

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО САЛЬПИНГООФОРИТА

**Ж.П. ОМАШАРИФА  
А.А. КОНОПЛЯ**

*Курский государственный  
медицинский университет*

*e-mail: kanabis@nm.ru*

Выявлены нарушения уровня цитокинов, продуктов перекисного окисления липидов, активности нейтрофилов и каталазы, структурно-функциональных свойств эритроцитов у пациенток с хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения. Определена эффективность применения комплексного стандартного лечения в коррекции выявленных иммунометаболических нарушений у пациенток с хроническим сальпингоофоритом с включением иммуномодулятора, антиоксиданта и мембранопротектора.

Ключевые слова: иммунный статус, метаболический статус, эритроциты, хронический сальпингоофорит, фармакотерапия.

Согласно данным литературы воспалительные процессы половых органов составляют 60-65% среди амбулаторных и до 30% среди стационарных больных, и на первом месте продолжает оставаться хронический сальпингоофорит [1]. В современных условиях увеличивается число хронических вялотекущих форм воспалительных заболеваний гениталий со стертой симптоматикой. Хронический воспалительный процесс в половых органах ответственен за формирование такой патологии, как эндометриоз, миома матки, гиперпластические процессы, бесплодие различного генеза, неопластические заболевания шейки матки, а также функциональные расстройства, нарушающие нормальное течение беременности. В настоящее время лечение хронического сальпингоофорита (ХСО) представляет собой крайне сложную задачу, поскольку помимо микробного фактора в его развитии принимают участие такие причины, как снижение иммунологической реактивности, накопление недоокисленных радикалов и др. [1, 4, 6].

Лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза – сложная и далеко не решенная задача. Проблема терапии усугубляется рецидивирующим характером патологии, ее негативным влиянием на ряд важнейших функций женского организма, непереносимостью лекарственных препаратов или их побочным влиянием. В реальности терапия воспалительных заболеваний органов малого таза по большей части является эмпирической [10, 11].

Одной из причин затяжного течения воспалительного процесса в органах малого таза и частого рецидивирования заболевания является несостоятельность защитных систем организма, которая проявляется в изменении клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижении показателей неспецифической резистентности и развитием выраженных метаболических расстройств [4, 5].

В связи с этим поиск эффективных фармакологических комбинаций, действующих на данные звенья патогенеза иммунометаболических расстройств при ХСО является актуальной и своевременной задачей [6].

**Цель исследования** – установление нарушений иммунного статуса и состояния мембраны красных клеток крови у пациенток с хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения и коррекция выявленных нарушений с использованием имунофана, кудесана и эссенциале Н.

### **Материалы и методы**

В работе представлены данные обследования и лечения на базе ОБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Курска 54 женщин в возрасте от 20 до 40 лет с установленным диагнозом хронический сальпингоофорит в стадии обострения (ХСО). Всем женщинам проводилась стандартная фармакотерапия – цефазолин (1,0 внутримышечно 4 раза в день № 20), гентамицин (80 мг внутримышечно 3 раза в день № 21), нистатин (1 табл. внутрь 4 раза в день № 28), трихопол (1 табл. внутрь 3 раза в день № 15), индометацин (1 свеча per rectum однократно № 10) и местно клотримазол (1 табл. per vagina вечером однократно № 10), при этом 18 пациенток дополнительно получали имунофан (50 мкг внутримышечно через 24 часа 14 дней), эссенциале Н (400 мг внутривенно через 48 часов 14 дней) и кудесан (1 табл. внутрь через 8 часов 14 дней). Группа контроля состояла из 18 здоровых женщин в том же возрасте.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар и при выписке. Содержание  $C_3$ ,  $C_4$ -компонентов комплемента, фактора Н,  $C_1$ -инг. определяли в плазме крови с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по проценту фагоцитоза, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза [2, 8, 12]. Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия, спонтанного и стимулированного зимозаном, с расчетом функционального резерва.

Выраженность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в крови малонового диальдегида и ацилгидроперекисей. Кроме этого, определяли активность каталазы [3].

Эритроциты отмывали по методике E. Beutler [9, 13], а мембраны эритроцитов получали методом G.T. Dodge [14]. Электрофорез проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля по методу U.K. Laemmli [16]. Белки окрашивали Кумаси голубым R-250 по модифицированной методике G. Fairbanks [15].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [7].

