперимента к клинике» (2006), межкафедральной конференции Курского государственного медицинского университета (2007).

Публикация материалов.

По материалам диссертации опубликовано 5 работ (в том числе в 2 изданиях, рекомендованных ВАК) в которых содержится полный объём информации, касающейся темы диссертации.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Установлены особенности функционально-метаболической активности фагоцитов крови, цервико-вагинального секрета и перитонеальной жидкости у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза.

2. Документирована недостаточная эффективность традиционной терапии в сочетании с лечебной лапароскопией, не приводящих к коррекции нарушений иммунного статуса, что требует включения в схему лечения средств фармакологической иммунокоррекции.

3. Разработаны схемы иммунокоррекции с использованием различных методов введения и сочетаний имунофана и суперлимфа.

4. Включение в комплексное лечение имунофана и суперлимфа оказывает выраженный иммунокорректирующий эффект на разбалансированные показатели иммунного статуса (прежде всего, фагоцитарное звено) у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Структура и объём работы.

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и включает в себя: введение, обзор литературы, материал и методы, собственные исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, состоящий из 125 источников отечественных и 66 зарубежных авторов, и приложение. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 20 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования

Под постоянным наблюдением находились 89 больных ХВЗОМТ в возрасте 20-40 лет. Группа контроля состояла из 20 здоровых доноров-добровольцев того же возраста. В анализируемые группы (за исключением группы контроля и первой группы) на основании осознанного информированного согласия пациенток включались больные с ХВЗОМТ, которым вместе с традиционным лечением (ТЛ) назначалась иммуностимулирующая терапия.

Первую группу - 18 человек - составляли пациентки, которым после эндоскопической операции проводилось традиционное профилактическое лечение. Оно включало: анальгезирующую (баралгин внутримышечно по 5,0 – 4 раза в день на 1 сутки после операции) и антигистаминную терапию (в первые сутки после операции внутримышечно димедрол по 1,0 – 3 раза в день); противовоспалительные препараты (с третьих суток после операции – влагалищные тампоны с димексидом); химио- и антибиотикотерапию (перорально трихопол по 1 таблетке 3 раза в день в течение 7 дней и цефазолин внутримышечно по 1,0 - 2 раза в день в течение 5 суток), хилак-форте – по 20 капель 3 раза в день и магнитотерапию, начиная с третьих суток после оперативного вмешательства.

Женщинам второй группы, состоявшей из 17 человек, после эндоскопической операции в дополнение к традиционной терапии ежедневно в течение 5 дней вводился 0,005% раствор имунофана по 1 мл внутримышечно.

Пациенткам третьей группы (19 человек) в конце эндоскопической операции однократно местно вводился 1 мл 0,005% раствора имунофана, кроме того, в дополнение к традиционной терапии ежедневно в течение 5 дней вводился 0,005% раствор имунофана по 1 мл внутримышечно начиная со дня операции.

Женщины (18 человек), составлявшие четвертую группу, получали однократно местно суперлимф, который вводился в дозе 0,1 мг, растворённый в 20 мл стерильного физиологического раствора в конце эндоскопической операции, после чего больным проводилась традиционная терапия.

Представителям пятой группы (17 человек) однократно местно вводился суперлимф в количестве 0,1 мг, растворённый в 20 мл стерильного физиологического раствора, в конце эндоскопической операции, после чего больным проводилась традиционная терапия и ежедневно в течение 5 дней начиная со дня операции вводился 0,005% раствор имунофана по 1 мл внутримышечно

Все больные подвергались обследованию на сифилис и СПИД. Диагностику гонорейной, хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной, вирусной инфекции производили путём исследования крови методом иммуноферментного анализа. Для выявления трихомонад исследовались нативные и окрашенные водным раствором метиленового синего препараты, посев отделяемого на питательные среды для культуральной диагностики трихомониаза.

Клиническое обследование и забор материала

Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного, лабораторного исследования и лечебно-диагностической лапароскопии.

У всех женщин выяснялись следующие данные: возраст, характер нарушений менструальной функции, соматические и гинекологические заболевания, перенесённые сексуально-трансмиссивные инфекции, исходы предыдущих беременностей (бесплодие), связь заболеваний гениталий с внутриматочными вмешательствами; наличие в анамнезе оперативных вмешательств на органах малого таза.

Всем больным произведено бактериоскопическое исследование содержимого цервикального канала и уретры, ультразвуковое исследование (УЗИ). Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «ALLOKA - 1700-SSD» (Япония) конвексными трансвагинальным и трансабдоминальным датчиками с частотой 3,5-5 мГц по общепринятой методике в амбулаторных условиях на 6, 14 дни менструального цикла до операции, на 3 или 5 дни раннего послеоперационного периода, а также на 6, 14 дни менструального цикла в первые 3 месяца послеоперационного периода. Во время УЗИ оценивались следующие показатели: анатомо-пространственное расположение матки, придатков, контуры, размеры, структура миометрия, радиальных и спиральных сосудов матки. Биометрия матки включала определение трёх размеров: длины, переднезаднего размера и ширины.

Эндоскопическое исследование проводилось на эндоскопическом оборудовании фирмы «Karl Storz» (Германия). Операции с целью эндоскопической коррекции выявленных изменений органов малого таза выполнялись на 5-7 день менструального цикла в условиях стационара под эндотрахеальным наркозом по общепринятой методике.

Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования крови проводились по общепринятым методикам [Меньшиков В.В., 1987; Фримель Г., 1987].

Цервико-вагинальный секрет забирали стерильной пастеровской пипеткой после интравагинального введения 2 мл стерильного физиологического раствора с обязательным орошением цервикального канала и переносили в стерильную пробирку, а затем центрифугировали 10 минут при 1500 об/мин. Для исследований использовали надосадочную жидкость и осадок, полученные после центрифугирования. Перитонеальная жидкость отбиралась из брюшной полости в начале эндоскопической операции.

