

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Целесообразный фактический объем лабораторного и инструментального обследования у госпитализированных больных сахарным диабетом составляет 87,12% и 62,83% от потребности в этих видах исследования соответственно.

2. Госпитализированные больные сахарным диабетом имеют наиболее высокую потребность в лабораторных исследованиях крови и мочи (856,35 и 557,84 таких исследований на 100 госпитализированных соответственно).

3. Среди методов инструментального обследования у госпитализированных больных сахарным диабетом наиболее высока потребность в электрофизиологических и ультразвуковых исследованиях (523,01 и 150,46 исследований на 100 госпитализированных, соответственно).

4. У госпитализированных больных сахарным диабетом чаще всего не выполняются необходимые исследования уровня гормонов крови и оценка состояния периферической чувствительности, целесообразный фактический объем таких исследований составляет

лишь 34,81% и 3,53% от потребности в таких исследованиях соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аметов А.С., Мазовецкий А.Г.* Помощь больным сахарным диабетом и исследования в Европе. Внедрение Сент-Венсентской декларации для улучшения помощи больным сахарным диабетом. Совещание ВОЗ/МДФ в Европе, 9-11 марта 1992 года. Будапешт // Проблемы эндокринологии. – 1992. – № 5. – С. 60–61.
2. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М., 2002. – 752 с.
3. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет. – М.: Универсум Паблишинг, 2003. – 455 с.
4. *Плавунов Н.Ф., Соболева Н.П., Манукян Л.М.* Концепция реформирования консультативно-диагностической службы // Экономика здравоохранения. – 1997. – № 4–5. – С. 15–19.
5. *Плавунов Н.Ф., Соболева Н.П.* К вопросу об объемах инструментальных диагностических исследований // Экономика здравоохранения. – 1997. – № 11 – С. 23–26.
6. *Плохинский Н.А.* Биометрия. – М., 1970. – 367 с.

УДК 618.12-002.2:618.11-002.2]-089.168.1:615.37

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ РЕФОРТАНА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ

© *Демиденко В.А., Конопля А.А.

Кафедра биологической химии Курского государственного медицинского университета;
*Городская клиническая больница № 2, Белгород

Применение рефортана нормализует у больных хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения, осложненным пиосальпинксом, большинство нарушенных показателей клеточного, гуморального и цитокинового звеньев иммунитета, функцию фагоцитов и состояние перекисного окисления липидов, как на системном, так и на местном уровнях.

Ключевые слова: хронический сальпингоофорит, пиосальпинкс, иммунокоррекция, рефортан.

IMMUNOMODULATING EFFECTS OF REFORTAN IN THE POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH CHRONIC SALPINGO-OOPHORITIS

Demidenko V.A., Konoplya A.A.

Biochemistry Department of the Kursk State Medical University;
City hospital № 2, Belgorod

The application of Refortan normalizes the majority of the disturbed parameters of cellular, humoral and cytokine components of immunity, as well as the phagocytes function and the lipid peroxidation at the systemic and local levels in patients with chronic salpingo-oophoritis in the exacerbation, complicated by pyosalpinx.

Key words: chronic salpingo-oophoritis, pyosalpinx, immunocorrection, Refortan.

В охране здоровья женщин большое значение имеют ранняя диагностика и адекватное лечение воспалительных заболеваний женских половых органов, занимающих до настоящего времени первое место в структуре гинекологических заболеваний. За прошедшие 10 лет заболеваемость сальпингоофоритом возросла в 2 раза и составила 10-13 случаев на 1000 женщин в год [4].

Эта проблема приобретает еще большую значимость в связи с возникающими экстремальными ситуациями, с угрозой летального исхода у пациентов с осложненными формами хронических сальпингоофоритов (ХСО) – перитонитами, тазовыми абсцессами, перфоративными tuboовариальными образованиями. Кроме того, основную часть больных с данным видом патологии составляют женщины молодого возраста, не реализовавшие еще свою детородную функцию [11].

Исследования, проведенные рядом авторов, свидетельствуют о важности иммунных механизмов в патогенезе и успехе в лечении и предотвращении развития осложнений у пациенток с хроническим сальпингоофоритом

[3, 9]. При этом мало работ посвящено изучению иммунных нарушений у больных ХСО, у которых уже развились осложнения, такие как сакто- или пиосальпинкс, пельвиоперитонит и другие. Отсутствуют исследования по эффективности применения иммунокорригирующей терапии в послеоперационном периоде у больных с осложненными формами ХСО.

