

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛОНГИДАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО САЛЬПИНГООФОРИТА

© * Юдина Е.А., Конопля А.А., Лазарев А.И., Гаврилюк В.П., ** Цуркина М.А., ** Кобелева Ю.И.

Кафедра акушерства и гинекологии

Курского государственного медицинского университета, Курск;

* Тульский областной родильный дом, Тула;

** Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород

E-mail: wvas@mail.ru

В работе изучено состояние цитокинового статуса, системы комплемента и функционально-метаболической активности нейтрофилов в вагинально-цервикальном секрете у больных хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения и установлены иммунокорригирующие эффекты применения полиоксидония (6 мг внутримышечно через 48 часов № 7) и лонгидазы (3 000 МЕ внутримышечно через 48 часов № 5) у данной категории больных. Оба препарата оказывают преимущественно корригирующее влияние на цитокиновый про- и противовоспалительный статус, корригирующее и нормализующее влияние на функционально-метаболический статус нейтрофилов вагинально-цервикального секрета и активность системы комплемента, более выраженное при использовании лонгидазы.

Ключевые слова: хронический сальпингоофорит, полиоксидоний, лонгидаза, иммунофармакология.

THE USE OF LONGIDASA IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC SALPINGITIS

Yudina E.A., Konoplya A.A., Lazarev A.I., Gavrilyuk V.P., Tsurkina M.A., Kobeleva Yu.I.

Department of Obstetrics and Gynecology of the Kursk State Medical University, Kursk;

Tula Regional Maternity Hospital, Tula;

Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod

The work aims at studying cytokine status, complement system and functional-metabolic activity of neutrophils in the vaginal-cervical secret in patients with chronic salpingitis. The immunocorrective effects of using Polyoxynony and Longidasa in the pathology given have been also determined. Longidasa corrects the disturbances of cytokine status, complement system and functional-metabolic activity of neutrophils in the vaginal-cervical secret in patients with chronic salpingitis more effectively.

Key words: chronic salpingitis, Polyoxynony, Longidasa, immunopharmacology.

По данным ряда авторов, в России инфекционно-воспалительные заболевания женской половой сферы встречаются у 60–70% амбулаторных и 30% стационарных гинекологических больных, при этом львиную долю составляют острые и хронические сальпингоофориты [1, 14].

Исследования последних лет показали, что изменения местного иммунитета, а точнее состояние вторичного иммунодефицита на локальном уровне, возникающее на фоне основного патологического процесса, являются следствием иммунного воспаления, нарушения мембраны клеток-мишеней вследствие перекисного окисления липидов и причиной иммунологически обусловленных форм бесплодия в 80–82% случаев [5], что в

настоящее время все чаще корригируется хирургическими методами лечения [11].

Однако, по данным литературы, частота возникновения послеоперационных спаек колеблется от 55 до 100%, что, по-видимому, связано с различными подходами к оценке этого процесса, тяжестью ранее перенесенных оперативных вмешательств и технической оснащенностью, оперативной техникой хирурга, а также множеством других факторов, которые влияют на частоту образования и выраженность послеоперационных спаек. Восстановление репродуктивной функции женщины после адгезиолизиса при средней и тяжелой степени спаечного процесса в малом тазу, по данным различных авторов, колеблется от 15 до 35% [5].

С учетом этого становится очевидным, что применение только традиционной терапии не всегда приводит к полному выздоровлению, поэтому для успешной терапии больных с хроническими воспалительными заболеваниями необходимо комплексное этиопатогенетическое лечение, включающее, в первую очередь, адекватную иммунореабилитацию и профилактику спайкообразования [10].

В этом отношении перспективным может оказаться препарат, обладающий как иммуномодулирующей, так и ферментативной активностью – лонгидаза, являющийся производным полиоксидония в комплексе с гиалуронидазой.

Лонгидаза является лекарственным средством с более широким спектром фармакологического действия, т.к. обладает системной энзимной (гиалуронидазной) активностью, иммуномодулирующими, антиоксидантными и умеренными противовоспалительными свойствами. При этом широта фармакологических свойств обусловлена химическим соединением фермента с полиоксидонием, обладающим собственной фармакологической активностью, она также усиливает устойчивость фермента к разрушающему действию ингибиторов [12].