**Результаты.** У больных ХСО в стадии обострения снижается активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови, что проявляется снижением значений показателей ФЧ и ФИ, что снижает ИАФ, при этом активность кислородзависимых систем у данной категории больных повышена, как и ФРН (рис. 1).

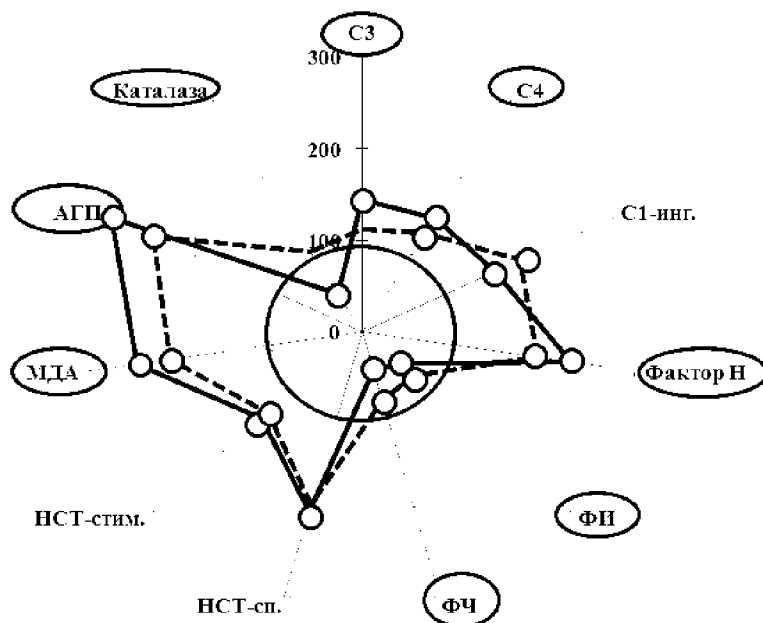


Рис. 1. Состояние показателей врожденного иммунитета и ПОЛ в плазме крови у больных ХСО до и после стандартной фармакотерапии.

*Примечание:* 1 – радиус окружности – значения показателей у здоровых доноров (1-я группа); 2 – сплошная линия – значения показателей у больных ХСО до лечения (2-я группа); 3 – пунктирная линия – значения показателей у больных ХСО после стандартной фармакотерапии (3-я группа); 4 –  $\circ$  –  $p < 0,05$  по отношению к 1-й группе; 5 –  $\text{---}$  –  $p < 0,05$  между 2-й и 3-й группами.

Стандартное комплексное лечение больных ХСО позволило корригировать показатели фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови (рис. 1).

В условиях ХСО выявлено изменение активности системы комплемента, что проявляется повышением концентрации в плазме крови как активных продуктов ( $C_{3a}$ ,  $C_4$ ), так и их компонентов, обладающих ингибирующей активностью – фактора Н и  $C_1$ -инг. (рис. 1).

На фоне стандартного лечения еще больше возрастает содержание  $C_1$ -инг., снижается до уровня нормы концентрация  $C_3$ -компонента комплемента и, не до контрольных значений,  $C_4$ -компонента (рис. 1).

При поступлении в клинику больных с обострением ХСО регистрировалось повышение концентрации продуктов ПОЛ (МДА и АГП) при снижении активности каталазы (рис. 1).

После проведенного консервативного лечения у больных ХСО показатели, отражающие состояние оксидантного статуса на системном уровне, снижаются, но не до уровня нормы (рис. 1).

При поступлении у пациенток с ХСО повышены концентрации изучаемых провоспалительных цитокинов (особенно ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8), тогда как снижен уровень противовоспалительных цитокинов. На фоне проводимого стандартного лечения наблюдается коррекция, но не до контрольных значений, содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ФНО $\alpha$ .

Далее нами проводилось сравнение изменений структурно-функциональных свойств эритроцитов у пациенток с ХСО в стадии обострения до и после использования стандартных методов лечения (рис. 2).