Как известно, в послеоперационном периоде ряду больным требуется плазмозамещающая терапия препаратами гидроксипрохлорида, в частности рефортаном. При этом практически отсутствуют сведения об иммуотропных эффектах препарата рефортана, которые, по-видимому, могут быть связаны со стабилизирующим эффектом в отношении микроокружения иммунокомпетентных клеток за счет плазмозамещающего действия.

Исходя из этого, целью исследования стало изучение иммунологических эффектов рефортана в условиях хронического сальпингоофорита, осложненного пиосальпинксом, пельвиоперитонитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под постоянным наблюдением находились 37 пациенток с хроническим сальпингоофоритом, с хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения, осложненным пиеосальпинксом, пельвиоперитонитом, проходивших лечение на базе МУЗ «Городская клиническая больница № 2» г. Белгорода и подвергнувшихся лапароскопическому оперативному лечению и традиционной фармакотерапии (антибиотикотерапия, эубиотики, анальгетики, трихопол). При этом 16 пациенток дополнительно получали рефортан (6% по 250,0 внутривенно через 48 часов № 4). Объем оперативного вмешательства включал лапаротомию по Пфанненштилю, тубэктомия, санацию и дренирование брюшной полости. Группа контроля состояла из 18 здоровых доноров-добровольцев в том же возрасте.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении не более чем за сутки до операции и через 14 дней после операции. При оценке гемограмм брались за основу физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в экспериментально-клинических исследованиях [8]. Забор вагинально-цервикального секрета производился путем санации физиологическим раствором влагалища и последующей аспирацией с перерасчетом концентрации.

Фенотип лимфоцитов в периферической крови определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD22 (В-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки), CD16 (NK-клетки), CD25 (рецептор к ИЛ-2), CD95 (индукторный фактор апоптоза) [6].

Содержание C_3 , C_4 -компонентов комплемента определяли в плазме крови и в вагинально-цервикальном секрете женщин методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, используя диагностический набор ООО НПЦ «Медицинская иммунология» (г. Москва). Количественная оценка в плазме крови и в вагинально-цервикальном секрете женщин уровней ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего

фактора (Г-КСФ), ИЛ-4 и ИЛ-10 проводилась с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Фагоцитарную активность нейтрофилов крови и осадка в вагинально-цервикальном секрете женщин оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ), кроме этого, определяли кислородзависимую активность нейтрофилов по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) и вычисляли функциональный резерв нейтрофилов (ФРН) [1, 7, 10].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХСО при поступлении выявлено было снижение относительного и абсолютного содержания Т-хелперов, NK-клеток, клеток-маркеров ранней активации и повышение представительности клеток-индукторов апоптоза, снижалось абсолютное содержание В-лимфоцитов. В плазме крови у таких больных наблюдалось повышение концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, C_3 и C_4 -компонентов системы комплемента и уменьшение концентрации ИЛ-4. В вагинально-цервикальном секрете до лечения наблюдалось повышение концентрации как про- (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 и Г-КСФ), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и C_4 -компонента системы комплемента (рис. 1).

В периферической крови у больных ХСО выявлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, что проявлялось снижением ФИ и ФЧ, и повышением их кислородзависимой активности. При этом в вагинально-цервикальном секрете у тех же пациенток имело место повышение ФИ и ИАФ и повышение показателя НСТ-сп. (табл. 1)