Фагоцитарную активность фагоцитов крови, цервико-вагинального секрета и осадка перитонеальной жидкости оценивали по фагоцитарному индексу, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза. Фагоцитарный индекс – процент фагоцитирующих клеток из 100 подсчитанных фагоцитов. Фагоцитарное число – среднее количество поглощённых частиц латекса на один фагоцит. Индекс активности фагоцитоза – число фагоцитированных частиц латекса, умноженное на процент фагоцитирующих клеток и разделённое на число подсчитанных клеток [Матусис З.Е., Пылаева С.И., 1972; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1995]. Кислородзависимую активность нейтрофилов определяли по реакции восстановления нитросинего тетразолия в модификации В.Ю. Зинкина и М.А. Годкова (2004). Оценивался показатель mOD НСТ (спонтанный НСТ-тест), mOD н/з (стимулированный неопсонизированным зимозаном НСТ-тест),

mOD о/з (стимулированный опсонизированным зимозаном НСТ-тест), кАо(оз/с) (отношение опсонизированного НСТ-теста к спонтанной реакции), (кАо(нз/с) (отношение неопсонизированного НСТ-теста к спонтанной реакции) и кАо(оз/нз) (соотношение опсонизированного и неопсонизированного НСТ-теста).

Содержание IgG, IgM, IgA, а также C₃, C₄-компонентов комплемента определяли в плазме крови и перитонеальной жидкости методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, используя диагностический набор ООО НПЦ «Медицинская иммунология» (г. Москва). Количественная оценка уровней ФНО α , ИФ γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 проводилась с помощью набора реагентов ВЕКТОР-БЕСТ (ООО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск) методом твёрдофазного иммуноферментного анализа.

Методы статистической обработки результатов

Статистическую обработку результатов исследования проводили путём вычисления средней арифметической (M) и средней ошибки средней (m). Проводилось исследование корреляционной взаимосвязи между показателями крови, цервико-вагинального секрета и перитонеальной жидкости по Пирсону При оценке достоверности различий сравниваемых данных за уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Определение достоверности разницы двух наблюдаемых частот с вероятностью 95% производилось по формуле А.И. Венчикова, В.А. Венчикова (1974):

$$t_a = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 n_2}{(1-p)(n_1 + n_2)}}$$

где $p_1 = \frac{M_1}{n_1}$ и $p_2 = \frac{M_2}{n_2}$ – сравниваемые опытные частоты,

$p = \frac{M_1 + M_2}{n_1 + n_2}$ – средняя частота появления признака по обеим группам.

Степень расстройств иммунной системы рассчитывали по формуле, разработанной А.М. Земсковым, В.Г. Передерий и В.М. Земсковым (1994):

$$\left[\frac{\text{Показатель конкретного больного}}{\text{Показатель, принятый за норму}} - 1 \right] \times 100\%.$$

Степень изменения показателей под влиянием фармакологических средств определялась по формуле А.М. Земскова и соавт. (1995):

$$\left[1 - \frac{\% \text{ больных со 2-3 степенью расстройств показателей после лечения разработанными методами}}{\% \text{ больных со 2-3 степенью расстройств показателей после базисного лечения}} \right] \times 100\%.$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастающая в настоящее время частота урогенитальных инфекций всё чаще приводит к развитию хронических воспалительных заболеваний матки и её придатков. Учитывая возможные последствия для женского организма этой патологии, необходимость предупреждения развития осложнений, немаловажное значение имеет адекватный подход к терапии ХВЗОМТ у молодых женщин.

Поскольку в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза большая роль принадлежит состоянию иммунной системы, то очевидна необходимость оценки иммунного статуса и разработка на этой основе патогенетически обоснованной терапии с целью коррекции выявленных нарушений иммунитета. Среди множества показателей, характеризующих иммунный ответ, важно, прежде всего, учитывать функционально-метаболическую активность фагоцитирующих клеток. Кроме того, для разработки патогенетически обоснованной иммунотерапии необходимо оценивать состояние системы цитокинов, вырабатываемых активированными иммунокомпетентными клетками и участвующих в межклеточных взаимодействиях в течение воспалительного процесса. Также значительное место в процессах элиминации из организма патогена принадлежит системе комплемента и антителам, которые способны стимулировать процесс фагоцитоза.

Исходя из этого, нам, прежде всего, было необходимо установить исходное состояние фагоцитарного звена, системы цитокинов, комплемента и иммуноглобулинов больных ХВЗОМТ, оценивая исследуемые показатели в различных биологических жидкостях, и влияние на них базовой терапии после лечебной лапароскопии.

Нужно отметить, что основой оценки пациентками состояния своего здоровья было наличие или отсутствие болей внизу живота – это отмечали более 50% опрошенных. На этом фоне другие клинико-диагностические критерии вполне закономерно отражали хронический воспалительный процесс в малом тазу (расстройство секреторной функции, бесплодие, данные УЗИ о воспалительно-дегенеративных процессах и т.д.).

Оценка субъективной картины у женщин обследованных групп позволила установить, что наиболее часто пациентки предъявляли жалобы на ноющие боли внизу живота, в подвздошных областях, усиливающиеся перед или во время менструации (68%). На втором месте по частоте встречаемости было расстройство секреторной функции – на бели различного характера обращали внимание 56% пациенток. Далее следовали жалобы на бесплодие и нарушения менструальной функции. При обращении в стационар у большинства женщин ($\approx 70\%$) воспалительный процесс имел вялотекущий, хронический характер со стёртыми клиническими проявлениями. В анамнезе этих больных имели место курсы малоэффективной традиционной противовоспалительной терапии. Установлено, что у 1/3 пациенток в анамнезе отмечено одно из заболеваний, передаваемых половым путём. Фактором повышенной настороженности может яв-

латься то, что большинство женщин с ХВЗОМТ относились к наиболее активному в репродуктивном плане возрасту (от 20 до 35 лет).