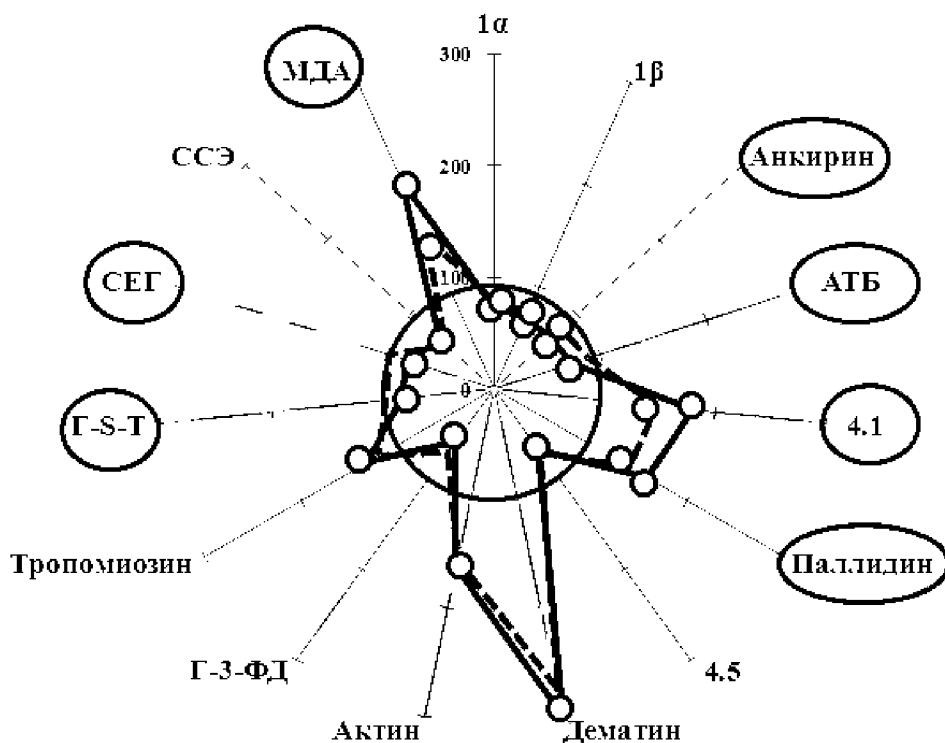


Рис. 2. Представительность белков мембран эритроцитов у больных ХСО в стадии обострения на фоне проводимой стандартной фармакотерапии.

Примечание: 1 – радиус окружности – значения показателей у здоровых доноров (1-я группа); 2 – сплошная линия – значения показателей у больных ХСО в стадии обострения (2-я группа); 3 – пунктирная линия – значения показателей у больных ХСО в стадии обострения после стандартной фармакотерапии (3-я группа); 4 –  $\circ$  –  $p < 0,05$  по отношению к 1 группе; 5 –  $\circ$  –  $p < 0,05$  3 группы по отношению ко 2-й группе.

При ХСО в стадии обострения снижается прочность мембраны, о чем свидетельствует снижение представительности подфракций спектрина, анкирина и повышение уровня дематина; повышается эластичность – повышение уровня актина и тропомиозина, белка полосы 4.1, паллидина; снижается метаболическая активность – снижено количество АТБ, Г-S-T, Г-3-ФД, белка полосы 4.5, и повышена концентрация внутри клеток МДА. Выявленные перестройки в представительности белков в мембране красных клеток крови приводят к снижению СЕГ и ССЭ у данной категории больных (табл.; рис. 2).

На фоне проводимого лечения нормализуется представительность в эритроцитарной мембране АТБ, Г-S-T и СЕГ, корректируется количество белка анкирина, белка полосы 4.1, паллидина и внутри эритроцитов концентрация МДА (табл. 1; рис. 2).

Использование дополнительно иммунофана, кудесана и эссенциале Н в отличие от стандартного лечения снижает до уровня нормы значения НСТ-теста, как спонтанного, так и стимулированного, и повышает до нормальных значений ФИ и ФЧ нейтрофилов (рис. 3).

Использование иммунофана, кудесана и эссенциале Н позволило к моменту выписки у больных ХСО снизить концентрацию в плазме крови С<sub>1</sub>-инг. и МДА (рис. 3).



После использования стандартной фармакотерапии к моменту выписки у 85% больных остаются эхографические признаки ХСО, у 30% пациенток остаются патологические выделения, а у 25% больных выявляется лейкоцитоз (табл.).