Таким образом, целью исследования явилось изучение иммуномодулирующей эффективности использования лонгидазы в коррекции нарушений иммунного статуса у больных хроническим сальпингоофоритом на локальном уровне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под постоянным наблюдением на базе ГУЗ "Тульский областной родильный дом" и Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа находились 55 пациенток с хроническим сальпингоофоритом (ХСО) стадии обострения, получавших традиционную фармакотерапию (цефазолин по 1,0 внутримышечно 3 раза в день № 21; гентамицин по 80 мг внутримышечно 3 раза в день № 21; нистатин по 1 табл. внутрь 4 раза в день № 28; трихопол по 1 табл. внутрь 3 раза в день № 15; индометацин по 1 свечке rectum однократно № 10 и местно клотримазол по 1 табл. per vagina вечером однократно № 10). При этом 18 больных дополнительно получали лонгидазу (3 000 МЕ внутримышечно через 48 часов № 5), а в качестве группы сравнения 17 пациенткам назначался дополнительно к традиционной фармакотерапии полиоксидоний (6 мг внутримышечно через 48 часов № 7). Группа контроля состояла из 17 здоровых доноров-добровольцев того же возраста.

Лабораторные методы исследования вагинально-цервикального секрета проводились по общепринятым методикам на первые и 14-е сутки нахождения в стационаре. Забор вагинально-цервикального секрета производился путем санации физиологическим раствором влагалища с последующей аспирацией и перерасчетом концентрации. При оценке результатов за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях [8].

Содержание C_3 , C_3a , C_4 , C_5 , C_5a , C_1 -ингибитора-компонентов комплемента (C_1 -инг.), фактора Н и иммуноглобулинов классов М, G, А и секреторного иммуноглобулина А определяли в вагинально-цервикальном секрете методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, используя диагностический набор ООО НПЦ "Медицинская иммунология" (г. Москва). Количественная оценка уровней ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона α и γ , рецепторного антагониста ИЛ-1 (Ra-1) проводилась с помощью тест-систем (ООО "Цитокин", г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов в вагинально-цервикальном секрете оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного зимозаном (НСТ-ст.) [2, 7, 13].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, χ^2 , Фридмана и непараметрический вариант критерия

терия Ньюмена-Кейлса [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХСО в первые сутки выявлено снижение в вагинально-цервикальном секрете концентрации IgM и sIgA и повышение концентрации иммуноглобулинов классов G и A, супрессия функционально-метаболической активности нейтрофилов, что проявляется снижением значений показателей как активности и интенсивности фагоцитоза (ФИ и ФЧ), так и активности их кислородзависимых систем (НСТ-сп. и НСТ-ст.) (рис. 1). Кроме этого, при поступлении у больных ХСО выявлены нарушения цитокинового звена иммунитета, проявляющиеся повышением концентрации в вагинально-цервикальном секрете концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ, ИНФ α и ИНФ γ) и снижение концен-

трации цитокинов, обладающих противоположным эффектом (ИЛ-4, ИЛ-10, Ра-1), и активацией системы комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути, что проявляется повышением концентрации всех изучаемых компонентов: С₃, С_{3а}, С₄, С₅, С_{5а}, С₁-инг., фактора Н (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствует о дисрегуляции иммунного гомеостаза на местном уровне, т.к. повышение провоспалительного звена иммунитета, в частности концентрации Г-КСФ и интерлейкина 8, являющегося хемотаксическим факторов для фагоцитов, сопровождается супрессией функционально-метаболической активности нейтрофилов, что, вероятно, обусловлено истощением хроническим воспалительным процессом в малом тазу компенсаторных механизмов неспецифической системы защиты организма.

