На правах рукописи

Бабурина Елена Вячеславовна

НАРУШЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ИХ КОРРЕКЦИЯ ГЛУТОКСИМОМ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ И ОБОСТРЕНИЯМИ ХРОНИЧЕСКОГО САЛЬПИНГООФОРИТОВ

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

14.00.36 – аллергология и иммунология

Курск, 2008 г.

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава)

Научные руководители: заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **Земсков Андрей Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор **Бычков Валерий Иванович**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор **Горяинов Игорь Иванович**

доктор медицинских наук, профессор **Полякова Светлана Дмитриевна**

Ведущая организация: Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи»

Защита диссертации состоится «18» декабря 2008 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 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 «18» ноября 2008 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Калуцкий П.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования состоит в том, что частота воспалительных процессов в женской половой сфере (цервициты, сальпингоофориты, вульвовагиниты) прогрессивно увеличивается. (Медведева Н.И., 2002), достигая 10% от числа женщин репродуктивного возраста. При этом преимущественное поражение мочеполовой системы происходит условно-патогенной флорой: дрожжевыми грибами, микоплазмами, гарднереллами, уреаплазмами и различными их сочетаниями с хламидиями, вирусами и т.п.

Указанный феномен имеет в своей основе снижение выраженности местного и системного иммунитета у женщин вследствие нарушений гигиены половой жизни, ранних абортов, осложненных родов и т.д.

Традиционная консервативная терапия, обеспечивающая воздействие на возбудителей, снижение интоксикации, воспаления, как правило, не устраняет иммунологические расстройства, а в ряде случаев и усугубляет их. Все это приводит к хронизации патологических процессов со значительным риском инвалидизации пациенток.

Во всех странах мира наблюдается тенденция к увеличению частоты вирусных заболеваний придатков матки. По данным некоторых авторов (Soper D.K., Despres B., 1988) вирусная этиология заболевания значительно затрудняет процесс выздоровления при использовании традиционной терапии воспалительных заболеваний женской половой сферы без использования соответствующих средств.

Консервативное лечение является одним из основных видов терапии цервицитов, сальпингоофоритов, вульвовагинитов и поэтому широко используется в гинекологической практике. Основой медикаментозной терапии являются антибактериальные препараты, которые применяются с учетом их спектра действия и чувствительности патологической микрофлоры. Кроме того, в общую схему лечения включаются десенсибилизирующие средства, витамины, болеутоляющие препараты, биогенные стимуляторы, инфузионная и дезинтоксикационная терапия (Сметник В.Н., Тумилович Л.Г., 1995; Lenei S.K., 1990).

Проблема использования в лечении женщин иммунологических протекторов достаточно активно развивается. В качестве модулятора защитных реакций использовали суперлимф, деринат (Бутырина Е.А., 2005),

озонированный раствор хлорида натрия (Кузьменко Е.Л., 2003), гамма-глобулин, ридостин (Гридина С.А., 2005) и т.д.

Однако считать проблему лечения заболеваний полностью решенной нельзя. Невыясненными остались особенности иммуно-лабораторных расстройств при первичном остром и обострении хронического воспалительного процессов у женщин. В принципе желательно расширение спектра активных модуляторов с разработкой показаний их использования. С учетом этого была сформулирована цель и задачи исследования.

Цель исследования: изучить изменения иммунологических показателей у больных острым и обострением хронического сальпингоофоритов и эффективность их коррекции глутоксимом.

Задачи

1. Уточнить типовые изменения иммунного статуса при остром и обострении хронического сальпингоофорита.

2. Оценить иммунотропную эффективность базового консервативного лечения двух вариантов патологии.

3. Исследовать действия глутоксима на иммунный статус больных с острым и обострением хронического сальпингоофорита.

4. Изучить образование корреляционных связей иммуно-лабораторных показателей у женщин с острым и обострением хронического воспаления придатков матки, получивших дифференцированное лечение.

5. Провести интегральную оценку иммуно-клинической эффективности комбинированной терапии заболеваний с определением показаний для назначения модулятора.

Научная новизна исследования

1. Выявлены диагностически значимые показатели иммуно-лабораторного статуса у больных с острым и обострением хронического сальпингоофорита, которые определяют состав ФРИС: Лейк$^{+}_{3}$ЦИК$^{+}_{3}$Тх$^{-}_{2}$ и Эоз$^{+}_{3}$IgM$^{+}_{3}$ИЛ6$^{+}_{3}$.

2 Установлены лабораторные показания для назначения иммунокоррекции у женщин с острым сальпингоофоритом и обострением хронического сальпингоофорита, заключающиеся в торможении резервной кислородпродуцирующей способности нейтрофилов, Т-лимфопении, снижении ИЛ-4 и падении уровня лимфоцитов, метаболизма фагоцитов, увеличении ИЛ-8.

3. Показано, что использование глутоксима повышает эффективность консервативного лечения острого и обострения хронического сальпингоофорита.

4. Проведён анализ типовых вариаций корреляционных связей слагаемых иммуно-лабораторного статуса до и после иммунотерапии, показавший снижени числа сильных корреляций лабораторных показателей при развитии изучаемых заболеваний с увеличением их количества соответственно эффективности проведенного лечения.

Практическая значимость

Дополнительное назначение пациентам глутоксима на фоне стандартного консервативного лечения обусловливает преимущественную коррекцию иммунологических расстройств и достижение клинической ремиссии.

