

Імуноферментні порушення гомеостазу як основний чинник хронізації запальних процесів геніталій у жінок

О.П. Танько, Л.О. Гапонова, М.В. Самойлова
Харківський національний медичний університет

Резюме. У статті розглядаються сучасні принципи обстеження та лікування пацієнток з гострим запаленням придатків матки. На підставі вивчення клінічних, імунологічних та реологічних змін у 94 пацієнток розроблений і впроваджений у клінічну практику патогенетична обґрунтований метод терапії, що дозволяє поліпшити показники регіональної гемодинаміки, імунологічного статусу, а також більш швидко нівелюванню больового синдрому у таких хворих.

Ключові слова: придатки матки, імунологічний статус, ферментні розлади, гемоциркуляція.

Вступ

Визначення епідеміології запальних захворювань придатків матки — складна задача. За останні три десятиріччя в Україні та за кордоном спостерігається значне зростання частоти виникнення трансмісійних захворювань. На додаток до традиційно трансмісійних хвороб (сифіліс, гонорея) встановлено другу генерацію інфекцій, що включають хламідіоз, вірусні, протозойні та інші захворювання [3, 7]. В економічно розвинутих країнах Європи захворюваність на трансмісійні хвороби збільшилась приблизно в три рази та в останні десять років стабілізувалась на рівні 10-14 випадків на 1000 жіночого населення на рік.

Згідно з даними вітчизняної літератури, запальні захворювання внутрішніх статевих органів складають 60-65% в структурі гінекологічної захворюваності, при цьому у 4-15% жінок діагностують гнійні запальні захворювання труб та яєчників.

Провідними спеціалістами в галузі гінекології розроблені клінічні протоколи МОЗ України з лікування запальних захворювань геніталій, що, безумовно, мають велику цінність для лікарів на різних рівнях надання медичної допомоги таким пацієнткам. За велінням часу та зважаючи на спринтерські темпи розвитку сучасної медицини, фахівці постійно розробляють нові методи лікування, враховуючи сьогоденні досягнення.

Терапія запальних захворювань жіночих статевих органів складається з широкого арсеналу протизапальних засобів, серед яких найважливіше місце займають антибактеріальні препарати. Однак їх клінічна ефективність часто виявляється недостатньою, що насамперед зумовлено тяжкістю перебігу інфекційного процесу, глибокими структурними змінами пошкодженої тканини, складністю підбору оптимальних схем лікування та режиму введення антибіотиків. Вказані обставини зумовлюють необхідність детального розгляду питань раціональної етіотропної терапії, а також оцінки критеріїв її ефективності та перспектив використання при різних клінічних формах і варіантах перебігу запальних захворювань внутрішніх статевих органів у жінок.

У якості каталізатора, стимулюючого вплив традиційних протизапальних засобів, на теперішній час застосовуються протеолітичні ферменти, що включають панкреатичні протеази, бромелайн (фермент ананасу), папаїн (фермент папайї), грибові протеази та серратіопептидазу (фермент шовкопряду).

Протеолітичні ферменти не відносяться до протизапальних засобів прямої дії, вони забезпечують надійну регресію запалення внаслідок вираженого фібринолітичного ефекту [5]. Процес відбувається під час гідролітичного розщеплення пептидних зв'язків, що реалізується у вигляді розчинення мікротромбів та фібринових агрегатів в пошкодженій області, покращує кровозабезпечення, оксигенацію та відновлення клітин. Зменшуються набряк та больовий синдром. Ефекти є дійсно корисними, тому що при запальних захворюваннях статевих органів жінки мають місце значне пригнічення фібринолізу та відсутність активації протизгортаючих механізмів, що, в свою чергу, підсилює процеси мікротромбоутворення.

З позицій сучасної патофізіології, розвиток захворювання, специфіка його перебігу в значній мірі визначаються індивідуальними особливостями макроорганізму та його реактивністю, важливим компонентом якої є імунний гомеостаз. На думку більшості дослідників, порушення імунної складової є однією з ключових ланок патогенезу захворювання [1, 2, 6].