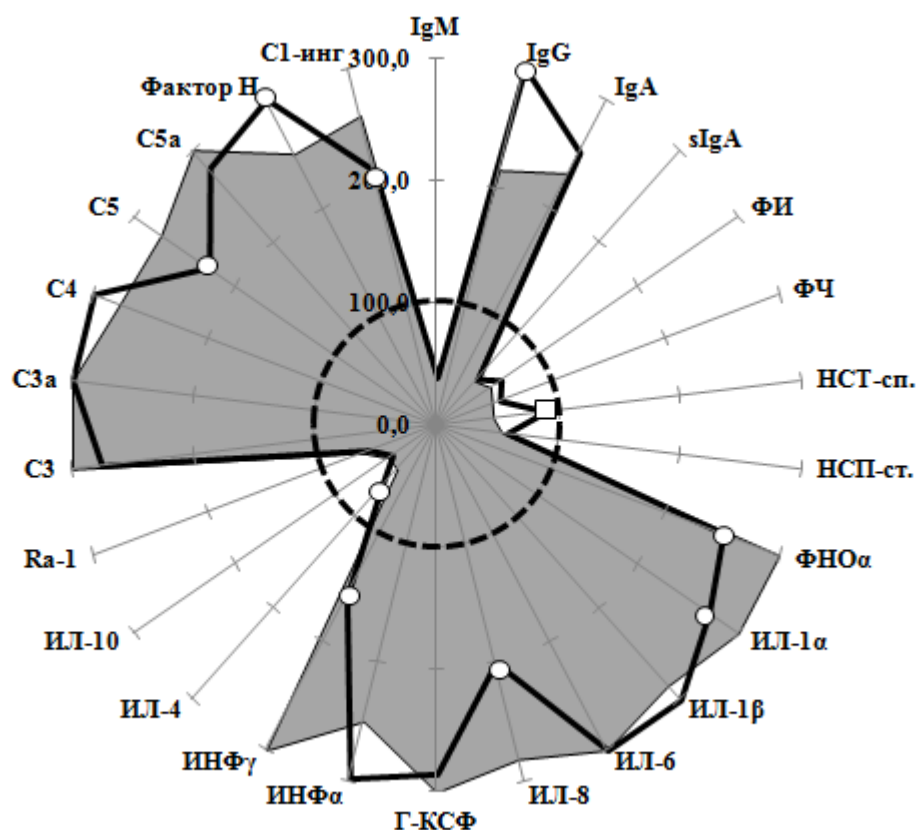


Рис. 1. Состояние нарушенных параметров иммунного статуса в вагинально-цервикальном секрете у больных ХСО до и после традиционной фармакотерапии.

Примечание. 1 – радиус окружности – значение показателей у здоровых доноров (1 группа); 2 – заштрихованное поле – значения показателей у больных ХСО до лечения (2 группа); 3 – сплошная линия – значения показателей у

больных ХСО после традиционной фармакотерапии (3 группа); 4 – $\circ$ – $p < 0,05$ по отношению ко 2 группе; 5 – $\square$ – $p > 0,05$ по отношению к 1 группе.

