

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО, ЦИТОКИНОВОГО И АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ

Конопля А.А., Петров С.В., Гаврилюк В.П.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Россия

Резюме. Проведенные исследования свидетельствуют о значительных нарушениях иммунного, цитокинового и антиоксидантного статусов у больных хроническим сальпингоофоритом. Изучение собственных корригирующих эффектов комбинаций изученных препаратов в коррекции нарушенных лабораторных показателей у таких пациентов показало большую эффективность сочетания ридостина с эспа-липоном по сравнению с деринатом и токоферолом. Выявленные корреляционные связи между клиническими симптомами и иммунным статусом пациентов с ХСО позволяют использовать лишь некоторые иммунологические показатели из спектра изученных с прогностической целью. Установленное положительное влияние препаратов на нарушенные функции иммунной и антиоксидантной систем подтверждает необходимость включения иммунокорректоров и антиоксидантов в комплексную консервативную терапию больных хроническим сальпингоофоритом.

Ключевые слова: хронический сальпингоофорит, ридостин, деринат.

Konoplya A.A., Petrov S.V., Gavriluk V.P.

THE TREATMENT OF IMMUNE, CYTOKINE AND ANTIOXIDANT STATUS DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC SALPINGOOPHORITIS

Abstract. A number of studies provide evidence for significant disturbances of immune, cytokine and antioxidant conditions in the patients with chronic salpingoophoritis. The own studies of combined effects produced by some medications, with respect to correction of altered laboratory parameters in such patients, have shown higher efficiency of ridostine/lipoic acid combination, as compared to derinate/tocopherol treatment. The revealed correlations between the clinical signs and immune status of the patients with a salpingoophoritis, suggest that only some of immunological parameters could be used for predictive purposes. The established positive influence of studied drugs on the disturbed functions of immune and antioxidant systems suggests a need to introduce immunocorrector drugs and antioxidants into complex therapy of the patients by chronic salpingoophoritis. (*Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 1, pp 97-100)

Введение

Хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов представляют собой актуальную проблему акушерства и гинекологии, поскольку являются причиной хронических тазовых болей, нарушений менструального цикла, бесплодия. Лечение хронического сальпингоофорита представляет собой крайне сложную задачу, поскольку помимо микробного фактора в его развитии при-

мают участие такие факторы, как снижение иммунологической реактивности [5], накопление циркулирующих иммунных комплексов, организация очагов хронической инфекции, что затрудняет терапию заболевания [1, 10].

В последние годы в связи с ростом частоты воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин все большее значение уделяется поиску оптимальных путей решения данной проблемы [8]. Поэтому целью исследования явилась комплексная иммунологическая оценка эффективности фармакотерапии ридостином, деринатом, эспа-липоном и токоферолом больных хроническим сальпингоофоритом.

Адрес для переписки:

Конопля А.А. 305000, г. Курск, ул. Ватутина, д. 24, кв. 61. Тел.: (0712) 51-38-38.
E-mail: kanabis@nm.ru

Материалы и методы

Клинические исследования проведены на базе МУЗ «Городской родильный дом» г. Курска с 2002 по 2005 гг. В анализируемую группу, состоящую из 42 человек) на основании осознанного информированного согласия пациентов, включались больные с диагнозом хронического сальпингоофорита. Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного, лабораторного исследования и данных лечебно-диагностической лапароскопии.

Пациентки были разделены на 3 рандомизированных по возрасту, прогнозируемой тяжести заболевания и проводимому лечению группы.

В первую группу включены больные с клиническими и лапароскопическими признаками ХСО, наряду с эндоскопической коррекцией, получавшие в послеоперационном периоде традиционное лечение, включающее назначение антибиотиков, анальгетиков, эубиотиков, трихопола.

Вторая группа пациентов помимо традиционного лечения получала деринат (1,5% – 5,0, внутримышечно 10 раз через 48 часов) и токоферола ацетат (по 100 мг внутрь 30 раз через 48 часов).

Во третью группу включены больные с ХСО, которым в послеоперационном периоде совместно с традиционной терапией в схему лечения был включен ридостин (по 8 мг внутримышечно 4 раза с интервалом 24 часа) и эспа-липоном (по 0,6 внутрь 30 раз с интервалом 24 часа).

