

УДК 618.13-002.1-074-078.33:615.846

## ВЛИЯНИЕ МОРФОЛИНИЙ-МЕТИЛ-ТРИАЗОЛИЛ-ТИОАЦЕТАТА И КВЧ-ТЕРАПИИ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

М.С. Чурикова, Г.О. Гречканев, Т.М. Мотовилова, О.А. Гречканева, И.В. Пономарева, Т.А. Бойченко, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Н. Новгород

*Чурикова Мария Сергеевна – e-mail: mariya.churikova@mail.ru*

Были обследованы 70 пациенток с острыми ВЗОМТ (аднексит), в I группу вошли 40 пациенток, которым наряду с базисной противовоспалительной терапией в комплексное лечение включали гепатопротектор и антиоксидант морфолиний-метил-триазалил-тиоацетат в сочетании с 10 процедурами КВЧ-терапии. У 30 пациенток II группы проводилось только традиционное лечение. Мы установили, что комбинированное лечение в I группе сопровождается нормализацией важных показателей иммунного статуса – субпопуляционного состава лимфоцитов (в т. ч. маркеров активации), IgM, неоптерина, IL 6, что коррелирует с улучшением клинической картины заболевания.

**Ключевые слова:** острые воспалительные заболевания органов малого таза, морфолиний-метил-триазалил-тиоацетат, КВЧ-терапия, иммунитет.

They were investigated 70 patients with acute PID (adnexitis), in to the I group they were included 40 patients, who were treated along with a basic anti-inflammatory therapy by hepatoprotector and anti-oxidant morfolinij-methyl-triazolil-tioacetat in combination with procedures of 10 short-wave therapy. The 30 patients of II group received only traditional treatment. We established, that the combined treatment in the I group is accompanied by normalization of important indicators of immune status – subpopulation of lymphocytes (including activation markers), IgM, neopterin, IL 6 that correlates with the improvement of the clinical picture of the disease.

**Key words:** acute pelvic inflammatory disease, morfolinij-methyl-triazolil-tioacetat, short-wave therapy, immunity.

### Введение

Проблема острых воспалительных заболеваний органов малого таза (ОВЗОМТ) у женщин не утрачивает своей актуальности, распространенность данной патологии не имеет тенденции к уменьшению, а последствия для репродуктивной функции в виде бесплодия отрицательно сказываются на демографической ситуации в стране [1, 2]. Очевидно, что для адекватного купирования воспалительного процесса важнейшим является уровень иммунитета, который может находиться в угнетенном состоянии, в т. ч. из-за массивной антибиотикотерапии. Следовательно, его коррекция необходима и служит успеху патогенетического лечения [3, 4, 5]. Ранее нами было установлено положительное влияние гепатопротектора и антиоксиданта морфолиний-метил-триазалил-тиоацетата (ММТТ) в сочетании с КВЧ-терапией на некоторые клинико-лабораторные показатели при ОВЗОМТ [6], исследование было продолжено.

**Целью работы** было изучение влияния морфолиний-метил-триазалил-тиоацетата (ММТТ) в сочетании с КВЧ-терапией на важнейшие показатели иммунитета у данной категории больных.

### Материал и методы

Были обследованы 70 пациенток с ОВЗОМТ (острый аднексит), что и служило критерием включения в исследование (средний возраст больных составил  $26,8 \pm 1,7$  года). Критерием исключения было наличие гнойных тубовариальных опухолей, требующих оперативного лечения. Все обследованные женщины были разделены на 2 рандоми-

зированные по возрасту группы в зависимости от проводимого лечения: в I группу вошли 40 пациенток, которым наряду с базисной противовоспалительной терапией в комплексное лечение включали ММТТ в сочетании с 10 процедурами КВЧ-терапии на аппарате «СЕМ ТЕСН LCD». ММТТ назначался по ступенчатой схеме, согласно которой первые 5 суток препарат в дозе 100 мг (4 мл 2,5% раствора) вводился внутривенно капельно в разведении на 100 мл физиологического раствора, а с 6-го по 21-ый день от начала лечения – per os в виде таблеток по 600 мг/сут. (по 2 таблетки 3 раза в день). У 30 пациенток II группы проводилось традиционное лечение с включением 1–2 антибиотиков широкого спектра действия, инфузионных сред, антигистаминных, иммуностропных препаратов, дезагрегантов, витаминов без применения ММТТ и КВЧ-терапии.

Больные обследовались общепринятыми методами в соответствии со стандартами, кроме того, у них 2-кратно исследовали показатели клеточного и гуморального иммунитета: до лечения и по окончании курса терапии (через 30 дней).