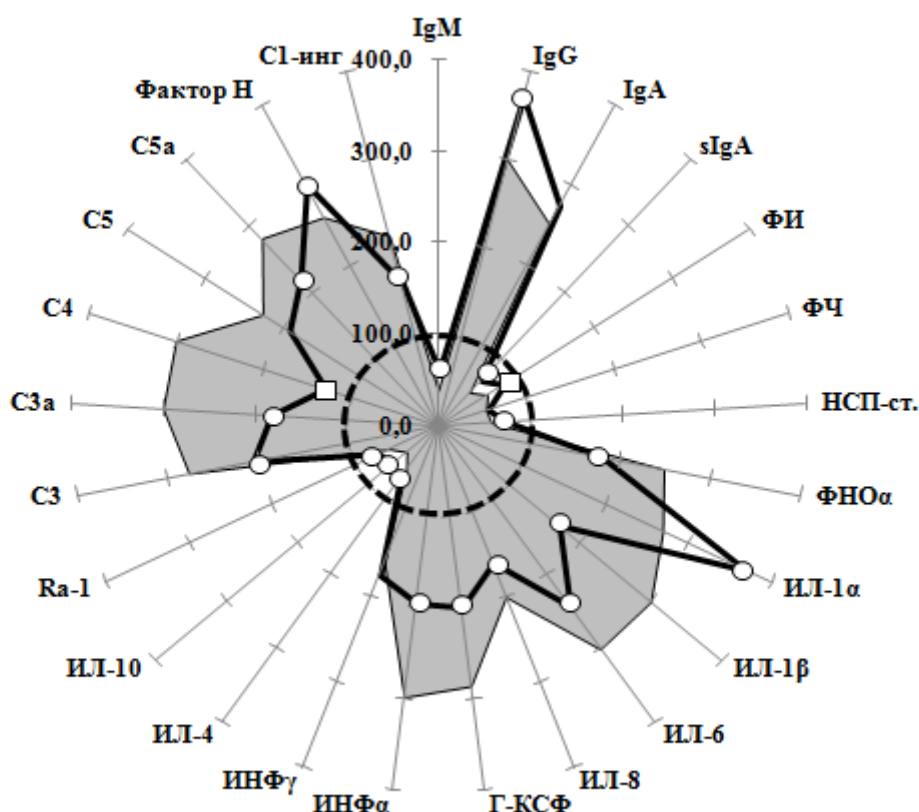


Рис. 2. Динамика нарушенных параметров иммунного статуса в вагинально-цервикальном секрете у больных ХСО после традиционной фармакотерапии, дополненной использованием полиоксидония.

Примечание. 1 – радиус окружности – значения показателей у здоровых доноров (1 группа); 2 – заштрихованное поле – значения показателей у больных ХСО после традиционной фармакотерапии (2 группа); 3 – сплошная линия – значения показателей у больных ХСО после традиционной фармакотерапии, дополненной использованием полиоксидония (3 группа); 4 – $\circ$ – $p < 0,05$ по отношению ко 2 группе; 5 – $\square$ – $p > 0,05$ по отношению к 1 группе.

Традиционная фармакотерапия к 14 суткам нормализовала НСТ-сп. и снизила концентрацию в вагинально-цервикальном секрете, но не до уровня нормы, концентрацию ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИНФ γ , С₅ и С₁-инг. и повысила концентрации фактора Н и ИЛ-4 (рис. 1). Это свидетельствует о недостаточной иммунокорригирующей эффективности использования традиционного лечения в коррекции нарушенных параметров иммунного статуса на локальном уровне.

Так, применение полиоксидония дополнительно к традиционной терапии нормализует ФИ, концентрацию С₄-компонента системы комплемента, снижает концентрацию ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ, ИНФ α , С₃, С_{3а}, С_{5а}, но не до уровня нормы, и повы-

шает концентрацию всех изучаемых противовоспалительных цитокинов, фактора Н, IgG и sIgA (рис. 2).

Использование лонгидазы в комплексной фармакотерапии ХСО в стадии обострения позволило к выписке дополнительно нормализовать ФИ, концентрацию ИНФ γ , С₄ и С_{5а}-компонентов системы комплемента и существенно снизить концентрацию провоспалительных цитокинов и компонентов системы комплемента, повысить практически до контрольных значений концентрацию противовоспалительных цитокинов (рис. 3).

Таким образом, включение полиоксидония или лонгидазы в комплексную фармакотерапию больных ХСО в стадии обострения по сравнению с традиционным лечением ока-

зывает преимущественно корригирующее влияние на цитокиновый про- и противовоспалительный статус, корригирующее и нормализующее влияние на функционально-метаболический статус нейтрофилов вагинально-цервикального секрета и активность системы комплемента, более выраженное при использовании лонгидазы.

Затем для каждого из лабораторных показателей во всех группах больных вычислены степени иммунных расстройств (СИР), затем выстроен рейтинговый алгоритм иммунных расстройств [3].

Если до лечения у пациенток с ХСО показателей со 2–3 СИР было 26 (17 показателей с 3 СИР и 9 с 2 СИР), то после традиционной фармакотерапии количество показателей со 2–3 СИР уменьшилось до 24 (16 имеют

3 СИР, и 8 – 2 СИР). Использование полиоксидония уменьшает количество показателей, требующих дополнительной медикаментозной коррекции до 16 (4 показателя со 2 СИР, а 12 – с 3 СИР), тогда как применение лонгидазы снижает количество показателей с 2–3 СИР до 13 (3 показателя со 2 СИР и 10 показателей с 3 СИР) (табл. 1).

При оценке собственных корригирующих эффектов в отношении иммуно-лабораторных показателей установлено, что более эффективной была схема, включающая лонгидазу, так как сумма баллов коррекции по изучаемым показателям иммунного статуса для этой схемы терапии составила 780, тогда как для полиоксидония данный показатель оказался меньшим – 510 (табл. 1).