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам [7]. Содержание IgG, IgA, sIgA, а также C₃, C₄-компонентов комплемента определяли в плазме крови методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, используя диагностический набор ООО НПЦ «Медицинская иммунология» (г. Москва). Количественная оценка уровней TNF α , IL-4, IL-6, IL-1 β проводилась с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Фагоцитарную активность нейтрофилов крови и осадка перитонеальной жидкости оценивали по проценту фагоцитоза, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза [6]. Кислородзависимую активность нейтрофилов определяли по реакции восстановления нитросинего тетразолия [2]. Выраженность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в крови и перитонеальной жидкости малонового диальдегида [8]. Кроме этого определяли активность каталазы.

Степень иммунных расстройств для иммунологических показателей рассчитывали по формуле [4].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ «Statgraphics», «Microsoft Excel» и «Biostat», используя

непараметрические методы: критерии Вилкоксона, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса, а также коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациенток при первичном обращении не выявлено статистически достоверных изменений показателей лейкоформулы. По сравнению со здоровыми донорами установлено уменьшение относительного содержания CD4⁺, CD16⁺, CD25⁺-лимфоцитов, клеток-индукторов апоптоза (CD95⁺), клеток-маркеров поздней активации (HLA-DR) и снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, но повышение в сыворотке крови содержания IgG и IgA, концентрации TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и C₃ и C₄ компонентов системы комплемента. Исследование показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса у таких больных выявило повышение содержания малонового диальдегида и снижение активности каталазы, одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты.

При изучении степени иммунных расстройств выявлено, что из 22 исследованных показателей состояния иммунитета на системном уровне 15 имеют 2-3-ю степень иммунных расстройств, что диктует необходимость проведения иммунокорригирующей терапии.

После традиционного лечения больных ХСО нормализуется содержание CD4⁺ и CD25⁺-лимфоцитов, снижается количество цитотоксических Т-клеток и концентрация IgG и повышается содержание NK-клеток, но не до уровня здоровых доноров, тогда как содержание клеток-индукторов апоптоза остается неизменным. При этом еще больше повышается концентрация IgA по сравнению с показателями до лечения.

Кроме этого, применение традиционной терапии у таких больных выявило повышение показателей фагоцитарной, но не до контрольных значений, и кислородзависимой активности нейтрофилов. На фоне традиционной терапии пациентов с ХСО происходит незначительная коррекция концентрации TNF α , IL-1 β , IL-6, МДА и C₃ компонента комплемента, тогда как концентрация IL-4, C₄ компонента остается без изменений.

Рейтинговый алгоритм показателей иммунологического статуса у больных ХСО после традиционного лечения со 2-3 степенью иммунных расстройств включает 13 из 22 изученных показателей, что говорит о слабой иммунологической эффективности традиционной схемы лечения пациенток с хроническим сальпингоофоритом и диктует необходимость использования в терапии таких пациентов иммунокорректоров и антиоксидантов.

Дальнейшей целью работы стало исследование иммунологической эффективности традиционного лечения, дополненного приемом хорошо зарекомендовавшими себя в условиях другой патологии [3] препаратами со смешанными фармакологическими эффектами (ридостин, деринат) и антиоксидантами (эспа-липон и токоферол) в комплексной терапии больных ХСО в сравнении с традиционной схемой лечения.

Использование в традиционной схеме лечения больных с ХСО дерината и токоферола дополнительно нормализует содержание $CD16^+$ и $HLA-DR^+$ -клеток, снижает количество $CD95^+$ -лимфоцитов, но не до уровня здоровых доноров и не влияет на содержание цитотоксических Т-клеток, по сравнению с традиционной схемой лечения. Данная схема нормализует концентрацию IgA и повышает IgM в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами. При изучении неспецифического звена иммунитета выявлено, что деринат и токоферол нормализуют ФЧ, не влияя на ФИ, что и приводит к снижению ИАФ по сравнению с традиционной терапией. При этом происходит снижение показателей НСТ-теста (НСТ-сп., НСТ-стим.) без изменения ФРН и ИСН по сравнению с традиционной схемой лечения. Данная схема лечения по сравнению с традиционной терапией снижает концентрации в сыворотке крови $TNF\alpha$ и C_4 компонента комплемента и повышает концентрации $IL-4$ и C_3 компонента, но не до контрольных значений, не влияя на содержание $IL-6$ и $IL-1\beta$. При изучении влияния данной схемы на концентрацию МДА и активность каталазы установлено, что происходит повышение активности каталазы – одного из ключевых ферментов антиоксидантной системы защиты, практически до контрольных значений, тогда как концентрация МДА остается без изменения.