Разработаны конкретные лабораторные показания для назначения пациенткам модулятора интерфероногена.

Теоретическая значимость

1. Показана способность характера воспаления в женской половой сфере изменять иммунный статус.

2. Документирован феномен дрейфа мишеней глутоксима у пациенток с острым и обострением хронического сальпингоофорита.

3. Выявлены особенности динамики образования корреляционных связей иммуно-лабораторных показателей у больных женщин в зависимости от характера патологии, её стадии, проводимого лечения.

Достоверность полученных результатов обеспечена рандомизацией, репрезентативностью числа больных в группах, стандартностью набора методов и сроков обследования, однотипностью лечения заболеваний, адекватными способами математической обработки данных.

Перед проведением статистического анализа предварительно оценивались распределение показателей на параметрические и непараметрические. Исходя из этого, выбирался адекватный математический критерий.

Дополнительно использован частотный и корреляционный, ранговый методы анализа, с помощью коэффициента диагностической ценности выявляли ключевые параметры нарушений и мишеней действия дифференцированных вариантов терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Документирование характерных изменений иммунологической реактивности у женщин с острым и обострением хронического воспаления придатков матки.

2. Показана невысокая иммунотропная эффективность консервативного лечения заболевания.

3. Использование глутоксима стимулирует иммуно-клиническую активности базовой терапии.

4. Разработка лабораторных показаний для назначения больным иммуномодулятора.

5. Документирование динамики типовых корреляционных связей иммуно-лабораторных показателей в зависимости от характера воспаления, проводимого лечения.

Апробация диссертационной работы

Материалы диссертации докладывались на заседании проблемной комиссии «Общая и прикладная иммунология» ВГМА им. Н.Н. Бурденко, 2006;

I Всероссийской конференции молодых ученых, организованной Воронежской государственной медицинской академией им. Н.Н.Бурденко и Курским государственным медицинским университетом, Курск, 2007; межлабораторной конференции научно-исследовательского института «Бинар» РАМН, Москва, 2007; VI Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых и студентов по медицине, Тула, 2008.

Внедрение

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность поликлиники «Высокие медицинские технологии», учебный процесс кафедр микробиологии, вирусологии, иммунологии; акушерства и гинекологии ГОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 8 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 18 рисунками и 12 таблицами. Список литературы содержит 224 источника, из них 170 отечественных и 54 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Объектом обследования явились женщины с острым сальпингоофоритом (ОСО) и обострением хронического сальпингоофорита (ОХСО). Поскольку обязательным условием отбора пациенток первой и второй групп было наличие в анамнезе заболевания эпизодов обострения воспаления с определенной долей условности ОСО или ОХСО можно считать стадиями одного патологического процесса.

Для объективности исследования консервативное лечебное пособие, лабораторный скрининг, сроки забора диагностического материала, методы математической обработки полученных данных были стандартизированы.

Все пациенты с ОСО или ОХСО были разделены на четыре равные, рандомизированные по возрасту, тяжести заболевания, группы, получавшие стандартное лечение. Соответственно по 20 человек с острым и обострением хронического сальпингоофорита дополнительно получали модулятор глутоксим в стандартных дозировках и схемах.

При поступлении в стационар все больные прошли комплексное обследование, включающее в себя тщательный сбор анамнеза жизни, заболевания, объективную оценку общеклинического состояния. Все пациентки до и через три недели после дифференцированного лечения обследовались однотипно иммуно-лабораторными тестами I-II уровней по Р.В. Петрову с идентификацией, с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент» г. Москва), дифференцировочных маркеров основных популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD11b+), с оценкой уровня иммунных глобулинов классов А, М, G, про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ4-, 6-, 8, ФНОα), поглотительной и метаболической способности фагоцитов. Для обследования пациенток были использованы микробиологические методы входящие в стандарт клинического ведения сальпингоофоритов.

Для сравнения клинико-иммунологической эффективности воздействий применялась ранговая оценка (А.М.Земсков, 1994).

Суть метода заключается в том, что анализируются показатели у больных, получающих разные варианты лечения, сравниваются между собой, наибольшие их изменения в позитивную сторону измеряются 1 рангом, затем 2 и так далее. Минимальная сумма рангов характеризует максимальный эффект воздействия.

Коэффициент диагностической ценности (Kj) рассчитывали по следующей формуле (А.Л. Горелик, В.А. Скрипкин, 1974):

$$Kj = \frac{2 \cdot (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(M_2 - M_1)^2},$$

где δ – *среднее квадратичное отклонение,*

M_1 *и* M_2 – *средние арифметические величины показателей.*

Чем меньше величина Kj, тем в большей степени данный показатель отличается от заданного уровня.

Применяя коэффициент диагностической ценности определяли формулу расстройств иммунной системы (ФРИС), определяя диагностически значимые параметры по их динамике от уровня нормы и дисперсии (Земсков А.М. с соавт, 1999).

Для принятия решения об использовании метода статистической обработки данных, полученных при обследовании пациентов предварительно оценивали распределение показателей на параметрические и непараметрические. Исходя из этого выбирали адекватный математический критерий.

Статистическая обработка данных проводилась на ПЭВМ с процессором Pentium с помощью пакета статистических программ SPSS и электронных таблиц Excel 7.0 в среде WINDOWS. Различия сравниваемых величин определяли по критерию Стьюдента и считали достоверными при $p<0,05$.