Гистеросальпингография позволила в половине случаев диагностировать анатомические изменения в маточных трубах. При этом у всех больных при ультразвуковом исследовании в малом тазу выявлялся спаечный процесс различной степени выраженности. Более чем у половины пациенток были обнаружены опухолевидные образования в области придатков или яичников, тяжесть в области придатков, чувствительность их при пальпации.

Характеризуя состояние фагоцитарного звена иммунитета женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, необходимо отметить, что фагоцитарный индекс был ниже нормы во всех исследованных пробах, а фагоцитарное число – только в цервико-вагинальном секрете (рис.1 и 2). Что касается кислородзависимых бактерицидных систем, то значения спонтанного, стимулированного неопсонизированным и опсонизированным зимозаном НСТ-теста фагоцитов крови, цервико-вагинального секрета и перитонеальной жидкости у пациенток были достоверно ниже данных группы контроля. При этом отмечено достоверное увеличение в крови и снижение в цервико-вагинальном секрете коэффициентов стимуляции кислородзависимых бактерицидных систем фагоцитов. Это сопровождалось снижением индекса активности фагоцитоза в крови и увеличением в перитонеальной жидкости.

Исследование уровня ключевых показателей системы комплемента показало, что у больных содержание C_3 -компонента комплемента значительно превышало показатели нормы в крови, но при этом было достоверно ниже показателей здоровых женщин в цервико-вагинальном секрете и перитонеальной жидкости. В то же время уровень C_4 -компонента комплемента оказался повышенным по сравнению с группой здоровых женщин во всех пробах (рис.3 и 4).

Несколько иная картина наблюдалась в отношении ФНО α : его уровень в крови и перитонеальной жидкости был достоверно ниже показателей контроля, а в цервико-вагинальном секрете – выше. Что касается ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, то нами установлено, что у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза отмечалось достоверно повышенная их концентрация, тогда как уровень ИЛ-10 был ниже. Кроме того, у обследованных пациенток наблюдались достоверно более высокие по сравнению с контролем значения IgA и сниженные – IgM и IgG. Таким образом, нами было зарегистрировано достоверное количественное изменение 15 иммунологических показателей из 20 изученных.

Оценивая иммунологическую эффективность традиционной терапии, необходимо, прежде всего, отметить, что после проведенного курса лечения наблюдалось недостоверное снижение фагоцитарного индекса (рис.1). Противоположная картина отмечена для фагоцитарного числа и индекса активности фагоцитоза нейтрофилов крови. Оценивая результаты спонтанного НСТ-теста для фагоцитов крови до и после лечения, можно сделать заключение, что его среднее значение после лечения так и не достигло уровня клинически здоровых женщин.

