

ГИНЕКОЛОГИЯ

Консервативная терапия

Энукидзе Г.Г.

Эндотоксиновая агрессия и ее коррекция при хронических воспалительных гинекологических заболеваниях

МГМСУ

Хронические неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза (ХНВЗОМТ) являются одной из наиболее актуальных проблем практической гинекологии в силу широкой распространенности и склонности к рецидивированию [В.В. Подольский, В.Л. Дронова, 2001]. Наиболее часто ХНВЗОМТ встречаются в молодом (16–20 лет) и репродуктивном (20–40 лет) возрасте [В.И. Краснополянский и соавт., 2001, 2004]. Частота таких заболеваний среди общей популяции женщин детородного возраста увеличилась в последние годы на 13–25%, а по отдельным сообщениям, в 3 раза. В России воспалительные заболевания составляют в структуре гинекологической заболеваемости от 28 до 34% и не имеют тенденцию к снижению [В.И. Краснополянский, О.Ф. Серова, В.А. Туманова и соавт., 2004].

Авторы указывают на склонность воспалительных процессов гениталий к затяжному течению, а также к росту удельного веса (до 35%) случаев заболевания без выраженных клинических проявлений. Хотя острые воспалительные заболевания внутренних половых органов, обусловленные эндогенной микрофлорой, наблюдается реже, чем патологические процессы, вызванные экзогенными микроорганизмами, однако они чаще протекают в тяжелой форме и нередко приобретают хронический характер [Н.И. Тихомирова и соавт., 2004].

Несмотря на определенные достижения современной медицины, заболеваемость ХНВЗОМТ не только не снижается, но и продолжает расти [А.В. Михайлова, Т.А. Гасанова, 2000; А.Л. Тихомиров, 2000].

В последнее время исследователи отмечают увеличение процента стертых и первично хронических форм заболевания женских половых органов [В.В. Подольский, В.Л. Дронова, 2001]. Воспалительные заболевания ведут к нарушению овариаль-

но-менструального цикла, бесплодию (40%), повышению частоты невынашивания беременности (45%) и эктопической беременности (3%) [В.И. Краснополянский, О.Ф. Серова и соавт., 2004], являются этиологическим фактором ante – и интранатального инфицирования плода [А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, 2003; В.А. Таболин и соавт., 2003]. Нередко развитие воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин происходит на фоне изменения состава микрофлоры влагалища и цервикального канала, являясь следствием дисбаланса защитных сил организма и патогенного потенциала бактерий, отражением крайней степени дисбиоза [В.Н. Серов и соавт., 2000; И.С. Сидорова и соавт., 2002]. Развитие и исход заболеваний микробной этиологии зависят от персистентных свойств возбудителя, направленных на инактивацию факторов естественно резистентности организма человека (лизоцим, комплемент, др.) [Е.Б. Рудакова, С.И. Семенченко и соавт., 2004].

Общей закономерностью развития острых воспалительных заболеваний придатков матки является то, что причиной их чаще всего служат не отдельные патогенные бактерии, а сложные микробные сообщества, нередко состоящие из представителей аэробной и анаэробной микрофлоры [Е.П. Шатунова, 2002]. Приведенные материалы свидетельствуют о том, что многие воспалительные заболевания внутренних половых органов полиэтиологичны. При этом состав ассоциации патогенных микробов может варьировать в широких пределах [А.Н. Стрижаков, Н.М. Подзолкова, 1996; А.У. Хамадянова, 2004]. Клиническое течение хронических воспалительных процессов может быть разделено, как минимум, на два патогенетически родственных варианта [В.В. Шаверский, А.Я. Сенчук, 2000]. Для одного характерен вялотеку-