Для упрощения определения процентных показателей данных диагностических и физиологических исследований использовали специальные таблицы по методике В.С. Генеса (1967).

Для проверки гипотезы о статистической однородности двух выборок использовался метод Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения заявленных задач исследования пациентки были сгруппированы в две группы, которые до проведения консервативного лечения обследовались стандартными клиническими и иммунологическими методами с анализом динамики от нормативных значений параметров 20 здоровых женщин аналогичного возраста. На рис. 1 и 2 представлены итоги оценки состояния иммунной системы у пациенток с ОСО и ОХСО до начала лечения.

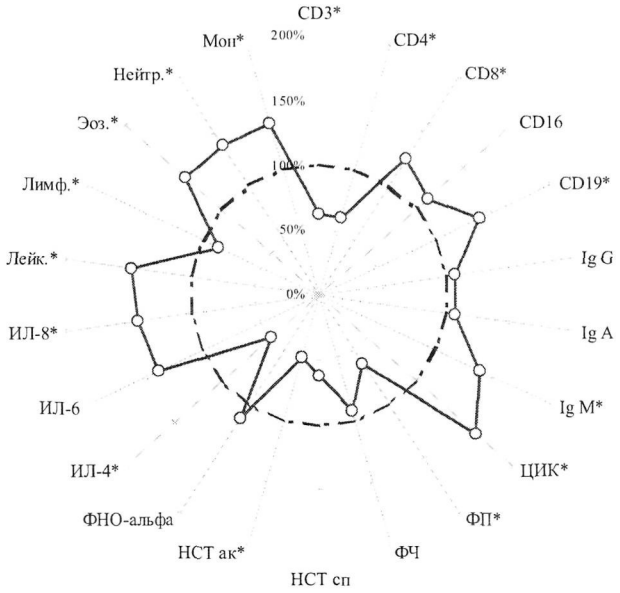

Рис. 1. Динамика показателей иммуно-лабораторного статуса у женщин с острым сальпингоофоритом от уровня нормы до начала лечения

Обозначения: CD3 – ; CD4 – ; CD8 – CD11в – ; CD16 – ; CD19 – клетки, носители соответствующих маркеров; IgA – ; IgM – ; IgG – иммунные глобулины классов А. М, G ; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; МСМ – молекулы средней массы; ФП – фагоцитарный показатель; ФЧ – фагоцитарное число; НСТ сп – спонтанный НСТ-тест ; НСТ ак. – активированный НСТ-тест; ФНО-альфа – α-фактор некроза опухоли; ИЛ-4 – ; ИЛ-6 – ; ИЛ-18 – интерлейкины; Лейк. – лейкоциты; Лимф. – лимфоциты; Нейтр. - нейтрофилы; Мон – моноциты. Окружность – нормализованные параметры здоровых лиц, знаком * - отмечены достоверные отличия при $p<0,05$.

В первом случае выявлено значимое изменение 15 показателей, втором – 16 из 22 изученных.

В качественном плане у больных наблюдалось воспаление, сенсибилизация, супрессия Т-звена иммунитета, по клеткам с маркерами CD3+, CD4+, накопление CD8+-лимфоцитов, активация гуморальных реакций в плане образования иммуноглобулинов разных классов, избыток ЦИК, подавление поглотительной и метаболической способности фагоцитов, уменьшение концентрации противо- и стимуляция образования провоспалительных цитокинов.

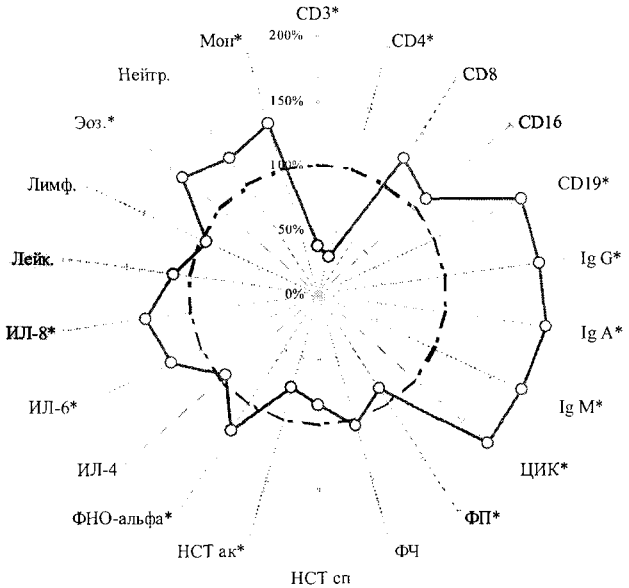

Рис. 2. Динамика показателей иммуно-лабораторного статуса у женщин с обострением хронического сальпингоофорита от уровня нормы до начала лечения. Обозначения: см. рис. 1

ФРИС при остром сальпингоофорите включала: Лейк$^{+}_{3}$ЦИК$^{+}_{3}$Тх$^{-}_{2}$, при обострении хронического воспаления придатков матки – Эоз$^{+}_{3}$IgM$^{+}_{3}$ИЛ6$^{+}_{3}$.

Дополнительную информацию даёт сравнительный анализ слагаемых иммунного статуса у женщин с ОСО и ОХСО (см. рис. 3).

