

УДК 618.14–002.2–097–085.37

КЛИНИКО–ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Б.И. Медведев, С.Н. Теплова, Л.Ф. Зайнетдинова
e-mail: vita @ chel. surnet.ru

Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск, Россия

Статья поступила 22 февраля 2005 г.

Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза занимают одно из первых мест в структуре гинекологической патологии [4]. В последние годы отмечается рост числа хронических форм воспалительных процессов внутренних гениталий, в том числе хронического эндометрита от 12 до 64,3 % [5]. Спектр возбудителей, персистирующих в эндометрии при хроническом эндометрите, также значительно изменился. Исследование биоптатов эндометрия у женщин с хроническим эндометритом показало, что наиболее часто выявляются внутриклеточные патогены: хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, ВПГ, ЦМВ и др. [4]. Персистенции микроорганизмов способствуют вторичные иммунодефицитные состояния как на системном, так и на местном уровне [1]. Традиционная антибактериальная терапия не приводит к полноценной санации патологического очага, усугубляет иммунодефицит, способствует развитию дисбиотических состояний [5].

Цель исследования: оценить особенности местного иммунитета у больных хроническим эндометритом, изучить клинко–лабораторную эффективность локального применения индуктора эндогенного интерферона альфа — полудана в комплексном лечении больных хроническим эндометритом.

1. Методика исследования

Проведено клинко–иммунологическое обследование и лечение 104 женщин с хроническим эндометритом. Средний возраст больных составил $28 \pm 0,46$ лет.

Из перенесенных соматических заболеваний у обследованных женщин выявлены острые респираторные вирусные инфекции (77,3 %), хроническая патология желудочно–кишечного тракта (12,9 %), болезни мочевыделительной системы (10 %), сердечно–сосудистые заболевания (3,5 %).

Среди гинекологических заболеваний отмечены воспаление придатков матки (46 %), эктопия шейки матки (27 %). Эндометриоз, миома матки, киста яичника, синдром поликистозных яичников встречались значительно реже и составили в целом 27 %. Аборты в анамнезе были у 30 % обследованных женщин, бесплодие — у 27 %. Нарушение менструального цикла выявлено у 41 % больных.

В комплекс диагностических мероприятий до и после проведенного лечения были включены общеклиническое, клинко–лабораторное и гинекологическое исследования, ультразвуковое сканирование, гистероскопия, микробиологическое и иммунологическое обследование, морфологическая оценка биоптатов эндометрия.

Микробиологическое обследование включало оценку микробиоценоза влагалища, культуральное исследование посевов содержимого цервикального канала и полости матки с целью выделения аэробных и анаэробных микроорганизмов. Идентификация хламидий, микоплазм, уреаплазм, ВПГ, ЦМВ проводилась методом ПИФ и ПЦР. Для оценки локального иммунитета в секрете эндометрия определяли уровень Ig A, Ig M, Ig G, SIg A методом радиальной иммунодиффузии в геле по С.А. Manchini et. al [8], активность лизоцима по О.В. Бухарину и Н.В. Васильеву [2], уровень общей активности комплемента методом титрования по 50 % гемолизу по Л.С. Резниковой [7], компоненты комплемента [С1—С5] методом молекулярного титрования по S. Tanaka et. al [9], интерферон альфа — с помощью тест-системы «Elisa Kit» ИФА.

Для объективной оценки эффективности лечения все больные хроническим эндометритом были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили женщины, получавшие комплексную противовоспалительную терапию, включавшую индуктор эндогенного интерферона альфа — полудан (51 больная). Во вторую (контрольную) группу вошли 53 женщины, которые получали только традиционную комплексную противовоспалительную терапию.

С целью оценки эффективности проведенного лечения иммунологические показатели секрета эндометрия изучали сразу после окончания курса терапии, клинические показатели оценивали сразу после лечения и через 12 месяцев по его окончании, микробиологическое исследование повторяли через месяц после проведенной терапии, морфологическую оценку биоптатов эндометрия — через 3 месяца.

Статистическая обработка материала проведена на компьютере с помощью программы «Statgraf». Различия показателей оценивали по критериям Стьюдента. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

2. Результаты и обсуждение

Основными клиническими проявлениями хронического эндометрита у обследованных больных были: нарушение менструальной функции (у 41 %), постоянные или периодические боли внизу живота (23 %), бели (5 %), невынашивание беременности (9 %), бесплодие (16 %). Рецидивирующий характер течения заболевания отмечен у 77 % женщин.

По данным морфологического исследования биоптатов эндометрия хронический эндометрит был идентифицирован у всех 104 обследованных женщин. Морфологическая картина характеризовалась очаговой или диффузной инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами, фиброзом стромы эндометрия, в некоторых случаях присутствовали единичные нейтрофильные лейкоциты.