щий процесс, протекающий с той или иной степенью интенсивности, для другого – циклическая смена обострения ремиссией [Т.Х. Хуссейн, 2001]. В научной литературе имеются сообщения о возможном участии кишечного эндотоксина (ЭТ) в патогенезе акушерско-гинекологической патологии [Н.И. Ахмина, 2000; С.И. Лазарева, 2003; В.А. Таболин и соавт., 2003]. Разработанная М.Ю. Яковлевым [2001, 2003, 2005] эндотоксиновая теория физиологии и патологии человека, доступные методы определения концентрации ЭТ в сыворотке крови [Патент РФ 2169367] и интегральной оценки активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) [Патенты РФ 2011993, 2088936] позволили внедрить эти достижения в научную и клиническую практику. Установлено, что у практически здоровых людей в возрастной группе от 20 до 40 лет эпизоды присутствия бактериальных липополисахаридов (ЛПС) в плазме крови обнаруживаются у 31,25% волонтеров, что отражает транзитный характер поступления кишечного ЭТ в общий кровоток [М.Яковлев, 2000]. В исследованиях И.А. Аниховской [2001] было установлено, что при выздоровлении пациентов с самой различной патологией имеет место положительная динамика или нормализация интегральных показателей АЭИ. Поэтому мы сочли возможным провести исследование эндотоксин – антиэндотоксиновой системы у гинекологических больных ХНВЗОМТ, по этим объективным данным попытаться оценить эффективность различных методик консервативного лечения, как общепринятого, так и дополненного «антиэндотоксиновой составляющей», и на основании сопоставления клинических и лабораторных данных определить предполагаемую нами роль эндотоксиновой агрессии (ЭА) в патогенезе изучаемой патологии.

Эндотоксиновая агрессия это патологический процесс, в основе которого лежит избыток ЛПС общем кровотоке и/или недостаточность аятиэндотоксинового иммунитета, имеющий различную клиническую манифестацию, который трансформируется в ту или иную нозологическую форму заболевания в зависимости от генетической и/или приобретенной предрасположенности [М.Ю.Яковлев, 2003]. До настоящего времени исследований эндотоксиновой агрессии в развитии и прогрессировании хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза не проводились. Это послужило мотивацией проведения собственных исследований по выявлению возможной взаимосвязи между показателями уровня ЛПС в плазме крови и интегральными показателями активности АЭИ, с одной стороны, и эффективностью лечения (в условиях амбулатории и дневного стационара) гинекологических больных с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями органов малого таза – с другой.

Цель работы – оптимизировать результаты лечения хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза на фоне эндотоксиновой агрессии.

Задачи исследования:

1. Определить концентрацию эндотоксина в сыворотке крови и интегральные показатели гуморального и гранулоцитарного звеньев антиэндотоксинового иммунитета у гинекологических больных хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями органов малого таза до лечения.
2. Изучить динамику изменения интегральных показателей концентрации липополисахарида в сыворотке крови и активности антиэндотоксинового иммунитета в результате традиционного лечения и антиэндотоксиновой терапии хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза.
3. Провести клиническую оценку эффективности лечения хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза, дополненного «антиэндотоксиновой составляющей».
4. Установить этиологические факторы развития эндотоксиновой агрессии при хронических неспецифических воспалительных заболеваниях органов малого таза.
5. Определить возможность использования скрининговых эндотоксин-тест-систем для оценки адекватности лечебного процесса в условиях амбулаторной практики у ги-

Таблица 1.

Основные заболевания у гинекологических больных с ХНВЗОМТ

| Нозологические формы заболевания | количество больных | |
|----------------------------------|--------------------|------|
| | абс. число | % |
| Хронические аднекситы | 55 | 68,8 |
| хронический эндометрит | 15 | 18,8 |
| хронический эндоцервицит | 10 | 12,5 |
| Всего | 80 | 100 |

некологических больных с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями органов малого таза репродуктивного возраста.

Характеристика больных и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось на амбулаторном лечении в клинике Института 80 больных в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $25,5 \pm 1,3$ лет) с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями органов малого таза (табл. 1).

Как видно из табл. 1, в наших исследованиях ведущей формой заболевания у гинекологических больных с ХНВЗОМТ явились воспалительные заболевания придатков матки у 55 (68,8%) пациенток. Среди 80 пациенток у 15 (18,8%) выявлено хроническое воспаление полости матки и у 10 (12,5%) – хроническое воспаление цервикального канала шейки матки.

Клиническая и лабораторная части исследования проводилась на базе клиники №2 Института общей и клинической патологии ЗАО «Клинико-диагностическое общество» г. Москва.

Общепринятые лабораторные методы исследования. Выполняли общие анализы крови и мочи, микроскопию мазков из уретры, цервикального каната и влагалища, окрашенных по методу Романовского-Гимзы и по Грамму, бактериальный посев из влагалища и ПЦР.