Исследование фенотипического состава лимфоцитов в периферической крови проводилось с использованием метода непрямой иммунофлюоресценции, двухпросветной проточной цитометрии на приборе EPICS XL, Coulter-Beckman (США). Содержание в сыворотке иммуноглобулинов классов А, М, G, цитокинов выявляли методом ИФА на тест-системах «Протеиновый контур» (С.-Петербург), «Вектор-Бест» (Новосибирск), «Диагностические системы»

(Н. Новгород). Концентрацию неоптерина в сыворотке крови тестировали с использованием ИФА системы «IBL» (Германия).

Обработку данных проводили в программе Microsoft Excel, для каждого ряда рассчитывали среднее арифметическое M, стандартную ошибку среднего арифметического – m. Достоверность различий в сравниваемых рядах проверяли с использованием критерия Стьюдента и принимали при 5% уровне значимости.

### Результаты и их обсуждение

Контроль общего состояния пациенток на фоне лечения показал, что купирование болевого симптома, нормализация температуры тела, уменьшение уровня маркеров острого воспаления в I группе происходило на  $2,3 \pm 0,8$  дня раньше по сравнению с контролем.

Исследование CD3+ лимфоцитов (таблица) в крови больных выявило, что исходный их уровень составлял в среднем в I группе  $39,5 \pm 0,7\%$ , во II –  $40,0 \pm 0,5\%$ , что не имеет достоверных отличий ( $p > 0,05$ ) и меньше ( $p < 0,05$  во всех случаях) нормы ( $50,4 \pm 3,4\%$ ).

### ТАБЛИЦА.

Влияние различных методов лечения на показатели клеточного иммунитета

Показатель	I группа (n=40)		II группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3+, %	$39,5 \pm 0,7$	$49,7 \pm 0,6^{*x}$	$40,0 \pm 0,5$	$40,4 \pm 1,2$
CD4+, %	$21,2 \pm 0,8$	$31,5,0 \pm 0,5^{*x}$	$20,3 \pm 0,7$	$20,2 \pm 0,5$
CD8+, %	$22,4 \pm 0,3$	$23,0 \pm 0,5$	$21,0 \pm 0,6$	$22,2 \pm 0,9$
CD4+/ CD8+	$0,94 \pm 0,02$	$1,36 \pm 0,03^{**}$	$0,96 \pm 0,04$	$0,90 \pm 0,04$
CD25+, %	$17,0 \pm 0,8$	$4,7 \pm 0,8$	$14,5 \pm 0,7$	$11,8 \pm 0,6$

**Примечание:** \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя по отношению к исходному, x – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I группы по отношению к показателю II группы.

При анализе индивидуальных показателей выяснилось, что CD3+ клетки были снижены у 35 (87,5%) женщин I и 25 (83,3%) II группы.

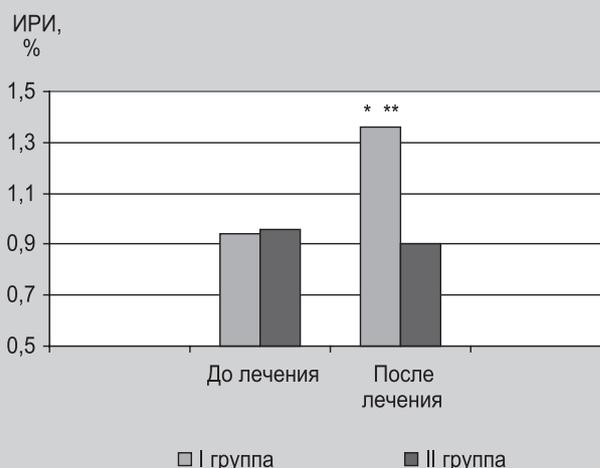
После лечения в I группе показатель CD3+ достоверно увеличился по отношению к исходному на 25,8%, составив  $49,7 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ) и достигнув нормы у 33 (82,5%) женщин. Во II группе уровни CD3+ не изменились, в результате чего показатель оставался сниженным у большинства больных.

Исходные уровни CD4+ оказались сопоставимы в группах и составили в I  $24,5 \pm 0,9\%$ , во II –  $22,8 \pm 0,8\%$ , что меньше по отношению к норме ( $32,1 \pm 1,2$ ) в 1,3 раза и 1,4 раза, соответственно (таблица). Сниженными CD4+ были, соответственно, у 32 (80%) и 25 (83,3%) пациенток.

В результате проведенной терапии в I группе содержание CD4+ увеличилось до  $31,5 \pm 1,0\%$ , т. е. на 48,6% от исходного, нормализация этого показателя была отмечена у 36 (90%) больных. Во II группе данный параметр достоверно не изменился.