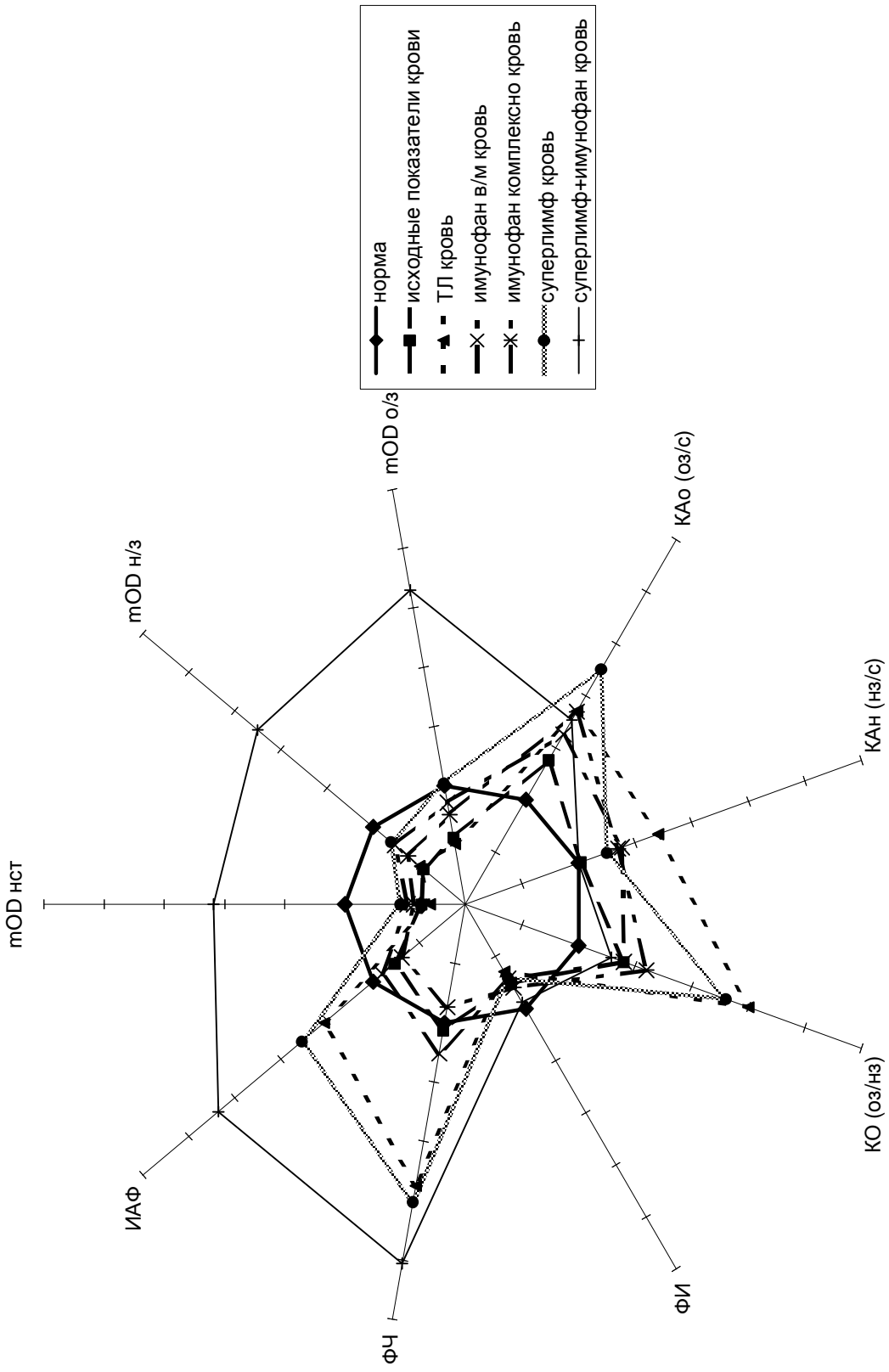


Рисунок 1. Динамика изменений функционально-метаболической активности фагоцитов крови при традиционном лечении и использовании иммуностимуляторов у больных с ХВЗОМТ.

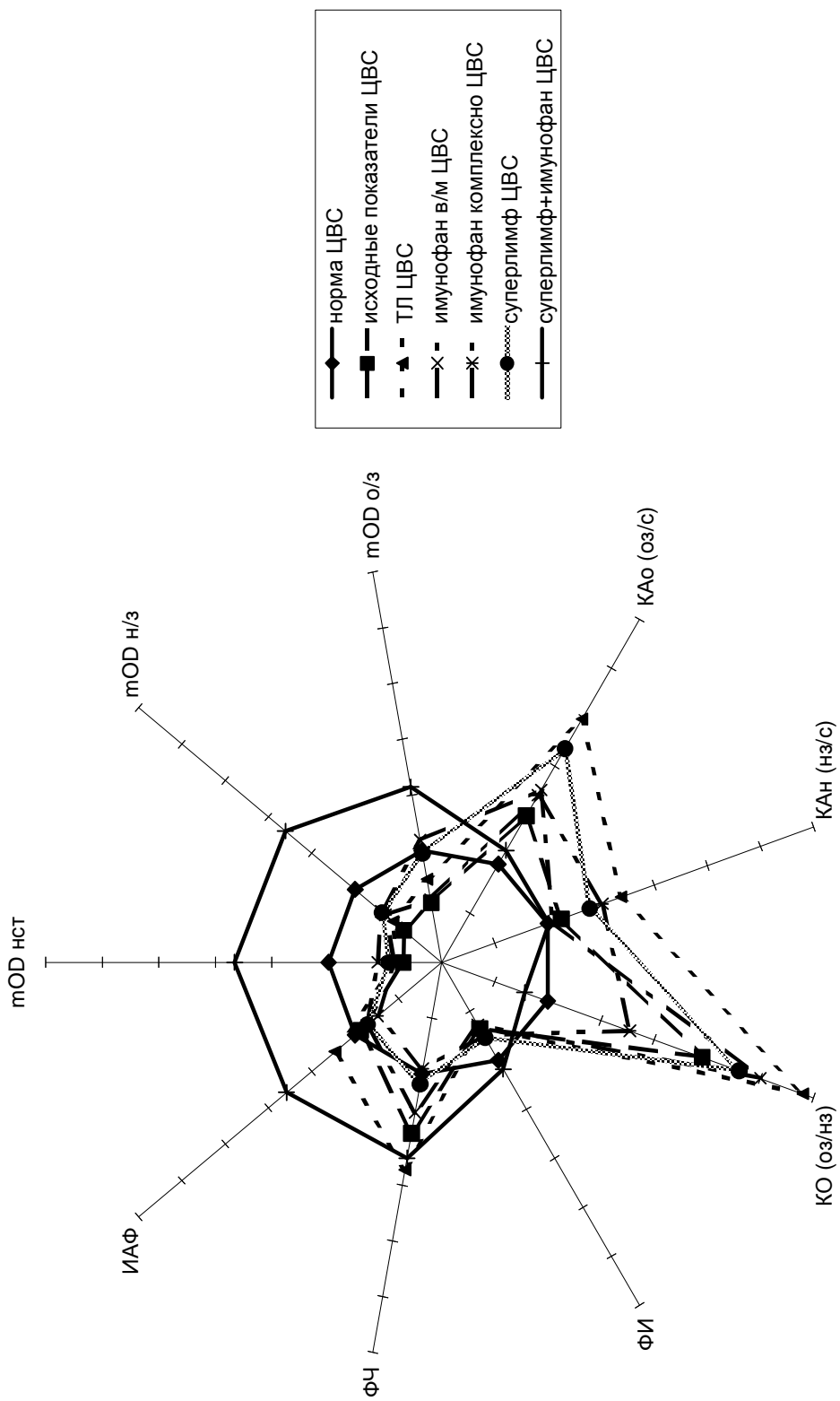


Рисунок 2. Динамика изменений функционально-метаболической активности фагоцитов цервиковагинального секрета при традиционном лечении и использовании иммуностимуляторов у больных с ХВЗОМТ.

Аналогичная картина наблюдалась в стимулированных неопсонизированным и опсонизированным зимозаном НСТ-тестах. Наряду с этим можно отметить увеличение после проведенной терапии всех коэффициентов стимуляции.

Лечебные мероприятия привели к тому, что уровень C_3 -компонента комплемента значительно превышал свои исходные значения и варианты нормы, тогда как уровень C_4 -компонента комплемента в крови достоверно не отличался от исходных данных (рис.3).