Специальные лабораторные методы исследования. Кроме общепринятых в гинекологии клинико-инструментальных и лабораторных методов обследования больных нами использованы специальные (авторские) методы исследования, при помощи которых определяли (дважды: до и после курса лечения, натощак) концентрацию ЭТ в сыворотке крови и интегральные показатели АЭИ. В работе использованы препараты фирмы «Sigma» (США). Содержание ЛПС определяли при помощи адаптированного к клиническим условиям ЛАЛ-теста (Патент РФ № 2169367), основанного на способности ЭТ вызывать коагуляцию гемо-

лимфы рачка *Limulus polyphemus*, в ЕУ/мл. Оценка гуморального звена АЭИ осуществлялась при помощи иммуноферментного метода «СОИС-ИФА», (Патент РФ № 2011993), который определяет уровень IgG-антител (АТ) к Re-гликолипиду (являющимся наиболее общими антигенными детерминантами ЭТ любого происхождения) и ЛПС *E.coli* 014 (к общему антигену энтеробактерий) (ОАЭ). Интегральные показатели гуморального звена АЭИ оценивали по титрам АТ в у.е.О.П. Гранулоцитарное звено АЭИ оценивали с помощью диагностической тест-системы «ЛПС-тест-ИФА» (Патент РФ № 2088936). В основе метода лежит способность гранулоцитов связывать ЭТ в естественных условиях общей гемодинамики (*in vivo*) и дополнительно (*in vitro*), которая осуществляется при помощи Fc-зависимого механизма, в % [В.Г.Лиходед и соавт. 1987]. Способность гранулоцитов дополнительно связывать ЛПС *in vitro* определяет наиболее важный показатель этого метода – резервы связывания ЭТ лейкоцитами.

Серологический метод верификации этиология ЭА. Этиология ЭА может быть представлена практически всем спектром грамотрицательных бактерий населяющих желудочно-кишечный тракт. В силу этого обстоятельства мы ограничили свой поиск несколькими, которые весьма часто являются причиной развития «энтеробактериальных инфекций», а именно: бактероидами, кишечной палочкой, клебсиеллой, протеем и синегнойной палочкой. Концентрация АТ к этим грамотрицательным бактериям определялась в ИФА, в мкг/мл.

Показатели физиологической нормы. Контрольные показатели нормы содержания ЛПС в сыворотке крови и активности АЭИ были получены нами ранее и характеризуются следующими параметрами: ЭТ в плазме крови определялся лишь в каждом третьем случае (в 33,82%) в концентрации от 0 до 1,0 ЕУ/мл, со средними показателями $0,19 \pm 0,03$ ЕУ/мл; активность гуморального АЭИ находится на весьма стабильном уровне и составляет для антигликолипид-

Таблица 2.

Сопутствующие заболевания у гинекологических больных с ХНВЗОМТ

| Нозологические формы заболеваний | количество больных | |
|----------------------------------|--------------------|---|
| | абс. число | % |

Сопутствующие «гинекологические» заболевания

| | | |
|--------------------------------|----|------|
| Спаечный процесс в малом тазу | 33 | 41,3 |
| Хронический кольпит | 18 | 22,5 |
| Нарушение менструального цикла | 15 | 18,8 |
| Вторичное бесплодие | 12 | 15 |
| Эктопия шейки матки | 6 | 7,5 |
| Первичное бесплодие | 3 | 3,7 |
| Миома матки | 3 | 3,7 |

Соматические заболевания

| | | |
|-------------------------|----|------|
| Хронический пиелонефрит | 12 | 15 |
| Дисбактериоз | 9 | 11,3 |
| Хронический цистит | 6 | 7,5 |
| Хронический холецистит | 6 | 7,5 |
| Хронический колит | 6 | 7,5 |

Вирусные, паразитарные и специфические заболевания и иммунодефицитные состояния

| | | |
|-------------------------|----|------|
| Уреаплазмоз | 18 | 22,5 |
| Гарднереллез | 10 | 12,5 |
| Микоплазмоз | 10 | 12,5 |
| Хронический уреаплазмоз | 3 | 3,7 |
| Хламидиоз | 3 | 3,7 |

ных АТ – 198,82±1,96 у.е.О.П., а для АТ к ОАЭ – 400,47±2,07 у.е.О.П. Гранулоцитарное звено АЭИ характеризуется менее стабильными показателями и составляют: 3,5±0,3% *in vivo*, 8,6±0,5% *in vivo+in vitro*, что определяет и резервы связывания ЭТ лейкоцитами, которые составляют 5,1± 0,3%.

Статистическая обработка данных. Достоверность различий между изучаемыми показателями проводили при помощи компьютерной программы MS Excel (Ver.5.0). После комплексного обследования больных с ХНВЗОМТ были выявлены следующие «гинекологические» и соматические заболевания (табл.№2).