Из данных рис. 3 следует, что у пациенток с ОХСО относительно ОСО отмечен избыток лейкоцитов, эозинофилов, завышена концентрация провоспалительного фактора некроза опухолей. В принципе эти параметры и составили формулу смещения показателей: Эоз$^{+}_{3}$Лейк$^{+}_{2}$ФНО$^{+}_{2}$.

Таким образом, обострение хронического воспалительного процесса в женской половой сфере способствует более тяжелому и качественно иному варианту иммунологических расстройств.

Итоги оценки наличия клинических симптомов у женщин с острым и обострением хронического воспаления придатков матки до лечения представлены в таблице 1.

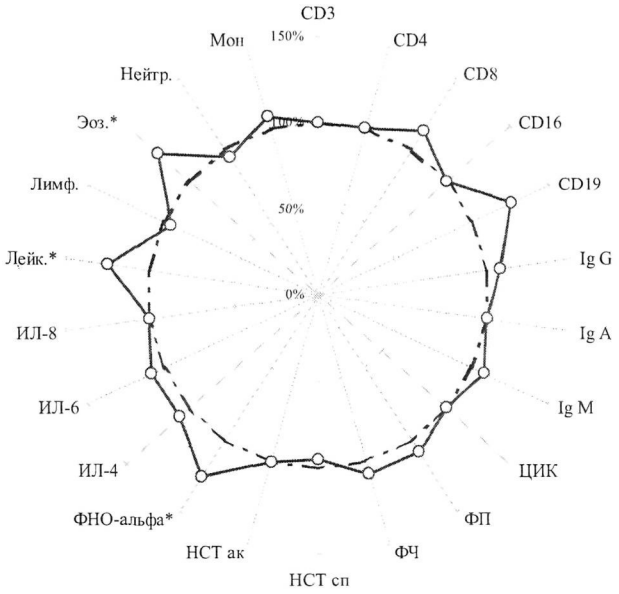

Рис. 3. Динамика показателей иммуно-лабораторного статуса у женщин с обострением хронического сальпингоофорита от параметров пациенток с острым сальпингоофоритом до лечения. Обозначения: окружность – нормализованные показатели пациенток с ОХСО, остальные обозначения см. рис. 1.

Таблица 1

Распределение клинических симптомов в процентах у больных с острым и обострением хронического сальпингоофорита.

Показатель	ОСО	ОХСО
Симптомы		
Тазовые боли	100	100
Бели	95	80
Лихорадка	86	60
Боли в придатках	100	100
Увеличение придатков	100	100
Микрофлора цервикального канала		
E. coli	31	25
Стафилококки	15	15
Стрептококки	13	10
Посев стерилен	45	60

Вариации микрофлоры цервикального канала были достаточно близкими: выделены кишечная палочка – 31 и 25%, стафилококки – 15 и 15%, то же сапрофитов 13 и 13%. Стерильность слизи чаще встречалась при ОХСО – 60%, чем при ОСО – 45%.

Таким образом, тяжесть клинических состояний у больных была несколько выше при обострении хронического сальпингоофорита.

Иммуно-клиническая эффективность стандартного консервативного лечения острого и обострения хронического сальпингоофорита.

Комплексная традиционная терапия включала в себя: антибиотики широкого спектра действия, нестероидные противовоспалительные препараты, антигистаминные средства, мультивитаминные комплексы, противогрибковые средства для профилактики кандидоза и эубиотики для предупреждения дисбактериоза. Для коррекции нарушенного гомеостаза, водно-электролитного дисбаланса, гипопротеинемии, анемии, использовались кристалловидные, коллоидные растворы, препараты железа, обогащенное белками питание.

Анализу подвергали влияние базового консервативного неиммунотропного эффекта на составляющие иммуно-лабораторно-клинического статуса женщин, страдающих острым воспалением придатков матки.

Соответствующие данные обобщены в рис. 4.

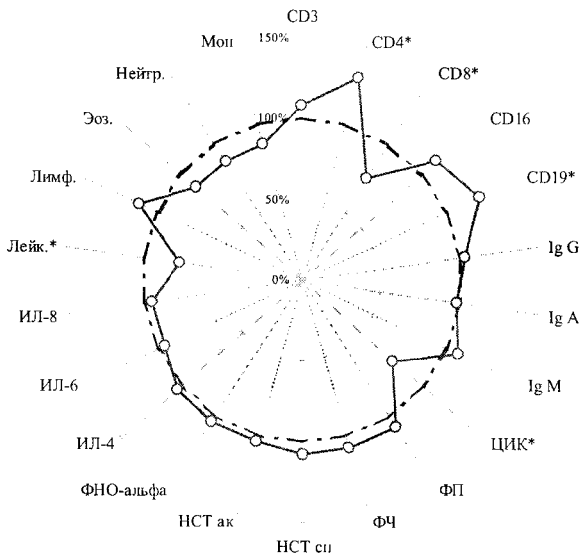

Рис. 4. Динамика показателей иммуно-лабораторного статуса у женщин с ОСО от исходного уровня после традиционного лечения
Обозначения: см. рис. 1.

Установлено, что у пациенток с ОСО после консервативной терапии отмечалось снижение содержания общих лейкоцитов, CD8+-клеток, наделенных супрессирующей функцией, циркулирующих иммунных комплексов – индукторов соответствующих повреждений в сочетании со стимуляцией уровня CD4+ клеток, В-лимфоцитов (CD19+).

Ключевыми мишенями воздействия оказались: $ЦИК^{-}_{2}CD8^{-}_{2}Лейк^{-}_{2}$.