Исходные уровни CD8+ составили в I группе  $22,4 \pm 0,3\%$ , во II –  $21,0 \pm 0,6\%$ , что не превышает принятые границы нормы ( $23,0 \pm 0,7$ ). По окончании лечения данный иммунологический показатель оставался на стабильном уровне.

Иммунорегуляторный индекс, как нами было установлено, исходно в группах достоверно не отличался и составлял  $0,94 \pm 0,02$  в I,  $0,96 \pm 0,04$  во II группе ( $p > 0,05$ ) и был снижен, соответственно, у 35 (87,5%) и 29 (90%) больных.



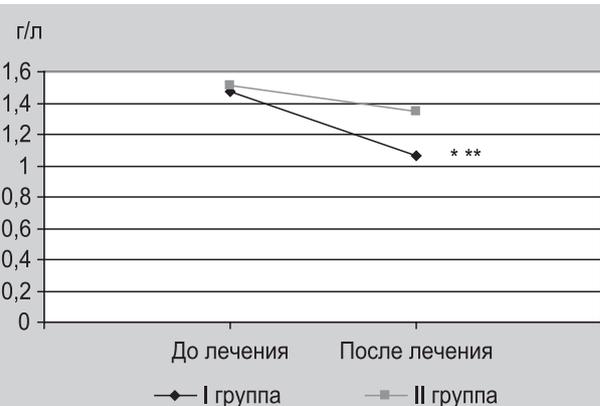
**РИС. 1.** Влияние различных методов лечения на иммунорегуляторный индекс (\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя по отношению к исходному, \*\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I группы по отношению к показателю II группы).

В результате терапии в I группе наблюдался рост ИРИ на 44,7% ( $p < 0,05$ ), во II группе данный показатель имел тенденцию к снижению (таблица 1, рисунок 1).

Повышенным исходно оказался уровень в крови активированных лимфоцитов – CD25+ составили в I группе  $17,0 \pm 0,8\%$ , во II –  $14,5 \pm 0,7\%$ , что значительно выше нормы.

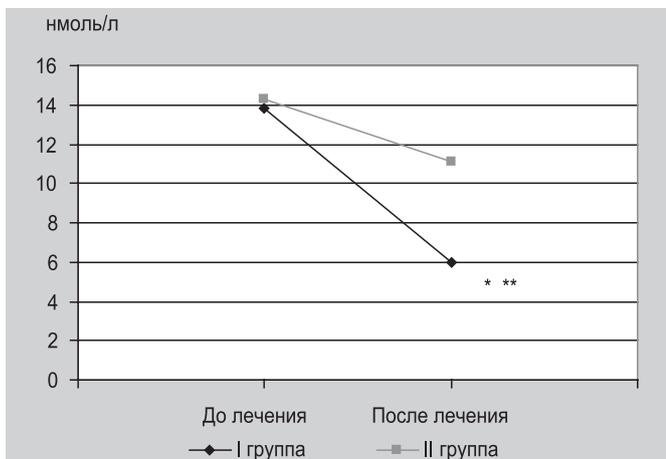
Эффект от лечения имел место в I группе и проявлялся снижением данного параметра до  $4,7 \pm 0,8\%$ , т. е. в 3,6 раза в отличие от II группы, где снижение было незначительным.

Среди иммуноглобулинов обратило на себя внимание повышение по сравнению с нормой содержания IgM в I группе до  $1,48 \pm 0,11$  г/л, во II – до  $1,51 \pm 0,09$  г/л (рис. 2). После лечения в I группе произошло снижение его содержания до  $1,06 \pm 0,01$  г/л, т. е. на 40% ( $p < 0,05$ ), во II группе показатель оставался увеличенным.



**РИС. 2.** Влияние различных методов лечения на уровень IgM в крови больных ОВЗОНТ (\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя по отношению к исходному, \*\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I группы по отношению к показателю II группы).

С целью мониторинга иммунитета на фоне лечения пациенток изучали уровни неоптерина, являющегося показателем остроты воспалительного процесса.



**РИС. 3.**  
**Влияние различных методов лечения на уровень неоптерина в крови больных ОВЗОМТ (\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя по отношению к исходному, \*\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I группы по отношению к показателю II группы).**

Выяснилось, что исходно уровень этих показателей повышен в I группе у 33 (82,5%), а во II – у 26 (86,6%) пациенток и составлял, соответственно,  $13,8 \pm 1,1$  и  $14,3 \pm 0,8$  нмоль/л. На фоне терапии в I группе уровень неоптерина (рис. 3) уменьшился в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) от первоначального уровня, во II группе снижение оказалось гораздо менее существенным – на 28%.