Как видно из таблицы 2, среди сопутствующих «гинекологических» заболеваний у 33 (41,3%) пациенток с ХНВЗОМТ выявлен спаечный процесс в малом тазу.

В зависимости от проводимого лечения все пациенты с ХНВЗОМТ были разделены на 2 клинические группы. В 1 клиническую

группу были включены пациентки (n=22), которые получали стандартную, общепринятую, противовоспалительную терапию. Во 2 группу были включены пациентки (n=58), которым дополнительно к стандартной, общепринятой – была назначена «антиэндо-токсинавая терапия».

«Антиэндоксинавая терапия». Подбор препаратов и процедур определялся их способностью (известной, выявленной или предполагаемой нами) влиять на процессы поступления ЛПС в системный кровоток и его элиминации из общей гемодинамики, активировать АЭИ. В связи с этим нами использовались отечественные БАД – «Жидкий концентрат бифидумбактерий – 1000 доз», который за счет высокой конкурентоспособности за место на слизистой способен в 1,5 раза снижать концентрацию кишечного ЭТ в общей гемодинамике, но не влияет на активность АЭИ (И.А.Аниховская и соавт.2005) и энтеросорбент («Энтеросгель»), обладающий аналогичной активностью у новорожденных (С.И. Лазарева, 2002) и взрослых людей [И.А. Аниховская и соавт.,2005]. Для улучшения метаболических процессов, которые могут интенсифицировать фагоцитарную и выделительную функции печени и благоприятно сказываться на иммунной системе, использовали комплексную лазеротерапию: внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК) и местную инфракрасную магнитолазерную терапию. Целесообразность использования этих процедур определялось способностью низкоинтенсивного лазерного излучения оказывать иммуностимулирующее и противовоспалительное действие, улучшать тканевой метаболизм и усиливать репаративную активность клетки (М.Т. Александров, А.Р. Евстигнеев, В.И. Елисеенко и др. 2002 г.). Методика проведения комбинированной лазеротерапии. ВЛОК и местное (в проекции матки и придатков на переднюю брюшную стенку, и трансвагинально с использованием различных насадок). Инфракрасное магнитолазерное облучение осуществляли при помощи полупроводникового аппарата «Узор 2К» (производства ГП «Восход», г. Калуга). Курс ВЛОК состоял из 10 ежедневных процедур по 16 минут каждая с непрерывным лазерным излучением длиной волны 0,63 мкм (при интенсивности излучения 2,5 мВт на выходе из магистрального световода) в сочетании с местным магнитолазерным облучением длиной волны 0,89 мкм и импульсной мощностью 4–5 Вт (с частотой следования импульсов 80, 150, 1500 Гц) ежедневно до 15 минут: по 5–6 минут на область придатков и 4–5 минут на область мат-

ки с магнитными насадками (индукция 40–60 мТл). С 3-ей процедуры проводили дополнительное трансвагинальное воздействие импульсным инфракрасным лазером с помощью специальных гинекологических насадок в задний (по 4–5 минут) и боковые своды влагалища (по 5–6 минут) соответственно.

Результаты исследований

Результаты общих анализов крови и мочи у больных ХНВЗОМТ не выявили каких-либо существенных различий по сравнению с нормативными показателями, тогда как данные анализов мазков и ПЦР – диагностики показали наличие инфекции у 50 женщин (62,5%). Среди пациенток с наличием верифицированной инфекции микоплазма была обнаружена у 10-и женщин (12,5%), уреоплазма – у 18-ти (22,5%), гарднерелла – у 10-и (12,5%), хламидии – у 3-х (3,75%) женщин. После курса терапии проведены контрольные исследования при помощи ПЦР-диагностики, которые были отрицательными в обеих клинических группах. Отдаленные (от 3-х месяцев до 1,5 лет) результаты наблюдения за пациентами, представлены в таблице №3. Они свидетельствовали о том, что во второй группе больных эффективность проводимого лечения значительно превосходит таковую в первой, что позволяет считать избранное нами направление совершенствования лечебного процесса правильным. Оно позволило в 62% случаев достичь полной реституции, тогда как традиционная схема терапии успеха в этом направлении не принесла.

В первой группе у 5 женщин (в 22,7%) имел место рецидив заболевания, тогда как во второй группе этого не наблюдалось. В связи с этим нам представилось крайне интересным проанализировать, каким образом результаты лечения соотносятся с динамикой изменения показателей концентрации ЭТ и активности АЭИ.