Качественный анализ состояния иммунной системы пролеченных женщин с ОСО при выписке из стационара, показывает сохранение у них воспаления (моноциты, ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8), аллергизации (эозинофилы), супрессии
Т-(CD3+, CD4+-клеток), активации В (CD19+-лимфоциты, IgG, IgA, IgM, ЦИК), подавление фагоцитарного (фагоцитарный показатель) звеньев иммунитета. В принципе эти данные квалифицируют активность терапии, во всяком случае по лабораторному статусу, как малоудовлетворительную.

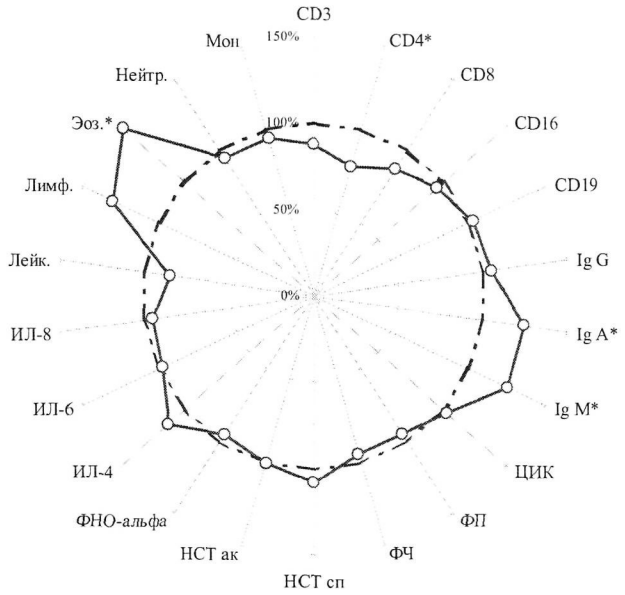

Рис. 5. Динамика показателей иммуно-лабораторного статуса у женщин с ОХСО от исходного уровня после традиционного лечения. Обозначения: см. рис. 1.

У пациенток с обострением хронического сальпингоофорита после проведения консервативного лечения документировано от исходного уровня усугубление эозинофилии, снижение уровня CD4+-клеткок, ги-

перпродукция иммуноглобулинов классов А и М. ФМИ имела следующий вид: $Эоз^{+}{}_{2}IgA^{+}{}_{2}CD4^{-}{}_{2}$.

В результате нормализующий эффект терапии измерялся математически значимой динамикой 14 показателей из 22 изученных (рис. 5), эозинофилов, моноцитов, CD3+,CD4+-клеток, В-лимфоцитов, IgG, IgM, IgA, ЦИК, ФП, НСТак, ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8.

Формула расстройств иммунной системы при выписке из стационара имела следующий вид: $IgM^{+}{}_{3}IgA^{+}{}_{3}ЦИК^{+}{}_{3}$.

Таким образом, в качественном плане после проведения неиммунотропного лечения ОСО у пациентов сохраняется эозинофилия (маркер аллергизации), моноцитоз (свидетельство воспаления), снижение уровня Т-клеток, CD4+ лимфоцитов (торможение клеточной защиты), накопление В-клеток (CD19+), иммунных глобулинов классов G, A, M, что тестирует наличие у больных воспалительного процесса или дисфункцию деградирующей способности печени, избыток циркулирующих иммунных комплексов – индукторов аутоагрессивных реакций, торможение поглотительной и метаболической активности фагоцитов, избыточную концентрацию провоспалительных цитокинов: альфа-фактора некроза опухоли, интерлейкинов 6 и 8.

Всё это в целом характеризует недостаточную действенность базового консервативного лечения острого воспаления придатков матки.

В целом следует признать, что эффект консервативного лечения двух вариантов воспалительного процесса в женской половой сфере отличается не только качественно, о чем судили по составу формул мишеней иммунокоррекции, но и количественно. При этом действенность общепринятой терапии при обострении хронического сальпингоофорита была предпочтительной.

Иммуно-клиническая эффективность комбинации стандартного консервативного лечения острого и обострения хронического сальпингоофорита с глутоксимом

Как следует из представленных выше данных активность, иммунотропного действия базовой терапии заболеваний оказалась неоднозначной, особенно при остром воспалении придатков. Это поставило на повестку дня дополнительное назначение пациенткам глутоксима. Этот препарат стимулирует периферические органы иммунитета, усиливает эритропоэз, лимфопоэз, гранулоцитопоэз, фагоцитоз, способствует образованию интерферона, снижает побочные эффекты различных лекарственных

средств. Иными словами спектр мишеней препарата совпадает с характером иммунопатологии больных.

Алгоритм обследования, лечения, анализа полученных данных был стандартизирован.

Глутоксим вводился больным женщинам согласно утвержденной Министерством здравоохранения России инструкции.

Полученные данные обобщены в соответствующих рисунках и таблицах.

Как следует из рис. 6, у женщин с ОСО от фоновых значений снизилось содержание моноцитов, В-клеток (CD19+), ЦИК, ИЛ-6. Это угнетение произошло на фоне стимуляции недифференцированных лимфоцитов, CD3+ и CD4+-клеток, ФП и ФЧ, НСТсп, НСТак, ИЛ-4.