Рейтинговый алгоритм показателей иммунологического статуса у больных ХСО после традиционного лечения, дополненного деринатом и токоферолом, со 2-3 степенью иммунных расстройств включает 10 из 22 изученных показателей.

Применение у больных ХСО ридостина и эспа-липона дополнительно приводит к нормализации содержания цитотоксических Т-клеток и IgG, из показателей Т- и В-звена иммунитета не нормализуется лишь количество $CD95^+$ лимфоцитов. При оценке влияния данной схемы на нейтрофильное звено иммунитета установлено, что ридостин и эспа-липон корригирует практически до контрольных значений ФИ, что нормализует ИАФ. Еще больше снижается концентрация $TNF\alpha$, $IL-6$ и C_4 компонента комплемента, не влияя на содержание C_3 компонента, нормализуется концентрация $IL-1\beta$ и резко повышается концентрация $IL-4$. Помимо этого, ридостин вместе с эспа-липонами нормализует активность каталазы и не изменяет концентрацию МДА.

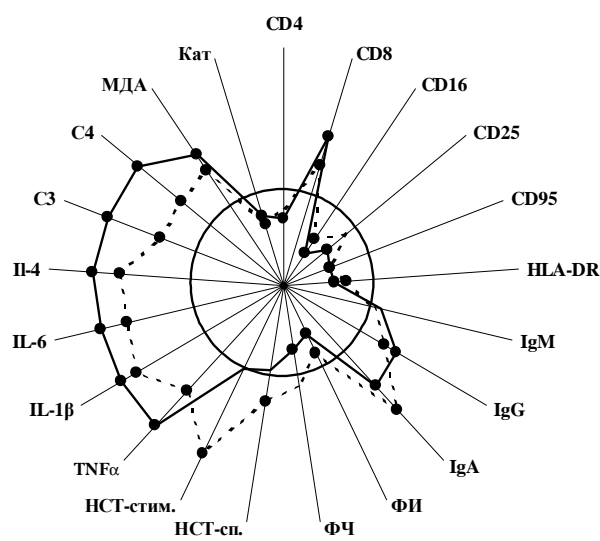


Рис. 1. Показатели иммунного, цитокинового и антиоксидантного статусов у больных ХСО до и после традиционного лечения. Обозначения: 1 – радиус окружности – показатели здоровых доноров (1 группа); 2 – – показатели больных ХСО до лечения (2 группа); 3 – - - - - – показатели больных ХСО после традиционного лечения (3 группа); 4 – ● – $p < 0,05$ между показателями 2-3 групп по отношению к 1 группе.

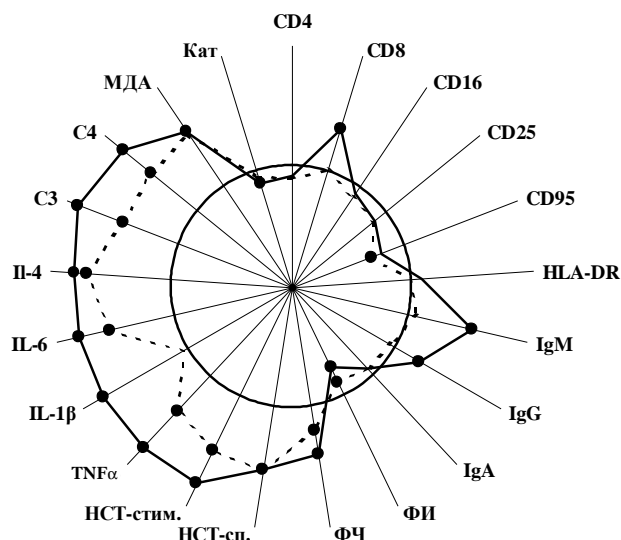


Рис. 2. Показатели иммунного, цитокинового и антиоксидантного статусов у больных ХСО до и после традиционного лечения. Обозначения: 1 – радиус окружности – показатели здоровых доноров (1 группа); 2 – – показатели больных ХСО после традиционного лечения + деринат + токоферол (2 группа); 3 – - - - - – показатели больных ХСО после традиционного лечения + ридостин + эспа-липон (3 группа); 4 – ● – $p < 0,05$ между показателями 2-3 групп по отношению к 1 группе.