Проведенное исследование позволило установить факт того, что в общем кровотоке больных ХНВЗОМТ ЛПС присутствовал во всех 80 наблюдениях (таблица 4).

У всех больных его концентрация значительно превышала верхнюю границу нормы со средними показателями 3,09±0,26 ЕУ/мл во второй группе и 2,51±0,15 ЕУ/мл – в первой, которые в 13–15 раз были выше нормы. Несмотря на столь значительное увеличение содержания ЭТ, у больных с ХНВЗОМТ титры антигликолипидных АТ, которые купируют патогенные свойства ЭТ, были ниже нормы.

Таблица 3.

Клинические результаты лечения ХНВЗОМТ в зависимости от лечения

| Клинические группы | в т.ч с диагнозом бесплодие | | Беременность | РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ | | |
|--------------------|-----------------------------|---|--------------|--------------------|----------|---------|
| | | | | Выздоровление | Ремиссия | Рецидив |
| Первая, n=22 | n=4 | 0 | 0 | 17 | 5 | |
| Вторая n=58 | n=11 | 8 | 36 | 22 | 0 | |

Более того, активность гранулоцитарного звена АЭИ (таблица 5) у этих больных была резко угнетена. Основной показатель активности – резервы связывания ЭТ лейкоцитами снижались в 10 и более раз в обеих группах.

Таким образом, все пациенты до начала лечения находились в состоянии ЭА, у них имели место все три обязательных ее признака (согласно определения ЭА [М.Ю. Яковлев 2003]): избыток ЛПС в системном кровотоке, недостаточность АЭИ и клиническая манифестация. Течение ЭА носило хро-

нический характер, так как значительный прирост концентрации ЭТ не сопровождался увеличением интегральных показателей активности гуморального звена АЭИ и повышением температуры тела. Эти данные указывали на наличие эндотоксической толерантности.

После проведенного в клинике лечения у больных 2-ой группы отмечали значительное снижение ($p<0,05$) ЛПС в плазме крови (в средних показателях) с $3,09\pm 0,26$ до $1,89\pm 0,16$ ЕУ/мл (больше чем на 60%), при этом, несмотря на ослабление антигенной

стимуляции у пациентов отмечали значимый прирост титров антигликолипидных АТ с $125,5\pm 20,14$ до $197,7\pm 4,2$ у.е.О.П. и значительное (почти 10-кратное) увеличение резервов связывания ЭТ гранулоцитами.

Таким образом, представляется возможным констатировать, что использованная нами схема терапии больных 2-ой группы обладает антиэндотоксической направленностью, которая, по-видимому, и обуславливает столь высокий уровень эффективности лечения.

В первой группе больных проводимая традиционная терапия не повлекла за собой снижения концентрации ЛПС в плазме крови и повышение титров антигликолипидных АТ. При этом обнаружился весьма значительный прирост титров АТ к ОАЭ, что может быть прямым следствием дисбактериоза кишечника (в т.ч. и антибиотик-индуцированного). Тем не менее, у пациенток этой группы наблюдалось значимое трехкратное увеличение резервов связывания ЭТ гранулоцитами, которые, однако, составили лишь 20% от нормативных показателей и были почти в три раза меньше, чем в первой группе. Из результатов исследования этой группы женщин следует, что традиционная терапия ХНВЗОМТ не устраняет ЭА, что, по-видимому, и является основной причиной ее невысокой эффективности и частого рецидивирования заболевания.

Принципиально важно отметить тот факт, что при значительном (в 2–9 раз) снижении концентрации ЭТ в общем кровотоке происходило столь же значительное увеличение титров антигликолипидных АТ (а не наоборот). Последнее может свидетельствовать о восстановлении «чувствительности» иммунной системы к ЛПС, – о преодолении эндотоксиновой толерантности, которая всегда сопутствует хронической ЭА, поскольку не сопровождается температурной реакцией. В этой связи вполне уместно вспомнить тот факт, что эндотоксиновая толерантность может быть устранена (вместе с хронической воспалительной гинекологической патологией) путем применения пирогенала (действующим началом которого является ЭТ), который, вызывает лихорадку (а значит и преодолевает толерантность) и переводит воспаление из хронической фазы в острую, которая значительно чаще завершается полной реституцией. Высказанное около 20 лет назад (М.Ю.Яковлев 1988г.) предположение о фундаментальном значении кишечного ЛПС в процессах регуляции иммунитета, его роли в патогенезе «неинфекционной патологии» и, ДВС-син-

Таблица 4.