Оценивая состояние иммунной защиты цервико-вагинального секрета при традиционном лечении, мы отметили однонаправленность изменений с показателями крови, что позволяет говорить о локальной неспецифичности макрофагальной системы цервико-вагинального секрета и, как следствие, возможно недостаточной эффективности фагоцитов на местном уровне (рис.2 и 4).

На использование иммуностимуляторов наиболее активно реагировали ферментативные системы фагоцитов. В НСТ-тесте использование имунофана как в качестве единственного иммуностимулятора, так и в комплексе с суперлимфом способствовало додистантной нормализации частных показателей уровня ферментов (mOD НСТ, mOD н/з, mOD о/з), по сравнению с традиционным лечением. Можно было бы расценить это как недостаточную их эффективность по сравнению с традиционной терапией, но интегральные показатели НСТ-теста (кАо (оз/с), mOD (нз/с), КО (оз/нз)) свидетельствовали о снижении напряжения кислородзависимых бактерицидных систем фагоцита, что в отсутствие активного антигенного агента чрезвычайно важно для баланса гомеостаза пациенток с ХВЗОМТ (рис. 1).

Аналогичная картина была зарегистрирована и в пробах цервико-вагинального секрета. Мы отмечали снижение уровня активности энзимов в клетке, что обуславливает возможность более длительного нахождения зрелой популяции фагоцитов в организме (рис. 2).

Но если в данной ситуации значительной разницы в эффектах предлагаемых нами схем не наблюдалось, то в отношении функциональной активности фагоцитов картина была неоднозначна. Во-первых, нужно отметить, что вектор изменений активности фагоцитирующих клеток как крови (рис. 1), так и цервико-вагинального секрета (рис. 2) был одинаков в соответствующих группах. Это вкупе с высокими корреляционными зависимостями позволяет идентифицировать обнаруженные изменения как индуцированные соответствующей схемой лечения. Во-вторых, низкий уровень фагоцитарного индекса обусловлен, по нашему мнению, именно хроническим воспалительным процессом с физиологической постхирургической системной иммуносупрессией. Такая трактовка подтверждается высоким уровнем фагоцитарного числа и комплексного показателя переваривающей активности фагоцита – индекс активности фагоцитоза.

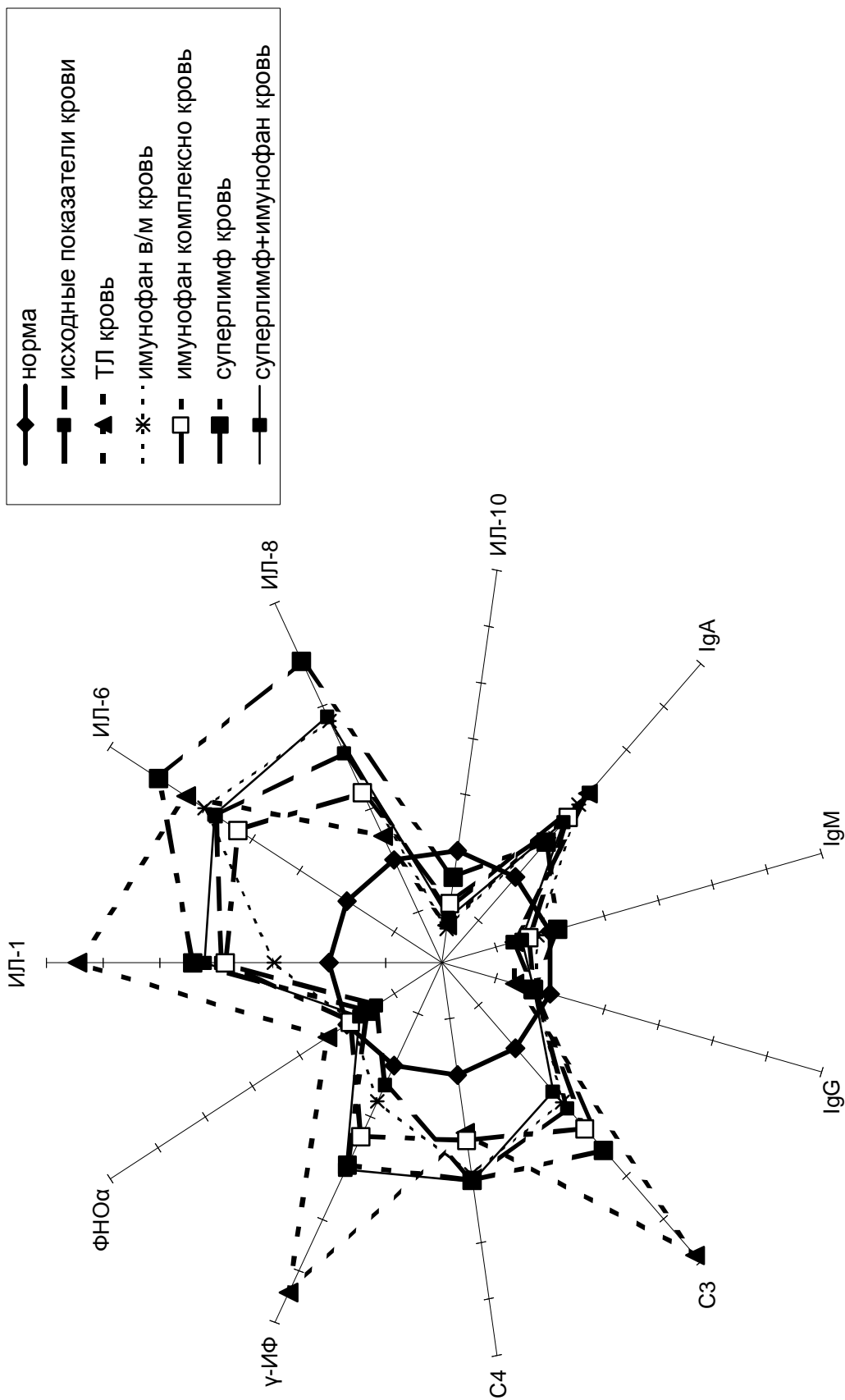


Рисунок 3. Изменения уровня цитокинов, компонентов комплемента и иммуноглобулинов в крови при традиционном лечении и использовании иммуностимуляторов у больных с ХВЗОМТ.