Традиционная фармакотерапия, проводимая в послеоперационном периоде, позволила

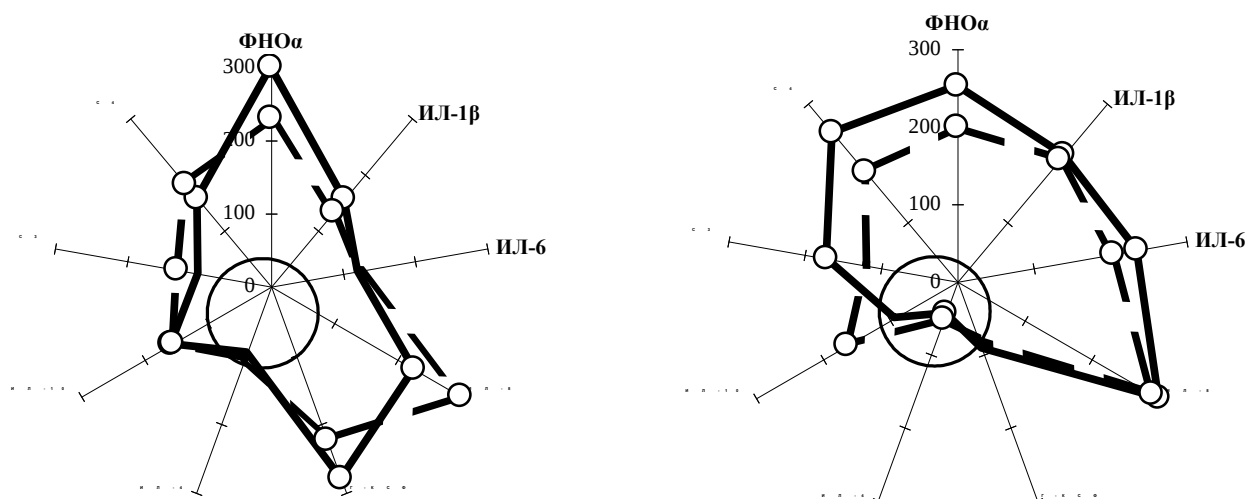


Рис. 1. Концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента в плазме крови и вагинально-цервикальном секрете женщин больных ХСО до и после традиционного лечения.

Условные обозначения: А – показатели в плазме крови; Б – показатели в вагинально-цервикальном секрете.

1 – радиусом окружности отмечены показатели у здоровых доноров (1 группа);

2 – ————— – показатели у больных ХСО до лечения (2 группа);

3 – - - - - – показатели у больных ХСО после традиционной фармакотерапии (3 группа);

4 – ○ – $p < 0,05$ между показателями 2 и 3 групп по отношению к 1 группе;

5 – □ – $p < 0,05$ между показателями 3 группы по отношению к 2 группе.

Таблица 1

Влияние лечения с использованием рефортана на показатели фагоцитарной и кислородзависимой активности нейтрофилов в крови и в вагинально-цервикальном секрете женщин, больных ХСО ($M \pm m$)

Показатели		1	2	3	4
		Здоровые	Больные		
			До лечения	После традиционного лечения	Традиционное лечение + рефортан
<i>В сыворотке крови</i>					
Фагоцитарная активность нейтрофилов	ФИ	69,5±4,2	40,2±2,0 ^{*1}	55,6±3,7 ^{*1,2}	71,2±7,7 ^{*2,3}
	ФЧ	6,3±0,3	4,7±0,3 ^{*1}	4,8±0,2 ^{*1}	5,8±0,4 ^{*2,3}
	ИАФ	4,4±0,5	1,9±0,09	4,7±0,2 ^{*1,2}	4,1±0,8 ^{*2,3}
Кислородзависимая активность нейтрофилов	НСТ-сп.	8,5±1,2	13,9±2,2 ^{*1}	12,5±1,8 ^{*1}	9,0±1,2 ^{*2,3}
	НСТ-стим.	22,4±2,2	47,2±5,2 ^{*1}	35,2±4,3 ^{*1,2}	25,8±2,9 ^{*2,3}
	ФРН	13,9±1,8	33,3±4,2 ^{*1}	22,7±3,1 ^{*1,2}	16,8±2,5 ^{*2}
<i>В вагинально-цервикальном секрете</i>					
Фагоцитарная активность нейтрофилов	ФИ	25,3±3,3	36,2±1,8 ^{*1}	40,7±2,9 ^{*1}	31,1±2,7 ^{*2,3}
	ФЧ	3,7±0,2	3,6±0,2	3,8±0,1	3,7±0,1
	ИАФ	0,9±0,02	1,3±0,03 ^{*1}	1,5±0,04 ^{*1,2}	1,2±0,04 ^{*1-3}
Кислородзависимая активность нейтрофилов	НСТ-сп.	11,8±1,2	20,5±2,7 ^{*1}	23,9±2,1 ^{*1}	16,2±1,1 ^{*1-3}
	НСТ-стим.	27,6±3,3	30,2±2,2	33,8±2,9 ^{*1}	26,5±2,3 ^{*3}
	ФРН	15,8±1,5	9,7±1,3 ^{*1}	9,9±1,0 ^{*1}	10,3±1,4 ^{*1}

нормализовать в крови концентрацию C_3 -компонента системы комплемента, уменьшить, но не до уровня здоровых доноров, концентрацию ФНО α и C_4 -компонента, при этом повысить концентрацию ИЛ-10, снизить в вагинально-цервикальном секрете концентрацию ФНО α и ИЛ-8 и скорректировать ФИ и показатель НСТ-стим. в периферической крови (рис. 1, табл. 1).