Изменения цитокинового профиля у пациенток до лечения проявлялись в наибольшей степени повышением содержания в крови концентраций IL 6, которые составили  $12,0 \pm 0,7$  пг/мл в I группе и  $11,4 \pm 0,5$  пг/мл во II, что выше нормы. Дальнейшие исследования показали, что сочетанное влияние морфолиний-метил-триазолил-тиоацетата и КВЧ-терапии оказало нормализующее влияние на данный параметр – он снизился в 1,8 раза и достиг  $6,8 \pm 0,7$  пг/мл, что соответствует нормативным значениям и прогностически благоприятно [7]. Во II группе изменения имели ту же направленность, но были слабее выражены.

#### Заключение

Сочетанное использование морфолиний-метил-триазолил-тиоацетата и КВЧ-терапии у больных ОВЗОМТ сопровождается нормализацией важных показателей иммунного статуса – субпопуляционного состава лимфоцитов (в т. ч. маркеров активации), IgM, неоптерина, IL 6, что коррелирует с улучшением клинической картины заболевания. Традиционное лечение менее результативно.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Серов В.Н., Тихомиров А.Л. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний малого таза / Методическое пособие. М. 2002. С. 3-8.  
*Serov V.N., Tikhomirov A.L. Sovremennye principy terapii vospalitel'nykh zabolevaniy malogo taza / Metodicheskoe posobie. M. 2002. S. 3-8.*
- Боголепова Н.Ю., Андреева М.В., Андреев В.А. Современные подходы к терапии воспалительных заболеваний матки // Матер. V Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь - в эпицентре женского здоровья», 12-15 марта 2013 г. М. 2013. С. 137-138.  
*Bogolepova N.U., Andreeva M.V., Andreev V.A. Sovremennye podkhody k terapii vospalitel'nykh zabolevaniy матки // Mater. V Vserossiyskogo kongressa «Ambulatorno-poliklinicheskaya pomosh' - v epicentre zhenskogo zdorovya», 12-15 marta 2013. M. 2013. S. 137-138.*
- Озолина Л.А. и др. Оптимизация лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Мать и дитя: Матер. XIV Всероссийского научного форума. М. 2013. С. 359-360.  
*Ozoliny L.A. i dr. Optimizatsiya lecheniya vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza u zhenshin // Mat' i ditya: Mater. XIV Vserossiyskogo nauchnogo foruma. M. 2013. S. 359-360.*
- Шатунова Е.П. и др. Цитокинотерапия воспалительных заболеваний придатков матки // Мать и дитя: Матер. XII Всероссийского научного форума. М. 2011. С. 447.  
*Shatunova E.P. i dr. Citokinoterapiya vospalitel'nykh zabolevaniy pridatkov матки // Mat' i ditya: Mater. XII Vserossiyskogo nauchnogo foruma. M. 2011. S. 447.*
- Смолова Н.В., Андреева М.В. Особенности воздействия ТЭС-терапии на показатели функциональной активности фермента миелопероксидазы иммунокомпетентных форменных элементов крови у больных с обострением хронического воспаления придатков матки // Мать и дитя: Матер. XIV Всероссийского научного форума. М. 2013. С. 392-393.  
*Smolova N.V., Andreeva M.V. Osobennosti vozdeystviya TES-terapii na pokazateli funktsional'noy aktivnosti fermenta mieloperoksidazy immunokompetentnykh formennykh elementov krovi u bolnykh s obostreniem khronicheskogo vospaleniya pridatkov матки // Mat' i ditya: Mater. XIV Vserossiyskogo nauchnogo foruma. M. 2013. S. 392-393.*
- Чурикова М.С., Гречканев Г.О. Сочетанное использование морфолиний-метил-триазолил-тиоацетата и КВЧ-терапии в комплексном лечении острых воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Медицинский альманах. 2013. № 6 (30). С. 85-87.  
*Churikova M.S., Grechkanev G.O. Sochetannoe ispol'zovanie morfoliniy-metil-triazolil-tioacetata i KVCh-terapii v kompleksnom lechenii ostrykh vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza u zhenshin // Medicinskiy al'manakh. 2013. № 6 (30). S. 85-87.*
- Шахова О.Б. и др. Использование Интерлейкина 6 и белков острой фазы в качестве маркеров гнойного процесса у больных tuboovarial'nyimi воспалительными образованиями // Мать и дитя: Матер. XII Всероссийского научного форума. М. 2011. С. 449-450.  
*Shakhova O.B. i dr. Ispol'zovaniye Interleykina-6 i belkov ostroy fazy v kachestve markerov gnoynogo processa u bolnykh tuboovarial'nyimi vospalitel'nyimi obrazovaniyami // Mat' i ditya: Mater. XII Vserossiyskogo nauchnogo foruma. M. 2011. S. 449-450.*