Иными словами у пациенток уменьшилась выраженность воспаления, активировалось Т- и фагоцитарное звено иммунитета, устранился дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Формула мишеней иммунокоррекции включала $НСТак^{+}{}_{3}CD3^{+}{}_{3}ИЛ4^{+}{}_{2}$ – тесты характеризующие кислородпродуцирующую активность, Т-клетки, провоспалительный интерлейкин - 4.

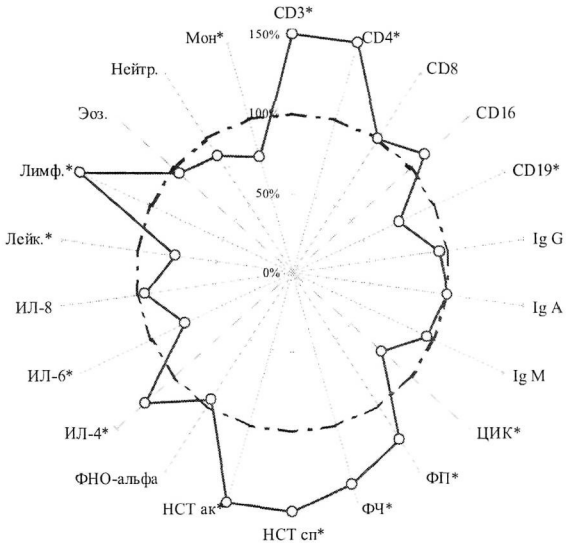

Рис. 6. Динамика показателей иммуно-лабораторного статуса у женщин с ОСО от исходного уровня после традиционного лечения с глутоксимом.

Обозначения: окружность – нормированные показатели больных до лечения, остальные обозначения см. рис. 1.

В результате у женщин при выписке из стационара сохранялись лейко-, лимфоцитоз, эозинофилия, нейтрофилия, накопление CD8+ и CD16+-клеток, тяжелых иммунных глобулинов класса М, ИЛ-8.

Налицо сохранение воспаления, аллергизация, супрессия Т-звена иммунитета, гипериммуноглобулинемия по классу М.

Итоговая ФРИС отобрала следующие ключевые параметры: $Эоз^{+}{}_{3}CD8^{+}{}_{2}IgM^{+}{}_{2}$.

При формировании у больных обострения хронического сальпингоофорита характер действия комплексного с глутоксимом лечения видоизменился.

Мобильное действие модулятора обусловило увеличение содержания лимфоцитов, противовоспалительного цитокина ИЛ-4, активацию поглотительной и метаболической способности фагоцитов (по 4 тестам) с уменьшением уровня общих лейкоцитов, ЦИК, ФНО, ИЛ-8 в сыворотке крови, всего 10 показателей с ведущими (ФМИ): $Лимф^{+}{}_{3}НСТак^{+}{}_{2}ИЛ8^{-}{}_{2}$. Таким образом, на данной клинической модели проявился лимфотропный эффект, потенцирование глутоксимом образования кислородных радикалов нейтрофилами периферической крови на фоне падения образования ИЛ-8 (см. рис. 7).

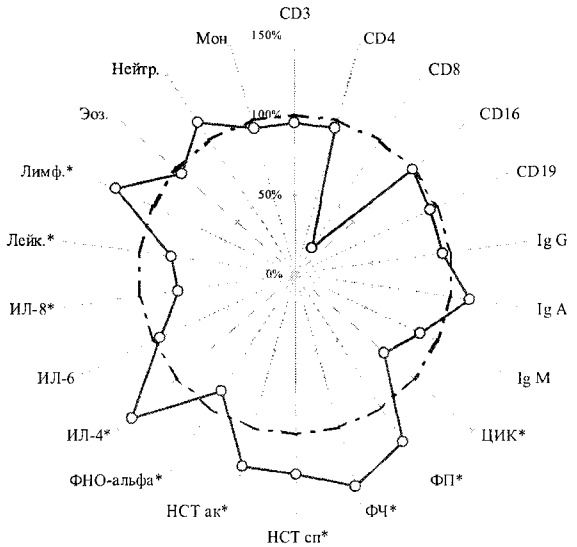

Рис. 7. Динамика показателей иммуно-лабораторного статуса у женщин с ОХСО от исходного уровня после лечения с глутоксимом. Обозначения: окружность – нормированные показатели больных до лечения, остальные обозначения см. рис. 1.

В результате комплексного воздействия на больных при выписке из стационара сохранились: эозинофилия, нейтро- и моноцитоз, дефицит Т-клеток, дисбаланс регуляторных субпопуляций, активация гуморальных механизмов по В-лимфоцитам, иммунным глобулинам классов G и M, увеличение фагоцитарного числа и концентрации ИЛ-6.

Итоговая ФРИС включала один гематологический, один иммунологический, один фагоцитарный тесты: $Эоз^{+}{}_{3}CD4^{-}{}_{3}ФЧ^{+}{}_{3}$ с изменениями максимальной третьей степени.

Сопоставление активности глутоксима при оценке его мобильного и нормализующего действия показано определенное преимущество у пациенток с более тяжелой патологией. То же подтверждено изменением состава ФМИ в зависимости от характера патологического процесса.

Анализ данных, обобщенный в таблицах 2 и 3 показывает, что модулятор оказал преимущественное положительное действие на избранные клинические симптомы и результаты бактериологического обследования пациенток относительно неиммунотропной консервативной терапии двух вариантов гнойно-воспалительных заболеваний женской половой сферы.