При исследовании микробной флоры влагалища у больных хроническим эндометритом было выявлено преобладание мазков 2 и 3 степени контаминации (64,08 и 28,73 % соответственно). Культуральное исследование цервикального канала дало рост культур микроорганизмов у 42,2 % женщин. Наиболее часто определялись различные виды стрептококка (37,97 %), грибы рода *Candida* (18,99%), энтерококк (11,39 %), *Gardnerella vaginalis* (11,3 %). Ассоциации двух и более микроорганизмов имели место у 21,92 % женщин.

Хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, ВПГ 1,2 выявлены в цервикальном канале и уретре у 30,91 % женщин. При этом хламидии составили 50,98%, уреаплазмы — 31,25 %, микоплазмы — 11,76 %, ВПГ1,2 — 6,06 %. Микст инфекция выявлена в 27,45 % случаев.

При культуральном исследовании биоптатов эндометрия в 20 % случаев высевались стафилококки, в 28%— грибы рода *Candida*. Микробный фактор в цервикальном канале и эндометрии был идентичен у 7,94 % больных. Посев из полости матки в анаэробную среду дал рост микроорганизмов в 30 % случаев.

Хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, ВПГ1,2 выделены из эндометрия у 55,69 % женщин. Хламидии выявлены в 42 %, уреаплазмы — 29,5 %, микоплазмы — 27,3 %, ВПГ1,2 — 10,7 % случаев. Микст-инфекция была в 17,72 % наблюдений. Один и тот же возбудитель выявлен из цервикального канала и эндометрия у 5,06 % женщин.

При изучении гуморальных факторов защиты в секрете эндометрия в 100 % случаев обнаружен IgG, IgA — в 97,6 %, IgM — 54,9 %, SIgA — 17,1 %. Комплемент и его компоненты, лизоцим, интерферон- α выделены в 100 % наблюдений, что говорит о напряжении в системе местной иммунологической защиты эндометрия и косвенно свидетельствует о наличии «раздражающих» факторов, а именно, персистирующих микроорганизмов.

Традиционная комплексная терапия хронического эндометрита у 53 женщин (контрольная группа) включала: внутриэндометриальное введение антибиотиков широкого спектра действия или с учетом чувствительности выделенного возбудителя по методике, разработанной Б.И. Медведевым, К.Р. Малышевой, Э.А. Казачковой и др. [6]. При идентификации в эндометрии хламидий, микоплазм, уреоплазм внутриэндометриально вводили далацин в дозе 300мг, ежедневно в течение 5 дней. Одновременно *per os* назначали препарат из группы макролидов или фторхинолонов. С целью воздействия на анаэробную флору назначали метронидазол *per os* по 0,5 мг 3 раза в день в течение 5 дней. Женщины с вирусным или бактериально–вирусным хроническим эндометритом получали ацикловир по 200мг 4 раза в день в течение 10 дней. Всем пациенткам проводилась иммуномодулирующая терапия (Т–активин), физиотерапевтическое лечение — переменное магнитное поле или вагинальный электрофорез с 20 % раствором димексида и 64 ЕД лидазы (10 процедур). Обязательным был прием антимикотических препаратов (флуканозол, нистатин), антиоксидантов (витамины С, Е), десенсибилизирующих средств (супрастин, фенкорол), гепатопротекторов (корсил, эссенциале–форте, аллохол), энтеросорбентов (полисорб). Санацию влагалища проводили 0,05 % раствором хлоргексидина в течение 5—7 минут с последующим введением зубиотиков (на курс 7—10 раз). Системно (*per os*) зубиотики рекомендовали после курса антибактериальной терапии. Во всех случаях женщины пролечены вместе с половыми партнерами.

Исходя из того, что внутриклеточные патогены были идентифицированы в эндометрии у 55,69 % женщин, а также учитывая значение мукозно–ассоциированной лимфоидной ткани в противомикробной защите слизистых урогенитального тракта, мы включили в комплексное лечение 51 больной хроническим эндометритом (основная группа) внутриэндометриальное введение индуктора эндогенного интерферона– α — полудана. Полудан — биосинтетический полирибонуклеотидный комплекс полиадениловой и полиуредиловой кислот в эквивалентных соотношениях. Обладает интерферогенной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью, которая проявляется стимулированием выработки эндогенного интерферона в клетках и тканях организма [3]. Препарат применялся в дозе 100мкг ежедневно в течение 5—6 дней сразу по окончании курса антибиотикотерапии. Клинический эффект наблюдался в первые дни после проведенного лечения: улучшалось общее состояние женщин, снижался или полностью купировался болевой синдром, прекращались патологические кровянистые выделения из половых путей, исчезали дизурические явления.

После внутриэндометриального введения полудана в секрете эндометрия наблюдалось достоверное повышение уровня SIgA , который как известно обеспечивает антибактериальную защиту слизистых оболочек. Снизилась общая активность комплемента и его компонентов C1—C5 , что отражает уменьшение воспалительного потенциала системы комплемента в этих условиях. Возрасла активность лизоцима, определяющего защиту преимущественно от кокковой флоры. Уровень интерферона– α повысился у 40% женщин и снизился — у 64%, что свидетельствует о моделирующем действии полудана на иммунную систему или об истощении функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток в условиях длительно текущего хронического воспаления. Повышение интерферона альфа после курса антибактериальной терапии и отсутствие или не полная санация очага инфекции при этом может свидетельствовать об активации вирусной инфекции. Результаты представлены в таблице.