Рейтинговый алгоритм показателей иммунологического статуса у больных ХСО после традиционного лечения, дополненного деринатом и токоферолом, со 2-3 степенью иммунных расстройств включает 7 из 22 изученных показателей.

При оценке динамики клинической симптоматики больных ХСО нами выявлено, что в целом изменения общего состояния в изученных группах соответствовали изменениям показателей иммунного, цитокинового и антиоксидантного статусов после различных схем лечения.

При помощи матрицы множественных корреляций нами была оценена связь между изменениями показателей диагностической оценки выраженности клинической картины и лабораторными показателями на фоне проводимых схем лечения. Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между изменением болевого синдрома и изменением CD4, CD16, CD25, CD95, HLA-DR-клетками, концентрацией IgM, ФП и ИСН; положительная корреляция между изменением базальной температуры, изменениями в мазках и степени альгодисменореи и CD4, CD16, HLA-DR-клетками и содержанием IgM; отрицательная корреляционная взаимосвязь между изменением выраженности белей и частотой обострений с изменениями количества CD4, CD16, CD25, HLA-DR-клетками, показателями фагоцитарной и кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови и положительная с изменениями количества CD8-лимфоцитов, концентрации IgG, TNF α , IL-1 β , IL-6 и C₄ компонента комплемента.

Проведенные исследования свидетельствуют о значительных нарушениях иммунного, цитокинового и антиоксидантного статусов у больных ХСО. Изучение собственных корректирующих эффектов комбинаций изученных препаратов в коррекции нарушенных лабораторных показателей у больных ХСО показало большую эффективность сочетания ридостина с эспа-липоном по сравнению с деринатом и токоферолом. Выявленные корреляционные связи между клиническими симптомами и иммунным статусом пациентов с ХСО позволяют использовать лишь некоторые иммунологические показатели из спектра изученных с прогностической целью. Таким образом, положительное влияние препаратов на нарушенные функции иммунной системы подтверждают необходимость включения имму-

нокорректоров и антиоксидантов в комплексную консервативную терапию больных ХСО.

Список литературы

1. Аковбян В.А., Резайкина А.В., Тихонова Л.И. Характеристика эпидемиологических закономерностей, определяющих распространение заболеваний, передаваемых половым путем, в России // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1. – С.34.
2. Виксман М.Е., Маянский А.Н.. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. – Казань, 1979. – 15 с.
3. Гертнер Л.В. Клинико-иммунологическая эффективность ронколейкина и дерината в лечении больных урогенитальной герпесвирусной инфекцией в сочетании с хламидиозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2004. – 24 с.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Полякова С.Д. Методы оценки эффективности иммунокоррекции // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1997. – № 1. – С. 52.
5. Константинова О.Д., Чайникова И.Н., Завертяева О.В., Власова Е.В. Состояние местного иммунитета репродуктивного тракта у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки // Сб. трудов 5-го конгресса РААКИ (12–14 нояб. 2002 г., г. Москва). – М. – 2002. – С. 68.
6. Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
7. Меньшикова В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
8. Савельева Г.М. Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 3. – С. 57–65.
9. Стальная Н.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современ. методы в биохимии / Под. ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 63–64.
10. Randriamiarisoa N.A., Andriamady R.C., Ranjalahy R.J., Rakotomanga S. Epidemiological aspects of acute pelvic pain of gynecologic origin at the maternity of the Befelatanana Hospital Center, Antananarivo // Arch Inst Pasteur Madagascar. – 2000. – V. 66, № 1-2. – P. 72–74.

поступила в редакцию 02.12.2005

принята к печати 26.12.2005