Усе вищевикладене визначило актуальність, медичну та соціальну значимість дослідження за даною тематикою і підстави для розробки адекватних лікувально-профілактичних заходів.

Матеріал і методи дослідження

Проведені клініко-лабораторні та функціональні дослідження у 94 жінок репродуктивного віку з гострими запальними захворюваннями придатків матки і загостренням хронічного процесу на момент обстеження. Усі жінки були розподілені на 3 клінічні групи: I — 30 пацієнток із запальними процесами придатків матки, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи, II — 34 жінки з аналогічною патологією, які проходили розроблений авторами курс терапії, III (контрольна) — 30 гінекологічно та соматично здорових жінок.

Дослідження матеріалу із цервікального каналу та піхви проводили з використанням стандартних мікробіологічних методів для визначення характеру мікробної колонізації, включаючи нормальну лактофлору та внутрішньоклітинні мікроорганізми (хламідії, мікоплазми, уреоплазми), віруси простого герпесу (1-го і 2-го типів), цитомегаловіруси при першому відвідуванні лікаря та після проведення курсу лікування.

Кровообіг в органах малого тазу досліджували за допомогою доплерометрії артерій і вен матки та яєчників.

При цьому оцінювали індекс резистентності (IR), пульсаційний індекс (PI), систоло-діастолічне співвідношення (C/D) маткових і яєчникових артерій.

Дослідження популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів периферійної крові проводили шляхом непрямой флуоресценції з використанням реагентів виробництва МКА «Caltag Laboratories» (США). Цитохімічне дослідження макрофагів периферійної крові проводили з метою визначення їх активації в умовах патологічного процесу та впливу запропонованої авторами терапії.

Концентрацію цитокинів (IL-1 β ; IL-6; IFN- γ ; TNF- α) у сироватці крові визначали твердофазним імуоферментним методом з використанням наборів за методиками, що додавались («Caltag Laboratories», США).

Запропонований лікувальний комплекс для жінок із запальними захворюваннями придатків матки включав етіотронну терапію, спрямовану на мікробний чинник, ферментну терапію з використанням серратіопептидази та імуномодулюючого препарату Протфенолозід. При цьому для етіотропної антибактеріальної терапії використовувалися:

- антибіотик з групи цефалоспоринів (цефоперазон), високоактивний по відношенню до широкої групи аеробних грампозитивних і грамнегативних бактерій, анаеробів;

- антибіотик з групи макролідів — кліндаміцин (препарати цієї групи проявляють активність щодо хламідій, уреоплазм, мікоплазм).

З метою терапії та попередження грибової Інфекції використовувався флуконазол.

Імунокорекцію у II клінічній групі пацієнтів проводили препаратом Протфенолозід — імуномодулюючим засобом рослинного походження, до складу якого входять глікозиди флавоноїдів з інтерфероногенними та апоптозомодулюючими властивостями, які відіграють важливу роль в реалізації противірусного та антибактеріального захисту. Протфенолозід пацієнтки приймали ентерально протягом 2-х місяців з розрахунком індивідуальної дози.

Результати досліджень та їх обговорення

При мікробіологічному та вірусологічному дослідженні вмісту піхви та цервікального каналу герпетична та цитомегаловірусна інфекції були виявлені у 48% випадків, а хламідійна — у 35%. У 74% випадків, крім вірусної та хламідійної інфекцій, була діагностована асоційована аеробно-анаеробна мікрофлора з переважанням бактероїдів. В аеробному спектрі мікроорганізмів домінувала кишкова паличка (28% випадків). Мікоплазми та уреоплазми зустрічались у 29% випадків.

У ході наукової роботи вивчалася чутливість основних представників патогенної та умовнопатогенної мікрофлори жіночих статевих органів до антибактеріальних препаратів. Виявлено, що більшість штамів має множинну медикаментозну стійкість. Відсутність універсальних антибактеріальних препаратів обумовлює необхідність їх комбінованого використання із застосуванням імунокоректорів та ферментних засобів з метою попередження хронізації інфекції.