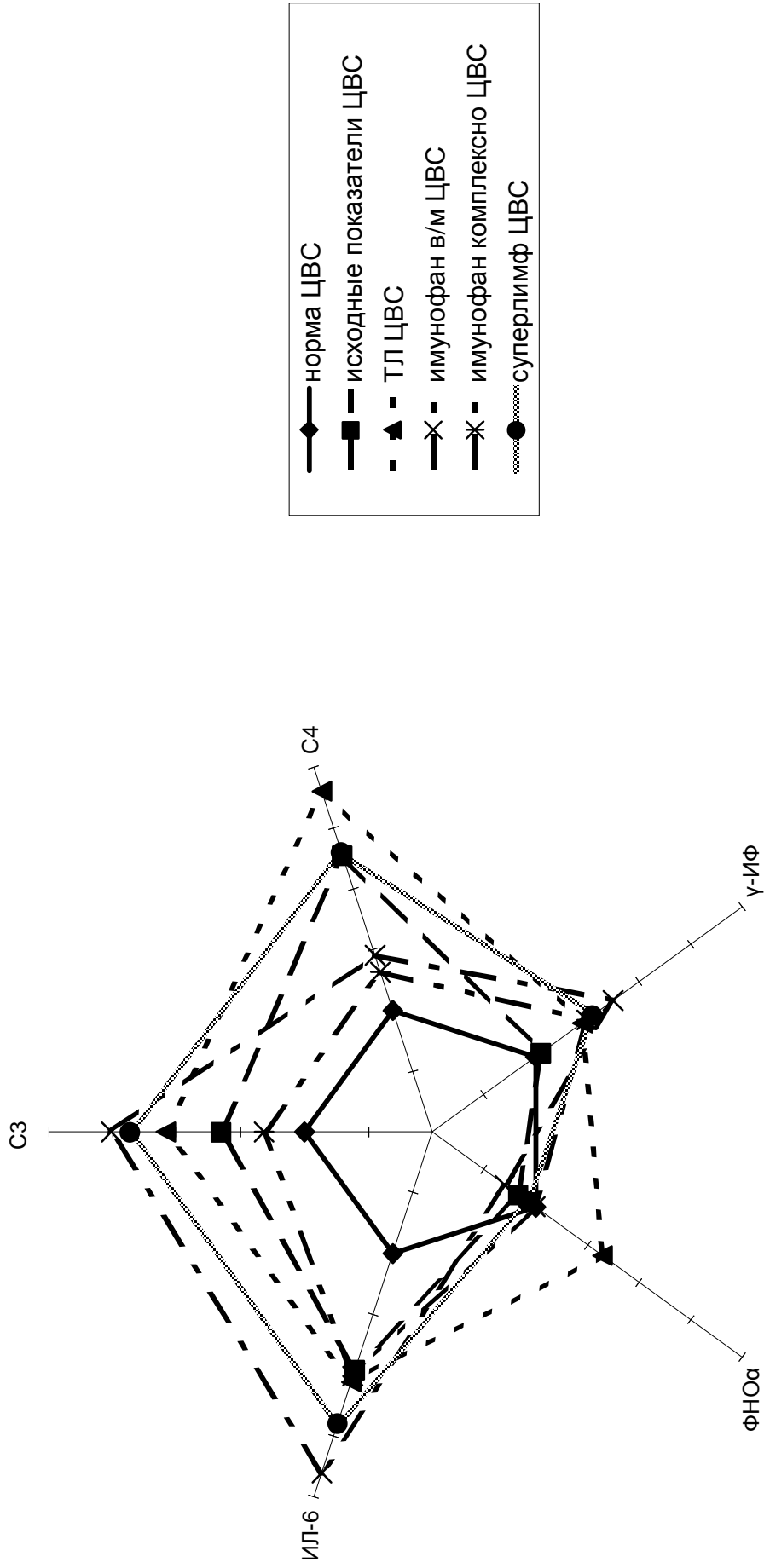


Рисунок 4. Изменения уровня цитокинов и компонентов комплемента цервико-вагинального секрета при традиционном лечении и использовании иммуностимуляторов у больных с ХВЗОМТ.

Значимыми оказались результаты исследования уровня компонентов комплемента, цитокинов крови и цервико-вагинального секрета (рис.3 и 4). Несмотря на разноплановость изменений в биопробах уровней C_3 - и C_4 -компонентов комплемента, мы можем констатировать, что иммунотерапия способствовала нормализации концентрации компонентов комплемента, что логично нивелирует клинические проявления воспаления. Эту трактовку подтверждала динамика концентраций ИФ γ и ФНО α в материале от пациенток.

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов изменился по сравнению с традиционным лечением в сторону классической схемы хронического неспецифического воспалительного процесса: уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови повысился, а уровень ИЛ-1 β снизился, так и не достигнув границы референтной нормы. Концентрация ИЛ-10 тоже после терапии увеличивалась, также не достигая границ нормы.

Важно отметить, что достоверно отличного от традиционной терапии влияния на систему иммуноглобулинов крови включения в схему лечения иммуностимуляторов нами выявлено не было.