Динамика концентрации эндотоксина и титров антиэндотоксических антител в сыворотке крови больных ХНВЗОМТ в зависимости от проводимой терапии

| Группы обследования | Исследуемые показатели | | | | | |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| | Эндотоксин в плазме, ЕУ/мл, ЛАЛ | | Ат к Re-гликолипиду (у.е. ОП) | | Ат к E. Coli O14 (у.е. ОП) | |
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Первая, n=22 | $2,51\pm 0,15$ *** | $2,68\pm 0,13$ *** ** | $150,9\pm 4,4$ *** | $161,3\pm 14,9$ | $306,2\pm 9,7$ *** ** | $372,7\pm 7,1$ * |
| Вторая, n=58 | $3,09\pm 0,26$ *** | $1,89\pm 0,16$ *** ** | $125,5\pm 20,14$ *** | $197,7\pm 4,2$ * | $401,07\pm 25,68$ ** | $429,07\pm 48,6$ |
| Условно здоровые n=30 | $0,19\pm 0,03$ | | $198,82\pm 1,96$ | | $400,47\pm 2,07$ | |

Примечание: * показатели, достоверно отличающиеся до и после лечения ($P<0,05$); ** показатели, достоверно отличающиеся между группами до и после лечения ($p<0,05$); *** показатели, достоверно отличающиеся от нормативных ($p<0,001$).

Таблица 5.

Динамика показателей гранулоцитарного звена АЭИ у больных ХНВЗОМТ в зависимости от проводимой терапии

| Группы обследования | Содержание ЭТ позитивных гранулоцитов, % | | | | Резервы связывания ЭТ гранулоцитами, % | |
|------------------------|--|---------------------|----------------------|----------------------|--|-----------------------|
| | in vivo | | in vivo + in vitro | | гранулоцитами, % | |
| | до | после | до | после | до | после |
| Первая, n=22 | $1,53\pm 0,25$ ** | $1,19\pm 0,4$ ** | $1,8\pm 0,28$ ** | $2,23\pm 0,38$ ** | $0,27\pm 0,03$ *** | $1,04\pm 0,02$ *** |
| Вторая, n=58 | $1,57\pm 0,47$ *** | $3,5\pm 0,5$ * | $1,7\pm 0,36$ *** | $6,35\pm 0,88$ * | $0,32\pm 0,14$ *** | $2,85\pm 0,38$ *** |
| Условно здоровые, n=30 | $3,5\pm 0,4$ ** | | $8,6\pm 0,5$ ** | | $5,1\pm 0,3$ ** | |

Примечание: * различия в показателях значимы в группах обследования до и после лечения ($p<0,05$); ** значимые различия по сравнению с показателями нормы ($p<0,05$).

Таблица 6.

Этиология эндотоксиновой агрессии и динамика концентрации антител к грамотрицательным бактериям кишечной микрофлоры в результате лечения

| Этиологические факторы ЭА, число и % больных с более чем трехкратным увеличением АТ/ средние показатели концентрации антител в норме в мг/мл | Средние показатели концентрации антител в мг/мл, количество наблюдений и процент от общей численности группы | | | |
|--|--|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| | Первая группа, n=55 | | Вторая группа, n=22 | |
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Бактероиды n= 34, 42,50%, норма – 5,53±0,09 | 41,68±3,38** n=25 | 16,80±2,72** (43,10%) | 59,56±9,48 n=9 | 55,44±11,97 (40,91%) |
| Кишечная палочка n= 29, 36,25%, норма – 13,76±0,18 | 108,7±17,3* n= 20 | 62,10± 10,90 (34,48%) | 89,78±10,60 n= 9 | 67,40± 11,10 (40,91%) |
| Клебсиелла n=13, 16,25%, норма – 24,99±0,40 | 116,0±17,1** n=13 | 44,77±9,1** (22,41%) | – | – |
| Протей n= 27, 33,75%, норма – 25,19±0,35 | 138,73±15,55 n=15 | 93,67±13,23 (25,86%) | 101,50±83,42 n= 12 | 83,42±11,83 (54,55%) |
| Синегнойная палочка n= 20, 25,00%, норма – 11,63±0,24 | 72,47± 11,49* n=15 | 33,93±4,49* (25,86%) | 48,2±5,62 n= 5 | 39,60±8,70 (22,73%) |

Примечание: * значимые различия между показателями в результате лечения (p<0,05); ** значимые различия между показателями в результате лечения (p< 0,001).