Таблица 2

Распределение клинических симптомов в процентах у больных с острым сальпингоофоритом

Показатель	Исходное состояние	После ТТ	После ТТ с глутоксимом
Симптомы			
Тазовые боли	100	31	12
Бели	95	22	10
Лихорадка	86	18	5
Боли в придатках	100	32	5
Увеличение придатков	100	30	5
Микрофлора цервикального канала			
E.coli	31	14	0
Стафилококки	15	8	0
Стрептококки	13	6	0
Посев стерилен	45	62	0

Таким образом, на двух моделях воспалительных процессов в женской половой сфере показан феномен изменения эффективности и смены мишеней в иммунной системе одного модулятора – глутоксима (см.табл. 4).

Таблица 3

Распределение клинических симптомов в процентах у больных с обострением хронического сальпингоофорита

Показатель	Исходное состояние	После ТТ	После ТТ с глутоксимом
Симптомы			
Тазовые боли	100	25	7
Бели	80	25	7
Лихорадка	60	15	0
Боли в придатках	100	30	6
Увеличение придатков	100	30	4
Микрофлора цервикального канала			
E.coli	25	10	0
Стафилококки	15	0	0
Стрептококки	10	5	0
Посев стерилен	60	85	0

Эти данные документируют ранее неизвестную способность характера патологического процесса модифицировать свойства фармакологического модулятора. В целом «собственный» эффект глутоксима следует охарактеризовать как лимфопоэтический, тимомиметический, профагоцитарный на фоне гипоиммуноглобулинемии по классу М.

Понятно, что любые патологические процессы сопровождаются коррелятивными изменениями всех слагаемых иммуно-гематологического статуса.

Реализация базисной консервативной терапии ОСО и ОХСО увеличила количество взаимозависимостей до 12 и 19 с сохранением спектра связей, т. е. особенно значительным оказался прирост ассоциаций при остром сальпингоофорите.

Во всех случаях у больных регистрировалось преимущество внутри- над внесистемными связями показателей. Дополнительная модуляция пациенток глутоксимом способствовала росту числа интеграций слагаемых лабораторного статуса. Итоговая эффективность иммунотерапии представлена в таблице 5.

Таблица 4

Ключевые параметры иммунопатологии и модуляции

Нозоформа	Лечение	ФРИС исходная	ФМИ	Формула смещения	ФРИС итоговая
ОСО	традиц.	$Лейк^{+}_{3}ЦИК^{+}_{3}CD4^{-}_{2}$	$ЦИК^{-}_{2}CD8^{-}_{2}Лейк^{-}_{1}$	$CD3^{+}_{3}CD4^{+}_{3}CD19^{-}_{3}$	$IgM^{+}_{3}CD19^{+}_{3}НСТак^{-}_{2}$
	+глутоксим		$НСТак^{+}_{3}CD3^{+}_{3}ИЛ4^{+}_{2}$		$Эоз^{+}_{3}CD8^{+}_{2}IgM^{+}_{2}$
ОХСО	традиц.	$Эоз^{+}_{3}IgM^{+}_{3}ИЛ6^{+}_{3}$	$Эоз^{+}_{2}IgM^{+}_{2}CD4^{-}_{1}$	$ФП^{+}_{3}ФЧ^{+}_{3}IgM^{-}_{3}$	$IgM^{+}_{3}IgA^{+}_{3}ЦИК^{+}_{3}$
	+глутоксим		$Лимф^{+}_{3}НСТак^{+}_{2}ИЛ8^{-}_{1}$		$Эоз^{+}_{3}CD4^{-}_{3}ФЧ^{+}_{3}$

Таблица 5

Эффективность дифференцированной иммунокоррекции в рангах

Показатели			Нозоформа			
			ОСО		ОХСО	
			традиционное	+глутоксим	традиционное	+глутоксим
Мобильность			5	12	4	10
		P	2	1	2	1
Нормализация			12	8	14	12
		P	2	1	2	1
Δ от традиционного лечения	Мобильность		–	5	–	7
		P				
	Нормализация		–	6	–	5
		P				
Корреляционные связи			19	22	12	19
		P	2	1	2	1
∑ рангов			6	3	6	3
Уровень эффективности			II	I	II	I

Как следует из табл. 5, глутоксим в комбинации с традиционным набором лекарственных средств способствовал потенцированию иммунокоррекции в обоих стадиях патологического процесса. При этом активность модулятора у пациенток с обострением хронического сальпингоофорита оказалась существенно выше.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с острым и обострением хронического сальпингоофорита формируются типовые реакции характеризующие воспаление, аллергизация, дисбаланс Т-, активация В-, подавление фагоцитарного звеньев иммунитета, диспропорция цитокинов, с различным составом ключевых параметров формулы расстройств иммунной системы: Лейк$^{+}{}_{3}$ЦИК$^{+}{}_{3}$CD4$^{-}{}_{2}$ и Эоз$^{+}{}_{3}$IgM$^{+}{}_{3}$ИЛ6$^{+}{}_{3}$.

2. Реализация традиционной консервативной терапии не корригирует иммунологические расстройства, особенно у пациенток с острым воспалением придатков. Итоговая формула расстройств иммунной системы включала следующие показатели: IgM$^{+}{}_{3}$CD19$^{+}{}_{3}$НСТак$^{-}{}_{2}$ и IgM$^{+}{}_{3}$IgA$^{+}{}_{3}$ЦИК$^{+}{}_{3}$.