Рефортан дополнительно к традиционной терапии нормализует количество Т-хелперов (CD4-лимфоцитов), NK-клеток (CD16), клеток-маркеров ранней активации (CD25) и клеток-индукторов апоптоза (CD95), повышает количество цитотоксических Т-клеток (CD8). Дополнительное включение рефортана в традиционную фармакотерапию ХСО снижает почти до уровня нормы концентрацию провоспалительных цитокинов: ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, несколько повышая концентрацию ИЛ-4 и снижая концентрацию C_4 -компонента системы комплемента (рис. 2).

В вагинально-цервикальном секрете использование рефортана позволило нормали-

зовать концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 и противовоспалительного – ИЛ-10, снизить, но не до уровня здоровых доноров, концентрацию ФНО α и Г-КСФ. Кроме этого, рефортан снижает и нормализует в вагинально-цервикальном секрете концентрацию изучаемых компонентов системы комплемента (табл. 2).

Оценивая влияние включения рефортана в комплексную фармакотерапию пациенток с обострением ХСО по сравнению с традиционным лечением установлено, что рефортан стимулирует клеточное звено иммунитета и фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови, супрессирует провоспалительное звено цитокинового статуса и систему комплемента, кислородзависимую активность нейтрофилов на системном и локальном уровнях, что обеспечивает выраженные иммуномодулирующие эффекты рефортана в условиях данной нозологии.