дрома, подтверждается в ряде работ зарубежных авторов, обобщенных в обзоре Р.Меджитова и Ч.Джаневея [2004], которые весьма убедительно доказали участие ЭТ в процессах регуляции активности врожденного (а значит и адаптивного) иммунитета и предположили важную роль ЛПС в механизмах развития воспаленной и аутоиммунных заболеваний, фактическое (клиническое) подтверждение которому мы находим в результатах црозсденского исследования.

Нельзя не отметить тот факт, что несмотря на выраженный клинический эффект при использовании «антиэндотоксиновой терапии»: в схеме лечения заболеваний и значительного снижения концентрации ЭТ в общей гемоциркуляции, показатели его содержания в плазме крови все же существенно превышают таковые физиологической нормы, что свидетельствует о необходимости совершенствования этого направления, с одной стороны, а с другой – более тщательного мониторинга лечебного процесса при помощи скрининговых ЛПС-тест-систем и, возможно, более длительного курса лечения, продолжительность которого должна определяться нормализацией концентрации ЭТ в общей гемоциркуляции.

Результаты исследования по верификации этиологических факторов развития ЭА при помощи серологических признаков и влияние на них проведенной терапии, представлены в таблице 6.

Средние показатели концентрации АТ к грамотрицательным бактериям у женщин превышали нормативные в три и более раза. При помощи этого набора бактериальных антигенов этиология ЭА была выявлена у 59 (в 73,75%) женщин из 80 пациенток. Чаще всего причиной ЭА являются бактероиды (в 42,5%) и кишечная палочка (в 36,25%), тогда как клебсиелла, протей и синегнойная палочка в каждом четвертом случае. У 22-х женщин было выявлено по одному этиологическому фактору развития ЭА, у 17-и по два, у 14-и по три, у 2-х по четыре и у 4-х все пять грамотрицательных бактерий приняли участие в формировании ЭА.

Весьма интересным представляется тот факт, что традиционная терапия ХНВЗОМТ (первая группа) не приводит к уменьшению концентрации изучаемых АТ. Тогда как во второй группе все показатели имеют либо тенденцию к снижению (кишечная палочка и протей) или значимо уменьшаются в 2–3 раза (бактероиды, клебсиелла, синегнойная палочка). В связи с этим, весьма перспективным представляется использование бактериофагов, способных избирательно элиминировать те грамотрицательные бактерии, которые являются непосредственными источниками развития ЭА. Последнее является одним из путей развития антиэндотоксинового направления в лечении ХНВЗОМТ.

Выводы

1. У больных с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями

ми органов малого таза имеет место значительное (более чем 10-кратное) повышение концентрации эндотоксина грамотрицательных бактерий в сыворотке крови, которое сопровождается не приростом титров антиэндотоксиновых антител, а их снижением, и угнетением активности гранулоцитарного звена антиэндотоксинового иммунитета, что свидетельствует о наличии эндотоксиновой агрессии, носящей хронический характер.

2. Традиционная (общепринятая) терапия хронической гинекологической патологии не обуславливает положительной динамики изменения показателей концентрации липополисахарида в сыворотке крови и интегральных показателей активности антиэндотоксинового иммунитета, что, по-видимому, и является основной причиной невысокой эффективности лечебного процесса и частого рецидивирования заболеваний (у 23% женщин).

3. «Антиэндотоксиновая терапия» хронических неспецифических заболеваний органов малого таза способствует значительному снижению концентрации (с 3,09±0,26 до 1,89±0,16 ЕУ/мл) эндотоксина в общем кровотоке и повышение титров антигликолипидных антител (с 125,5±20,14 до 197,7±4,2 у.е.о.п.), что повышает эффективность лечения: выздоровление в 62%, стойкую ремиссию в 38% и отсутствие рецидивирования заболеваний.

4. Этиология эндотоксиновой агрессии может быть выявлена (с использованием

набора из пяти ЛГ1С грамстрицательных бактерий) при помощи серологических методов Б 73,75% случаев. При изучаемой патологии этиологическими факторами развития эндотоксинами агргссии ЯРИЛИСЬ: бактериоды в 42,5%, кишечная палочка в 36,25%, протей в 33,75%, синегнойная палочка в 25% и клебсиелла в 16,25% наблюдений. У 37,3% женщин был выявлен один этиологический фактор развития эндотоксинами агргссии, у 28,8% – два, у 23,7% – три и у 3,4% – четыре.