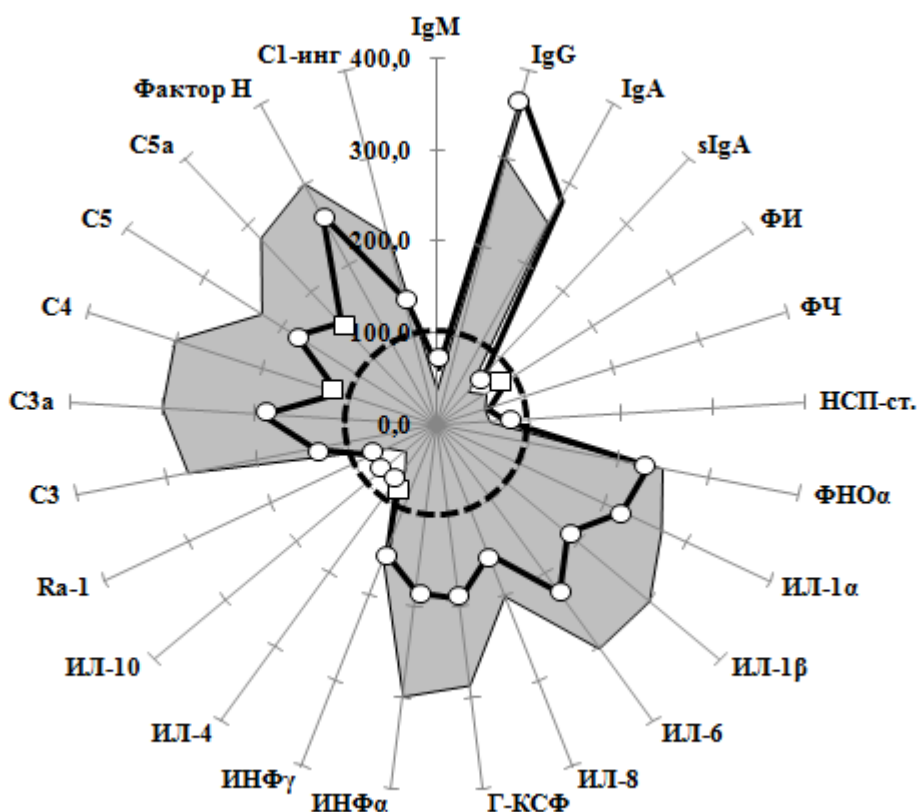


Рис. 3. Динамика нарушенных параметров иммунного статуса в вагинально-цервикальном секрете у больных ХСО после традиционной фармакотерапии, дополненной использованием лонгидазы.

Примечание. 1 – радиус окружности – значение показателей у здоровых доноров (1 группа); 2 – заштрихованное поле – значения показателей у больных ХСО после традиционной фармакотерапии (2 группа); 3 – сплошная линия – значения показателей у больных ХСО после традиционной фармакотерапии, дополненной использованием лонгидазы (3 группа); 4 – $\circ$ – $p < 0,05$ по отношению ко 2 группе; 5 – $\square$ – $p > 0,05$ по отношению к 1 группе.

Таблица 1

Рейтинговый алгоритм иммунных нарушений на местном уровне и степень иммунокоррекции на фоне проводимого лечения у больных ХСО

Проводимое лечение	Рейтинговый алгоритм иммунных нарушений				Показатель коррекции
	I СИР	II СИР	III СИР	Σ	
До лечения	–	9	17	26	–
ТЛ	1	8	16	25	–
ТЛ + лонгидаза	8	3	10	21	780
ТЛ + полиоксидоний	7	4	12	23	510

Таблица 2

Клиническая эффективность использования полиоксидония и лонгидазы у больных ХСО (% больных)

Группы больных	Рецидивы обострений (> 1 в $\frac{1}{2}$ года)	Повышение лейкоцитов в мазках	Повышение базальной температуры во время менструации	Болевой синдром	Альгодисменорея	Секреторная дисфункция (бели)
ТЛ	30,0	30,0	38,0	38,0	15,0	38,0
ТЛ + полиоксидоний	7,0 ^{*1}	13,0 ^{*1}	24,0	13,0 ^{*1}	13,0	24,0
ТЛ + лонгидаза	- ^{*1-3}	15,0	15,0 ^{*1,4}	8,0 ^{*1}	8,0 ^{*1}	8,0 ^{*1-4}

Положительная динамика изучаемых иммунных показателей на локальном уровне совпала с клиническим эффектом различных методов лечения. Так, после использования традиционной фармакотерапии у 38,0% больных ХСО при поступлении сохраняется болевой синдром, у 15% – альгодисменорея, у 38% – повышение базальной температуры во время месячных, у 30,0% имеется повышение лейкоцитов в мазках, а у 38% – секреторная дисфункция (табл. 2).