При помощи формулы А.М. Земскова [2] для каждого из лабораторных показателей

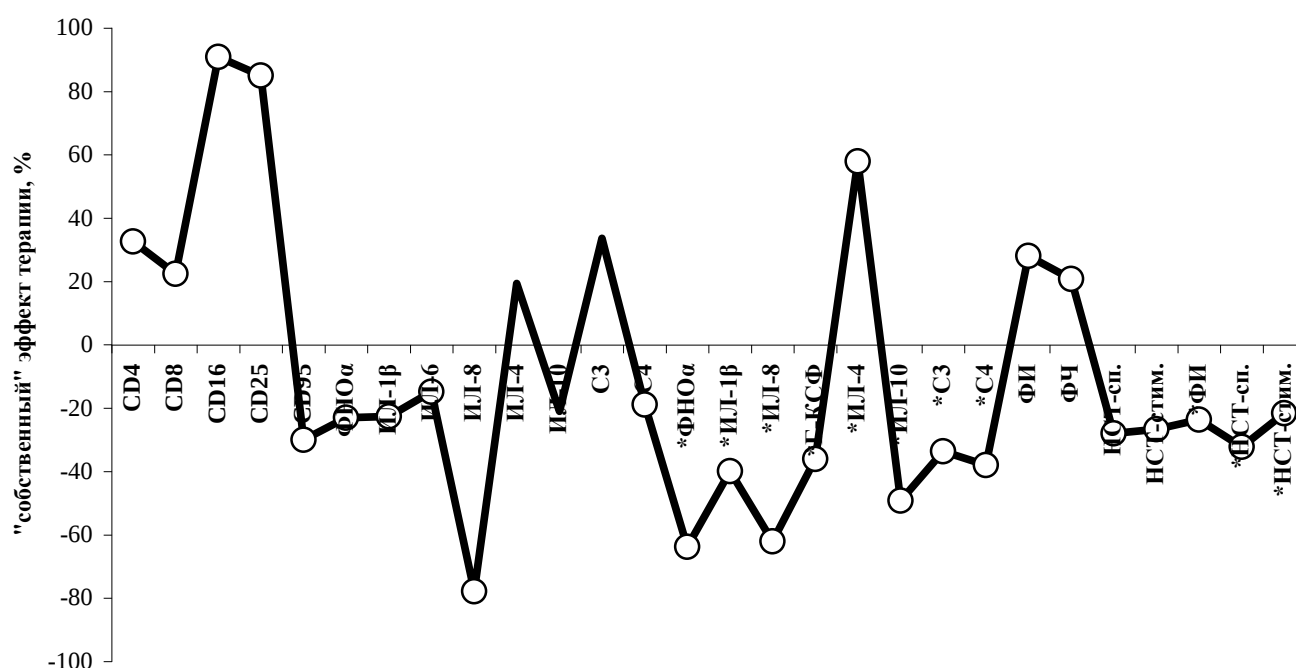


Рис. 2. Сравнительная эффективность рефортана в сочетании с традиционной фармакотерапией по отношению к базовой терапии.

Условные обозначения: 1 – прямой линией отмечены показатели у больных ХСО после традиционной фармакотерапии (1 группа);
 2 – ———— – показатели у больных ХСО после проводимого иммунокорригирующего лечения (2 группа);
 3 – ○ – $p < 0,05$ между показателями 2 группы по отношению к 1 группе;
 4 – * – показатели в вагинально-цервикальном секрете.

Таблица 2

Распределение действия дифференцированного лечения хронического сальпингоофорита на сгруппированные показатели по динамике от исходного уровня и от уровня нормы

Тесты	Динамика от исходного уровня (%)		Динамика от нормы после лечения (%)	
	Традиционное лечение	Традиционное лечение + рефортан	Традиционное лечение	Традиционное лечение + рефортан
Клеточное звено	0,0	8,9	8,9	2,2
ФМА нейтрофилов	4,4	13,3	17,8	2,2
Цитокиновое звено	8,9	26,7	24,4	20,0
Система комплемента	6,7	4,4	6,7	4,4
ВСЕГО:	20,0	53,3	57,9	28,9

в обеих группах больных были вычислены степени иммунных расстройств (СИР), затем выстроен рейтинговый алгоритм и установлена формула иммунных расстройств (ФРИС).

После традиционной фармакотерапии у пациенток с ХСО показателей со 2-3 СИР 18, при этом 9 имеют 2 СИР и 9 – 3 СИР. ФРИС состоит из ИЛ-8₃⁺ на системном уровне и ФНО α ₃⁺ и ИЛ-8₃⁺ на локальном уровне. Использование рефортана уменьшает количество показателей, требующих дополнительной медикаментозной коррекции до 8 (5 показателей со 2 СИР, а 3 – с 3 СИР). ФРИС в данном случае включает ИЛ-8₃⁺, СЗ₃⁺ и ИЛ-6₃⁺ на системном уровне.

Нами проводилось сравнение дифференцированного лечения хронического сальпингоофорита на сгруппированные иммунологические показатели по динамике от исходного уровня и по динамике от нормы после лечения.

Если традиционная фармакотерапия изменяет лишь 20,0% из изученных показателей, то включение рефортана в комплексную фармакотерапию больных хроническим сальпингоофритом изменяет от исходного уровня 53,3% изучаемых иммунных показателей (табл. 2).

При этом после использования традиционной фармакотерапии остается 57,9% пока-

зателей иммунного статуса, отличных от уровня нормы, а после использования дополнительно рефортана таких показателей остается 28,9% (табл. 2).

Таким образом, у больных ХСО, осложненным пиосальпинксом, пельвиоперитонитом, имеют место выраженные нарушения иммунного статуса, проявляющиеся дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов в пользу первых. Все это активирует систему комплемента, являющуюся важным фактором в прогрессировании альтеративных процессов в органах малого таза. Местная и системная воспалительная реакция снижает фагоцитарную активность нейтрофилов, кислородзависимая активность которых компенсаторно повышается, это приводит к еще большему выделению активных форм кислорода в очаге поражения, что и замыкает порочный круг патогенеза воспалительной реакции органов малого таза при хроническом сальпингоофрите.

Оперативное лечение осложнений хронического сальпингоофорита и последующая традиционная фармакотерапия не позволяет в полной мере компенсировать развивающиеся иммунологические нарушения. Разработка эффективных способов и методов коррекции нарушений иммунного статуса позволила бы разорвать этот «порочный круг» и снизить вероятность послеоперационных осложне-