Таблица

**Сравнительная клиническая эффективность  
дифференцированного лечения хронического сальпингоофорита**

Показатели	До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + иммунофан + кудесан + эссенциале Н
Болевой синдром	100,0	20,0	–
Слабость	33,0	20,0	5,5
Лихорадка	60,2	–	–
Патологические выделения	100,0	30,0	11,0
Дизурические расстройства	35,5	15,0	–
Увеличение бимануально придатков матки	100,0	15,0	–
Повышение СОЭ	51,2	20,0	16,5
Лейкоцитоз	32,1	25,0	16,5
Острофазные белки	35,6	15,0	11,0
Отсутствие положительной эхографической динамики	100,0	85,0	47,5

Использование иммунофана, кудесана и эссенциале Н купирует к выписке болевой синдром и повышенные значения СОЭ, дизурические расстройства (табл.).

Что касается влияния данной фармакологической комбинации на структурно-функциональные свойства эритроцитарной мембраны, выявлено, что иммунофан, кудесан и эссенциале Н оказывают преимущественно корригирующее влияние на представительность белков в мембране эритроцитов, при этом нормализуют лишь количество  $\alpha$ -спектрина, белка полосы 4.5, Г-3-ФД и тропомиозина.

Таким образом, по клинической эффективности и положительному влиянию на состояние иммунного статуса, перекисного окисления липидов и структурно-функциональные свойства красных клеток крови схема фармакологической иммунореабилитации больных хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения иммунофан, кудесан и эссенциале Н оказалась эффективнее стандартной терапии, что необходимо учитывать при лечении данной категории пациенток.

#### Литература

1. Байракова, А.Л. Роль и биологическое значение толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма / А.Л. Байракова, Е.А. Воропаева, А.В. Караулов и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 1. – С. 45-55.
2. Виксман, М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросиногемоглобина / М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 15 с.
3. Гаврилюк, В.П. Структурно-функциональные свойства эритроцитов, иммунные и окислительные нарушения при аппендикулярном перитоните у детей / В.П. Гаврилюк, А.И. Конопля // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, №1. – С. 30-34.
4. Демиденко, В.А. Иммуномодулирующие эффекты рефорта в послеоперационном периоде у пациенток с хроническим сальпингоофоритом / В.А. Демиденко, А.А. Конопля // Человек и его здоровье : Курский науч.-практ. вестник. – 2007. – № 3. – С. 60-65.
5. Конопля, А.И. Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом / А.И. Конопля. – Курск : КГМУ, 2008. – 40 с.
6. Конопля, А.А. Применение иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в традиционном лечении обострения хронического сальпингоофорита / А.А. Конопля // Человек и его здоровье : Курский науч.-практ. вестник. – Курск, 2010. – № 2. – С. 64-69.
7. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М. : Высш. школа, 1980. – 293 с.
8. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19-20.



9. Рязанцева, Н.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 53-65.
10. Серов, В.Н. Клинико-иммунологические особенности системной воспалительной реакции у больных с акушерской и хирургической патологией / В.Н. Серов, Н.А. Хонина, А.Н. Дробинская и др. // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 36-42.
11. Сухих, Г.Т. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2006. – №1. – С. 17-24.
12. Щербаков, В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30-33.
13. Beutler, E. How do red cell enzymes age a new perspective / E. Beutler // Brit. J. Haemat. – 1985. – V. 61. – P. 377-384.
14. Dodge, G.T. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of human erythrocytes / G.T. Dodge, C. Mitchell, D.J. Hanahan // Arch. Biochem. Biophys. – 1963. – V. 100. – P. 119-130.
15. Fairbanks, G. Electrophoretic analysis of the major polypeptides of the human erythrocyte membrane / G. Fairbanks, T. Steck // Biochemistry. – 1971. – V. 10. – P. 2606-2616.
16. Laemli, U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 / U.K. // Nature. – 1970. – V. 227. – P. 680.

## **PHARMACOLOGICAL THERAPY OF DISTURBANCES OF THE IMMUNE AND METABOLIC STATUS IN THE CONDITIONS OF CHRONIC SALPINGOOPHORITIS**

**G.P. OMASHARIFA**  
**A.A. KONOPLYA**

*Kursk State Medical University*

*e-mail: kanabis@nm.ru*

Disturbances of level of cytokines, products of lipid peroxidations, activity of neutrophils and catalase, structural and functional properties of erythrocytes at patients with the chronic salpingoophoritis in an exacerbation stage are taped. Efficiency of application of complex standard treatment in correction of immune and metabolic disturbances at patients with the chronic salpingoophoritis with including of immunomodulator, an antioxidant and membranoprotector is defined.

Keywords: immune status, metabolic status, erythrocytes, chronic salpingoophoritis, pharmacological therapy.