3. Дополнительное назначение пациенткам с острым и обострениями хронического сальпингоофоритов глутоксима в разной степени повышает иммуно-клиническую эффективность лечения. При этом патогенез заболевания модифицирует механизмы модулятора, о чем свидетельствует формула мишеней иммунокоррекции: НСТак$^{+}{}_{3}$CD3$^{+}{}_{3}$ИЛ4$^{+}{}_{2}$ и Лимф$^{+}{}_{3}$НСТак$^{+}{}_{2}$ИЛ8$^{-}{}_{2}$.

4. Иммуно-клиническая активность изученных вариантов лечения была выше у пациенток с обострением хронического сальпингоофорита относительно женщин с острым сальпингоофоритом, что совпадает с ростом числа сильных корреляционных связей иммуно-лабораторных показателей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании анализа вариаций слагаемых иммуно-лабораторно-клинического статуса у женщин с острым и обострением хронического воспаления придатков в процессе дифференцированного лечения установлены следующие лабораторные показания для дополнительного назначения глутоксима:

1. При остром сальпингоофорите – торможение резервной кислородпродуцирующей способности нейтрофилов, Т-лимфопения, недостаточность противовоспалительного интерлейкина 4.

2. При обострении хронического сальпингоофорита – снижение уровня недифференцированных лимфоцитов, подавление метаболической активности фагоцитов, увеличение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-8.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние патогенеза заболеваний на характер иммунопатологии / Ю.А. Деева, В.А. Земскова, Л.Г. Гертнер, М.А. Земсков, Е.В. Бабурина Р.В. Тонких // Материалы VII Всерос. университет. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов по медицине. - Тула, 2008. – С. 63-64.

2. Влияние стадии и локализации заболевания на особенности иммунологических расстройств / Е.В. Бабурина, Л.В. Гертнер, Ю.А. Деева // Материалы II Международ. науч. конф. молодых ученых-медиков. – Курск, 2008. – Т. 2. – С. 11-12.

3. Зависимость эффекта иммунокоррекции от стадии и локализации заболеваний / Л.В. Гертнер, Ю.А. Деева, Е.В. Бабурина // Материалы II Международ. науч. конф. молодых ученых-медиков. – Курск, 2008. – Т. 2. – С. 56-57.

4. Оценка характера иммунопатологии и её коррекция при различных заболеваниях / Ю.А. Деева, В.А. Земскова, Е.В. Бабурина Л.Г. Гертнер, М.А. Земсков // Материалы II Международ. науч. конф. молодых ученых-медиков. – Курск, 2008. – Т. 2. – С. 59-60.

5. Зависимость характера иммунопатологии и её фармакологической коррекции от патогенеза, стадии, локализации заболеваний / Е.В. Бабурина, М.А.

Земсков, Л.Г. Гертнер, В.А. Земскова, Ю.А. Деева, Р.В. Тонких, О.Н. Петренко, А.В. Маланчук // Университетская наука: теория, практика, инновации : сб. тр. 73-й науч. конф. КГМУ и сессии Центрально-Черноземного центра РАМН. – Курск, 2008. – Т. 1. – С. 130-132.

6. Закономерности формирования и направленной коррекции иммунопатологии при гнойно-воспалительных заболеваниях / М.А. Земсков, С.В. Старцева, А.И. Токмаков, Е.В. Бабурина, А.В. Маланчук, Т.Д. Новосельцева // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2008. - № 31. – С. 35-39.

7. Влияние гнойно-воспалительных заболеваний на иммунный статус пациентов / В.А. Земскова, Л.Г. Гертнер, С.В. Старцева, Ю.А. Деева, Е.В. Бабурина, А.И. Токмаков // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2008. - № 31. – С. 45-47.

8. Влияние патогенеза и дифференцированной терапии на параметры иммунной реактивности / Е.В. Бабурина, А.П. Волынкина, А.И. Токмаков, С.В. Старцева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2008, – Т. 7, № 3. – С. 704-705.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD	– кластеры дифференцировки
Ig A,M,G	– иммуноглобулины классов A, M, G
АТ	– антитело, антитела
ВИН	– вторичная иммунная недостаточность
ГИС	– гиперфункция иммунной системы
ИЛ	– интерлейкины
ИФН	– интерферон
Лейк	– лейкоциты
Лимф	– лимфоциты
Мон.	– моноциты
МСМ	– молекулы средней массы
Нейтр. ПЯ, СЯ	– нейтрофилы палочкоядерные, сегментоядерные
НСТак	– тест с нитросиним тетразолием активированный
НСТсп	– тест с нитросиним тетразолием спонтанный
ОСО	– острый сальпингоофорит
ОХСО	– обострение хронического сальпингоофорита
СИН	–степень иммунологической недостаточности
ТТ	– традиционная терапия
ФМИ	– формула мишеней иммунокоррекции
ФНОα	– фактор некроза опухоли
ФП	– фагоцитарный показатель
ФРИС	– формула расстройств иммунной системы
ФЧ	– фагоцитарное число
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
Эоз	– эозинофилы

Подписано в печать 05.11.08. Формат 60×84 $^{1}/_{16}$. Усл. печ. л. 1.
Тираж 100 экз. Заказ 2080

Отпечатано с готового оригинала-макета
в типографии Издательско-полиграфического центра
Воронежского государственного университета.
394000, Воронеж, ул. Пушкинская, 3.