Несмотря на то, что все вышеперечисленные изменения при использовании иммуностимуляторов имели общность, более благоприятная динамика отмечена нами для схемы суперлимф+имунофан. При этом если назначение препаратов в группах с внутримышечным и комплексным введением имунофана приводило к значительному улучшению лабораторных показателей, то даже однократное применение суперлимфа вызывало достоверную суперпозицию эффективности традиционного лечения.

Оценивая эффективность предлагаемых схем лечения с использованием иммуностимуляторов, необходимо отметить, что доля жалоб на болевые ощущения у больных снижалась более чем в трети случаев при традиционном лечении, тогда как включение в терапию имунофана увеличивало этот показатель почти в 1,5 раза, а при использовании суперлимфа – в 2,12 раза. Нормализация секреторной функции также наступала в 1,5–2 раза чаще (табл. 1).

Но, несмотря на очевидное улучшение при использовании иммуностимуляторов, нужно отметить, что уровень бесплодия существенно уменьшился только в группе с применением суперлимфа с имунофаном.

Другим показателем эффективности терапии является длительность пребывания больного в стационаре. Даже при однократном применении суперлимфа наблюдалось снижение этого показателя, а при использовании схем с имунофаном более 40% пациенток выписывались уже на 8 сутки. Совместное же назначение имунофана с суперлимфом позволило ещё больше сократить время пребывания в стационаре (табл. 2).

Причём хочется отметить, что в плане клинических проявлений как при системном, так и при комплексном использовании имунофана значительной разницы не было. Но интересно, что однократное локальное введение суперлимфа в полость малого таза оказывало положительное влияние на здоровье пациенток, хотя и не такое выраженное, как имунофан.

Таблица 1

Отдалённые клинические эффекты различных схем лечения больных с ХВЗОМТ

Критерии	Количество больных, %				
	традици- онное лечение	имунофан в/м	имунофан в/м + в по- лость ма- лого таза	суперлимф в полость малого таза	суперлимф в полость ма- лого таза + имунофан в/м
Болевой синдром					
-	55,5	66,2*	79,2*	67*	88,4*
+	22,2	16,9*	10,4*	16,5*	5,8*
++	16,8	11,1*	5,2*	11,0*	5,8*
+++	5,5	5,8	5,2	5,5	0*
Секреторная дис- функция (бели)					
-	55,6	58,8	63,2*	61,1*	70,6*
+	22,2	23,5	21,5*	22,2	23,5
++	11,1	11,8	10,1	11,1	5,9*
+++	11,1	5,9*	5,2*	5,6*	0*
Патологические изменения в маз- ках	44,4	35,3*	36,84*	38,8	29,4*
Нормализация менструальной функции	44,4	58,8*	57,9*	61,1*	64,7*
Наступление бе- ременности	27,0	35,3*	31,5	33,3	41,1*
Рецидивы обост- рений (более 1 в 1/2 года)	44,4	35,3*	31,5*	33,3*	29,4*

Примечание. Здесь и в табл.2 знаком * отмечены достоверные отличия по отношению к традиционному лечению ($p < 0,05$).

Таблица 2

Время пребывания пациенток с ХВЗОМТ в стационаре

Выписаны на:	Количество больных, %				
	традицион- ное лечение	имунофан в/м	имунофан в/м + в по- лость мало- го таза	суперлимф в полость ма- лого таза	суперлимф в полость ма- лого таза + имунофан в/м
8 сутки	38,9	53,0*	47,35*	44,4	58,8*
9 сутки	38,9	29,4*	31,6	27,8*	29,4*
10 сутки	22,2	17,6	21,05	27,8	11,8*

При анализе степени иммунологических расстройств и степени изменений исследованных показателей под влиянием фармакотерапии выявлено, что традиционное лечение слабо влияет на восстановление баланса изученных звеньев иммунитета, а применение имунофана и суперлимфа в различной степени корректирует или нормализует нарушенные показатели иммунного статуса. При этом суперлимф в условиях данной патологии оказался более эффективным в комплексе с имунофаном по отношению не только к показателям функциональной активности фагоцитов, как периферической крови, так и цервиковагинального секрета, но и в отношении уровня цитокинов. Имунофан же в меньшей степени (но гораздо эффективней, чем традиционное лечение) нормализовал концентрацию цитокинов, фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови и кислородзависимую активность полиморфноядерных лейкоцитов.

Изучение исследованных звеньев иммунной системы в совокупности и в сравнении с клинической картиной позволяет определить степень противовоспалительной активности эндогенных цитокинов и других основных медиаторов иммунной системы, процессы их взаимодействия с иммунокомпетентными клетками. Нами наблюдалось соответствие сдвигов показателей иммунограммы и характера клинических проявлений воспалительного процесса, что позволило обосновать использованные схемы фармакологической коррекции.

Обнаруженная корреляция доказывает выраженную клинико-лабораторную эффективность использования препарата имунофан с традиционным лечением как при его только внутримышечном введении после операции, так и при комплексном применении во время операции в полость малого таза с последующей системной терапией, обладающей противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, направленным на восстановление всех основных звеньев иммунитета.

Иммунотерапия препаратом суперлимф, даже при его однократном использовании на завершающих этапах эндоскопической операции, является удобным в применении с целью профилактики развития осложнений у женщин с неадекватными реакциями на медикаментозную терапию, а в случае его применения совместно с имунофаном он оказывает балансирующее действие на более чем половину изученных нами показателей, что мы оцениваем как положительный эффект совместного действия иммуностимуляторов.

Таким образом, проведенные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования подтвердили эффективность иммунокоррекции нарушений функции фагоцитов у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза имунофаном и суперлимфом за счёт взаимосвязи всех механизмов регуляции иммунной системы, участвующих в формировании воспалительной реакции, и позволили обосновать новые подходы к терапии хронических воспалительных заболеваний в гинекологии.