Проведені нами дослідження з використанням наборів моноклональних антитіл до диференційованих антигенів лімфоцитів показали, що пацієнткам з запальними захворюваннями придатків матки притаманні підвищення як абсолютної, так і відносної кількості мононуклеарів ($p < 0,05$), що експресують антиген CD22 та μ -ланцюг IgM, а також активованих антигенів CD38 та HLA-Dr, представлених на природних клітинах-кілерах, активованих лімфоцитах і моноцитах. Одночасно відбувається статистичне достовірне зниження абсолютної кількості клітин, експресуючих маркери зрілих Т-лімфоцитів (CD3, CD5, CD7), а також субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD3) і Т-супресорів/цитотоксичних клітин (CD8).

Аналіз отриманих результатів показав, що першочерговими ознаками перебудови імунної системи як відповідь на бактеріальну інвазію є зміна спрямованості кореляційних зв'язків між різними імунокомпетентними клітинами. Зокрема, абсолютне та відносне збільшення кількості В-клітин, що експресують антиген CD22 та μ -ланцюг IgM, супроводжується руйнуванням усіх існуючих в нормі (III клінічна група) поряд із створенням нових кореляційних зв'язків (CD22—CD4; μ -ланцюг IgM—CD7 та ін.). Схожа тенденція простежується і щодо Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, моноцитів, а також клітин, що несуть маркери активованих мононуклеарів (CD38, HLA-Dr).

Водночас відбувається зниження фагоцитарної активності лейкоцитів за фагоцитарним числом — 42,4 \pm 5,9 (в контролі — 67,4 \pm 2,0; $p < 0,01$) та фагоцитарним індексом — 1,82 \pm 0,52 (в контролі - 2,5 \pm 0,21; $p < 0,05$).

Автори вважають, що особливістю імунологічної відповіді при гострих запальних захворюваннях придатків матки є значне збільшення абсолютної кількості клітин, які несуть маркери В-лімфоцитів та мононуклеарів, експресуючих антигени CD38 та HLA-Dr. В той же час вираженої динаміки показників, які свідчать про фенотип Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, виявлено не було. Відомо, що такий тип активації імунної системи неспецифічний і має захисний характер [2, 4]. Вищезазначену динаміку фенотипу мононуклеарів можна розглядати як захисно-приспосувальну реакцію макроорганізму на бактеріальну інвазію, вираженість якої проявляється у вигляді значного збільшення кількості активаційних антигенів CD38 та HLA-Dr, моноцитів та еозинофілів периферійної крові. Результати проведених досліджень узгоджуються з даними інших авторів [1, 2].

Виявлені в ході дослідження зміни структури кореляційних зв'язків свідчать про «напруження» імунної системи, що, в свою чергу, може зумовлювати не тільки захисні, але й пошкодуючі ефекти, що найбільш вірогідні при неадекватному лікуванні. Ці фактори відіграють вирішальну роль в хронізації ексудативно-деструктивного (гострого) запалення.

Клінічна картина запальних захворювань придатків матки поліморфна і складається з декількох ведучих синдромів. Найбільш характерним і найчастішим клінічним проявом цієї патології є тазовий біль. У гострій стадії запального процесу маніфестація цього симптому пов'язана з подразненням периферійних нервових закінчень біологічно активними речовинами — медіаторами запалення (кінінами, простагландінами, гістаміном та ін.). Інтенсивність тазового болю визначається не тільки глибиною деструкції пошкодженої тканини, але й характером гемодинамічних порушень в судинному басейні малого тазу, а також індивідуальним порогом больової чутливості

конкретної пацієнтки.

Для визначення гемодинаміки у тазовому басейні використовували доплерометричне дослідження судин матки і придатків. Виявлені локальні порушення кровообігу в маткових та яєчникових артеріях супроводжувались спазмом з підвищенням резистентності судин у 1,5 рази, що в значній мірі сприяло посиленню больових відчуттів та спонукало на використання ферментної терапії.