5. Скрининговые эндотоксин-тест-системы информативны для оценки Клинического состояния больных, эффективности проводимого лечения и прогноза течения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Скрининговые диагностические эндотоксин-тест-системы «Микро-ЛАЛ-тест», «ЛПС-тест-ИФА» и «СОИС-ИФА» могут быть использованы в акушерско-гинекологической практике для оценки клинического состояния больных, эффективности лечения и прогнозирования хронического воспалительного процесса.

2. Антиэндотоксинами направление может быть рекомендовано для лечения больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза с целью снижения содержания эндотоксина в плазме крови, увеличения резервов связывания эндотоксина полиморфноядерными лейкоцитами и повышения титров антиэндотоксинами антител у пациенток репродуктивного возраста.

3. Низкоинтенсивное лазерное излучение крови может быть рекомендовано для лечения хронических воспалительных заболеваний малого таза, снижения содержания эндотоксина в плазме крови, увеличения резервов связывания эндотоксинами гранулоцитами и повышения титров антиэндотоксинами антител у гинекологических больных.

4. «Антиэндотоксинами составляющая» в схеме лечения изучаемой патологии слагаается из набора лекарственных препаратов и процедур, потенциально способных «укреплять» кишечный и печеночный барьеры, нормализовывать состав кишечной микрофлоры и восстанавливать возможность регуляции иммунитета эндотоксинами, элиминировать его из общего кровотока и организма; и состоит из зубиотиков, энтеросорбентов, аминокислотных коктейлей, гепатопротекторов и лазеротерапии, комбинация и продолжительность применения которых может индивидуализироваться при помощи скрининговых эндотоксин-тест-систем.

Литература

1. Энукидзе Г.Г. Динамика антибактериального иммунитета к грамотрицательным бактериям кишечника у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -2004. -Том 14. - №5 (приложение №23), С. 162.
2. Энукидзе Г.Г. Антиэндотоксинами иммунитет у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне низкоинтенсивной лазерной терапии // Журнал лазерной медицины. -2004. -№8 (3). С.65-66.
3. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А. Состояние клеточного иммунитета к эндотоксинами грамотрицательной микрофлоры кишечника у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне низкоинтенсивной лазерной терапии // Журнал лазерной медицины. -2004. №8 (3). -С.66-67.
4. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Шапиро Е.А. Влияние комплексной лазеротерапии на концентрацию эндотоксина грамотрицательной микрофлоры в крови больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза // Журнал лазерной медицины. -2004.- №8 (3). -С.67.
5. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., А.А. Марачев А.А., Чижиков Н.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения на показатели системной эндотоксинами и антиэндотоксинами иммунитета у женщин с хроническими воспалительными

- заболеваниями органов малого таза // Журнал лазерной медицины. -2004.-Т.8. -выпуск 4.-С. 13-17.
6. Аниховская И.А., Ипатов А.И., Лазарева СИ., Марачев А.А., Савельев А.А., Салахов И.М., Уразаев Р.А., Шляпников В.В., Энукидзе Г.Г., Яковлева М.М. Бифидум-содержащие зубиотики как средство уменьшающее поступление эндотоксина из кишечника в общий кровоток //Бюллетень ВЦ РАМН. -2005. - №1. С.62-63,
 7. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Шзгшро Б.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксинами агргссия Б патогенезе бесплодия или аши эндотоксинами составляющая ее лечения // ВЦ РАМН. -2005. -№1.029-30.
 8. Энукидзе Г.Г. Алтэндотоксинами составляющая в терапии хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза // ВЦ РАМН. -2005. -№1.- С.72-73.
 9. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Шапиро Е.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксинами агргссия в патогенезе хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза или антиэндотоксинами направление их терапии // Журнал российского общества акушеров гинекологов-3/2005 С.42-45.

Список условных сокращений

- АЭИ – антиэндотоксинами иммунитет
 Гр – грамположительная микрофлора
 Гр~ – грамотрицательная микрофлора
 ЛПС – липополисахарид
 НВ – неспецифический вагинит
 Нф – нейтрофилы
 ОАЭ – общий антиген энтеробактерий
 ОП – оптическая плотность
 ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты
 СИ – синдром интоксикации
 СЭЭ – системная эндотоксинами емия
 ФНО – фактор некроза опухоли
 ХНВЗОМТ – хронические неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза
 ХСО – хронические сальпингоофориты
 ЭА – эндотоксинами агргссия
 ЭТ – эндотоксин
 IgA, IgG, IgM – иммуноглобулины классов А, G и M соответственно