При морфологической оценке эффективности лечения, проведенной через 3 месяца, отмечен большой положительный эффект лечения при введении в комплексную терапию полудана: полное отсутствие элементов воспаления в эндометрии было у 49,1 % женщин, у 39,2 % наблюдались минимальные признаки хронического неактивного эндометрита, не было эффекта — у 11,7 %. Аналогичные результаты в контрольной группе были 28,29, 34, 37,7 % соответственно.

При микробиологическом контроле биоптатов эндометрия на наличие персистирующей инфекции, проведенном через месяц, мы только в одном случае выявили хламидии (1,9 %). При этом лечение партнера было сомнительным. В тоже время у женщин, получавших традиционную комплексную терапию были выделены хламидии в 3,6 %, микоплазмы — 3,7 %, грибы рода *Candida* — 7,5 % случаев.

Показатели секреторного иммунитета у женщин с хроническим эндометритом до и после лечения

Исследуемые показатели	До лечения ($M \pm m$)	Основная группа $n = 51$ ($M \pm m$)	Контрольная группа $n = 53$ ($M \pm m$)
IgM г/л	0,12±0,1	0,08±0,01	0,19±0,03
IgG г/л	0,99±0,1	0,58±0,1	0,95±0,2
IgA г/л	0,16±0,02	0,11±0,04	0,11±0,03
SIgA г/л	0,23±0,02*	0,3±0,02*	0,14±0,03*
СН50	46,5±0,42*	44,2±0,9*	50,4±0,5*
С1	64,7±2,9	37,5±3,6*	70,5±4,8*
С2	65,43±0,1	45,7±2,8*	71,034±0,5*
С3	67,7±3,5	41,4±2,7*	71,8±4,5*
С4	71,2±3,4	41,5±3,09*	63,3±4,6*
С5	30,2±1,9*	37,02±3,5*	57,8±4,9*
ИФН альфа МЕ/мл	37,0±1,6*	57,2±6,3*	84,5±8,6*
Лизоцим мкг/мл	0,64±0,05	1,83±0,16*	0,9±0,2*

Примечание: * — $p < 0,05$

Обследование женщин, проведенное через 12 месяцев по окончании лечения, подтвердило преимущества использования полудана в комплексной терапии хронического эндометрита, что выразилось в нормализации менструального цикла женщин в 91,1 %, устранении болей (96 %), отсутствии рецидивов заболевания (80,4 %), наступлении беременности, закончившейся в последующем родами в 11,7 % случаев. В контрольной группе эти показатели были значительно ниже: 75,5; 83; 54,7; 3,7 % соответственно.

Заключение

Комплексная терапия больных хроническим эндометритом с включением иммунореабилитационных мероприятий путем внутриэндометриального введения индуктора эндогенного интерферона альфа — полудана, приводит к элиминации возбудителя в 98,04 % случаев, положительной клинико-лабораторной динамике, включая основные показатели местного иммунитета, сокращению рецидивов заболевания. Проведенное клинико-иммунологическое исследование позволяет наметить пути оптимизации лечения хронического эндометрита на основе локального воздействия лечебных средств на микрофлору и состояние факторов противомикробной защиты слизистой оболочки матки.

Список литературы

1. Антонова Л.В., Ершов Ф.И., Тригорян С.С. Бесаева Т.П. Интерфероновый статус женщин с гинекологическими заболеваниями, осложненными вирусной, хламидийной и грибковой инфекцией // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 1996. 2. С. 80—83.
2. Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. Томск.: Изд-во Томского университета, 1974. 209 с.
3. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М.: «Триада-Х», 2003. 438 с.
4. Краснопольский В.И., Серова О.Ф. Туманова В.А., и др. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин // Российский вестник акушера-гинеколога, 2004. Т. 4, № 5. С. 26—29
5. Манухин И.Б., Захарова Т.П. Комплексное лечение хронических эндометритов у женщин с привычным невынашиванием беременности // Российский вестник акушера-гинеколога, 2001. Т. 1, № 3 (5) С. 54—55.
6. Медведев Б.И., Малышева К.Р., Казачкова Э.А. и др. Рациональная антибиотикотерапия в комплексном лечении больных хроническим неспецифическим эндометритом // Акушерство и гинекология, 1984. № 5. С. 42—44.
7. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. М., 1967. 271с.
8. Manchini G., Carbonara A.O., Heremans I.F. Immunochemical quantitation of antigens by syugle immunodiffusion // Immunochemistry, 1965. № 3. P. 235—254.
9. Tanaka S., Suzuki T. and Nishioka K. Assay of classical and alternative patuway activities of murine complement using antibody-sensitized rabbit erythrocytes // Journal of Immunological Methods, 1986. Vol. 86. P. 161—170.