После применения полиоксидония происходит снижение клинической симптоматики, тогда как максимальное снижение клинических проявлений наблюдается после применения дополнительно лонгидазы, после назначения которой отсутствовали рецидивы заболеваний, лишь у 8% больных продолжал наблюдаться болевой синдром, бели и альго-

дисменорея, у 15% – повышение лейкоцитов в мазках и повышение базальной температуры (табл. 2).

Современное течение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин характеризуется тенденцией к генерализации и хронизации, способствуя вовлечению в патологический процесс иммунной, эндокринной систем и появлению как локальной, так и общесоматической симптоматики. При неосложненном остром воспалении пораженная ткань достаточно быстро возвращается к нормальному функционированию вследствие разжижения и удаления экссудата и клеточного детрита макрофагами и лимфатической системой. Если же при остром воспалении резко выражен некроз ткани, то восстановление ее происходит путем регенерации или замещения соединительной тканью с форми-

рованием рубцовых изменений и спаечного процесса [9]. Когда повреждающий агент не нейтрализуется при остром воспалительном ответе, развивается иммунный ответ, приводящий к развитию хронического иммунного воспаления, проявляющегося, как было установлено в наших и ряда других исследований, дисрегуляцией системы комплемента, цитокинового звена и функциональной активности нейтрофилов в вагинально-цервикальном секрете.

В работах ряда авторов выявлено, что изменение показателей цитокинового статуса у больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов брюшной полости являются прогностически значимыми [4]. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1, противовоспалительного цитокина ИЛ-4, хемокина ИЛ-8, фибронектина в сыворотке крови и в вагинально-цервикальном секрете представляют собой достоверные критерии в прогнозировании осложнений еще до возникновения их клинических проявлений, особенностей клинического течения заболевания, а также вероятности развития рецидива. Исследование этих показателей дает возможность выбора рациональной патогенетически обоснованной терапии, в данном случае – системной энзимотерапии. Представленные данные отражают выраженный положительный клинический эффект лонгидазы. Применение препаратов системной энзимотерапии способствует нормализации иммунного статуса за счет уменьшения выработки провоспалительных цитокинов, а также за счет повышения уровня ИЛ-4, что, в свою очередь, ведет к нормализации межклеточных взаимоотношений иммунной системы, клеток эндотелия, фибробластов.

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать применение в комплексной фармакотерапии обострения ХСО лонгидазы с целью снижения выраженности иммунных сдвигов на локальном уровне и более эффективного купирования клинических проявлений, что, вероятно, обусловлено гиалуронидазой, стимулирующей иммуномодулирующие эффекты полиоксидония, входящего в его состав, и собственной ферментативной активностью в отношении спаек в малом тазу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быковская О.В. Иммуномодулирующая терапия при хронических цервицитах, обусловленных уреа- и микоплазменной инфекцией // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 27–30.
2. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. – Казань, 1979. – 15 с.
3. Земсков А.М., Земсков В.М., Полякова С.Д. Методы оценки эффективности иммунокоррекции // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1997. – № 1. – С. 52.
4. Каганова М.А., Линева О.И., Шатунова Е.П. Патологоиммунологические аспекты развития хронического сальпингоофорита и пути их коррекции // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 18. – С. 1301–1304.
5. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы // Проблемы репродукции. – 1999. – № 2. – С. 3–5.
6. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.
7. Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
8. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
9. Репина М.А., Кнорринг Г.Ю. Системная энзимотерапия. – СПб., 2002. – 112 с.
10. Савельева Г.М. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии. – М.: МИА, 2006. – С. 487–501.
11. Уткин Е.В. Иммунореабилитация после перенесенного острого сальпингоофорита // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 1. – С. 86.
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 1. – С. 9–16.
13. Щербаков В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.
14. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов // Гинекология. – 2006. – Т. 08, № 4. – С. 13–19.