ВЫВОДЫ

1. У больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза отмечено нарушение функционально-метаболической активности фагоцитирующих клеток крови и цервика-вагинального секрета, проявляющееся в уменьшении значений фагоцитарного индекса, индекса активности фагоцитоза, снижении функциональной активности кислородзависимых бактерицидных систем. Показатели функционального резерва кислородзависимых бактерицидных систем фагоцитов крови были выше, а цервика-вагинального секрета – ниже показателей здоровых женщин. При этом в крови наблюдались достоверно более высокие, по сравнению с нормой, уровни C_3 - и C_4 -компонентов комплемента, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, IgA и сниженные значения ИЛ-10, ФНО α , IgM и IgG.

2. Традиционная терапия, проводимая после эндоскопического оперативного вмешательства пациенткам с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, не нормализовала большинство показателей функционально-метаболической активности фагоцитирующих клеток как крови, так и цервика-вагинального секрета, уровни комплемента, иммуноглобулинов и цитокинов, а также более чем в половине случаев не приводила к выраженному клиническому эффекту.

3. Включение в схему традиционного лечения имунофана как только в полость малого таза во время лапароскопии, так и комплексно – в полость малого таза и внутримышечно – оказывало более эффективное воздействие на изученные показатели иммунного статуса по сравнению с традиционной терапией, но не приводила к их нормализации. Это сопровождалось уменьшением выраженности болевых ощущений и уменьшением секреторной дисфункции у пациенток.

4. Использование совместно с традиционным лечением орошения органов малого таза во время эндоскопической операции раствором суперлимфа как отдельно, так и в комплексе с внутримышечным введением имунофана привело к коррекции показателей функционально-метаболической активности фагоцитов, системы комплемента, цитокинов и иммуноглобулинов. Причем наиболее выраженный нормализующий эффект установлен для традиционного лечения, дополненного комплексом суперлимф+имунофан.

5. Применение в составе лечебных мероприятий комплекса суперлимф+имунофан привело к выраженному клиническому эффекту, заключавшемуся в исчезновении болевых симптомов, значительному снижению секреторной дисфункции и наступлению беременности у 41,1% пролеченных женщин. Применение этой комбинации препаратов позволило снизить длительность пребывания в стационаре большей части больных до 8 дней вместо 10.

6. У женщин, больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, наиболее часто корреляция показателей, характеризующих функционально-метаболическую активность фагоцитов и цитокинов цервика-вагинального секрета, отмечалась с аналогичными показателями крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для характеристики состояния факторов антиинфекционной защиты в очаге поражения у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза достаточно использование одной из групп показателей (в крови или в цервико-вагинальном секрете) вследствие высокой степени корреляции показателей, характеризующих функционально-метаболическую активность фагоцитов и цитокинов цервико-вагинального секрета и крови.

2. Однократное (во время эндоскопической операции) орошение органов малого таза раствором суперлимфа и внутримышечное введение имунофана в течение 5 дней целесообразно использовать в комплексе с традиционной терапией для лечения и профилактики у больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в условиях применения лапароскопии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Локтева, И.А. Сопоставительная характеристика показателей фагоцитарного звена антиинфекционной защиты у больных хроническим сальпингоофоритом / И.А. Локтева, А.А. Конопля // Молодежная наука и современность. 71-я итоговая межвузовская конференция студентов и молодых ученых. В 2-х частях. Часть 1. - Курск: КГМУ, 2006. - С. 308-309.

2. Локтева, И.А. Влияние имунофана на показатели фагоцитарного звена антиинфекционной защиты у больных хроническим сальпингоофоритом / И.А. Локтева, П.В. Калущкий, А.А. Конопля // Russian Journal of Immunology, 2006, Vol. 9, Suppl. 3. - P. 147.

3. Опыт применения суперлимфа в коррекции нарушений функции фагоцитов у больных гинекологического профиля в условиях применения лапароскопических методов / И.А. Локтева, А.И. Лазарев, П.В. Калущкий, А.А. Конопля // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2006. - № 3-1. - С. 143-145.

4. Коррекция суперлимфом нарушений функции фагоцитов больных при хронических сальпингоофоритах / И.А. Локтева, А.И. Лазарев, П.В. Калущкий, А.А. Конопля // Сборник трудов 72-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. Курск, 2007. – Т. 3. – С. 45-47.

5. Суперлимф в коррекции нарушений функции фагоцитов у больных гинекологического профиля при хронических сальпингоофоритах / И.А. Локтева, А.И. Лазарев, П.В. Калущкий, А.А. Конопля // Материалы 9 съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. - Москва, 2007. – Т. 2. – С. 116.

Список сокращений

- ХВЗОМТ – хронические воспалительные заболевания органов малого таза
ИАФ – индекс активации фагоцитов
ИЛ – интерлейкин
НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия
C₃, C₄ – компоненты комплемента
ФНО α – фактор некроза опухолей
ФИ – фагоцитарный индекс
ФЧ – фагоцитарное число
Ig – иммуноглобулины
ТЛ – традиционное лечение
ИФ γ – γ -интерферон
mOD НСТ – спонтанный НСТ-тест
mOD н/з – стимулированный неопсонизированным зимозаном НСТ-тест
mOD о/з – стимулированный опсонизированным зимозаном НСТ-тест
кАо(оз/с) – отношение опсонизированного НСТ-теста к спонтанной реакции
кАо(нз/с) – отношение неопсонизированного НСТ-теста к спонтанной реакции
кАо(оз/нз) – соотношение опсонизированного и неопсонизированного НСТ-теста
ЦВС – цервико-вагинальный секрет

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Сдано в набор 02.05.2007 г. Подписано в печать 11.05.2007 г.
Формат 30x42¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Rom.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 164А
Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