Слід зазначити, що при проведенні диференційованого лікування у жінок I клінічної групи, які проходили класичну схему терапії, було виявлено поступове збільшення кількості клітин, що несуть на своїй мембрані маркери зрілих Т-лімфоцитів (CD3, CD5, CD7), а також субпопуляції Т-хелперів/індукторів. Поряд із цим, вміст Т-супресорів/цитотоксичних клітин (CD8) залишався нижче нормальних показників (III клінічна група). Зберігався високий рівень мононуклеарів, експресуючих антиген CD22, а також антигени CD38 та HLA-Dg, представлені на природних клітинах-кілерах, активованих лімфоцитах та моноцитах. Крім того, відмічався високий рівень В-клітин та активованих мононуклеарів, що, на нашу думку, свідчило про «напруження» імунної системи. У жінок II клінічної групи, при використанні запропонованого нами алгоритму лікування (комбінована антибіотикотерапія, серратіопептидаза, Протфенолозід) спостерігалось збільшення загальної кількості зрілих Т-лімфоцитів. Кількість імунокомпетентних клітин, експресуючих антигени CD22, CD45RA, CD38 статистично вірогідно зменшувалась, наближаючись до значень контрольних величин. Також у пацієнток цієї групи відмічалось помітне підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів.

Резистентність маткових і яєчникових артерій, а також їх спазмування з погіршенням кровопостачання в результаті проведеного лікування у вагітних II клінічної групи знизилась у 1,6 рази ($p < 0,05$), що свідчило про відновлення ефективного кровообігу в матково-яєчковому басейні. Визначені імунологічні та реологічні параметри поєднувались зі зменшенням больового синдрому вже на 4-ту добу від початку лікування. У жінок I клінічної групи ці зміни були менш вираженими.

Висновки

Отримані результати дають можливість стверджувати, що у патогенезі запальних захворювань придатків матки гемодинамічні порушення та зміни в імунологічному статусі пацієнток є вирішальними для прогнозу перебігу захворювання, тому обов'язковими складовими лікувальних заходів для попередження незворотних деструктивних порушень у репродуктивній сфері мають бути імуномодуюча, ферментна та комбінована антибіотикотерапія.

Література

1. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А. Принципы иммунокорректирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической бактериально-вирусной инфекцией // РМЖ. – 2002. – Т.10, №21. – С.973-977.
2. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Левко А.А. К вопросу о роли индивидуального подбора иммунокорректоров // Фарматека. – 2004. -№6. – С.118-122.
3. Коханевич Е.В., Дука С.В. Сальпингоофориты. Некоторые аспекты этиологии, патогенеза диагностики и лечения // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. - №3(15). – С.59-65.
4. Серов В.Н., Тихомиров А.П., Лубнин Л.А. Одновременные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов: Метод. пособие. – М.,2003. – 224с.
5. Системная энзимотерапия / Под ред. В.И. Мазурова, А.М.Лиля, Ю.И. Стернина. – СПб., 2001. – 46с.
6. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Л.А. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // РМЖ. – 2003. – Т.11, №1. – С.62-70.
7. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза // Гинекология. – 2001. –Т.1,№3. – С.142-156.

Имуноферментные нарушения гомеостаза как основной фактор хронизации воспалительных процессов гениталий у женщин

О.П. Танько, Л.А. Гапонова, М.В. Самойлова

Резюме. В статье рассматриваются современные принципы обследования и лечения пациенток с острым воспалением придатков матки. На основании изучения клинических, иммунологических и реологических изменений у 94 пациенток разработан и внедрен в клиническую практику патогенетически обоснованный метод терапии, способствующий улучшению показателей региональной гемодинамики, иммунологического статуса, а также быстрому устранению болевого синдрома у таких больных.

Ключевые слова: придатки матки, иммунологический статус, ферментные нарушения, гемоциркуляция.

Immunofeamental disorders basis of uterine appendages diseases chronisation

O.P. Tanko, L.O. Gaponova, M.V. Samoylova

Summary. In the article modern principles of estimation and treatment of women with acute inflammatory diseases of uterine appendages are submitted. On the basis of the studying of clinical, immunological and local hemodynamic changes in 94 patients the pathogenetic grounded methods of medical treatment had been worked out and introduced to the clinic that made possible the improvement of the local blood circulation, immunological status and quick removal of the pain syndrome.

Key words: uterine appendages, immunological status, fermental disorders, blood circulation.