

КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

04.20.03 11709 -

На правах рукописи

Баранова Владлена Валерьевна

ТОПИЧЕСКАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИТОВ

14.00.36 – аллергология и иммунология

14.00.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор Ганковская Л.В.

доктор медицинских наук,
профессор Газазян М.Г.

КУРСК – 2003

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'L. V. Gankovskaya', is located in the bottom right corner of the page.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	
1.1. Роль иммунологических механизмов в патогенезе эн- дометритов.	9
1.2. Методы иммунотерапии в комплексном лечении эн- дометритов и их клиническая эффективность.	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
2.1. Объем исследований.	39
2.2. Методы клинического обследования.	40
2.3. Способ топической цитокинотерапии.	43
2.4. Методы лабораторного обследования больных.	45
2.5. Методы экспериментальных исследований.	46
2.6. Методы статистической обработки.	48
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНО- СТИ ПРЕПАРАТА СУПЕРЛИМФ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АК- ТИВНОСТИ ФАГОЦИТОВ.	49
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОПИЧЕ- СКОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕ- НИИ ЭНДОМЕТРИТОВ.	59
ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКА- ЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИТАМИ НА ФОНЕ ТОПИЧЕСКОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ.	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	97
ВЫВОДЫ.	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	122

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ig	– иммуноглобулин
iNOs	– индуцируемая NO-синтаза
NO	– оксид азота
s Ig	– секреторный иммуноглобулин A
Th1	– Т хелперы 1 типа
ВПГ	– вирус простого герпеса
ГМ-КСФ	– гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГС	– гистероскопия
ЕК	– естественные киллеры
ЗППП	– заболевания передающиеся половым путем
ИЛ	– интерлейкин
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИФН	– интерферон
ЛИФ	– фактор, ингибирующий миграцию лимфоцитов
МИФ	– фактор, ингибирующий миграцию макрофагов
НАДФ	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЯЛ	– палочкоядерные лейкоциты
ТЦТ	– топическая цитокилотерапия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФНО	– фактор некроза опухоли

Введение.

Воспалительные заболевания внутренних половых органов у женщин занимают ведущее место в структуре гинекологической патологии, оставаясь острой медицинской и социальной проблемой (132, 145, 226). Среди них значительный удельный вес приходится на острое и хроническое воспаление эндометрия (140, 184, 239).

Исследованиями последних лет выявлено изменение этиологической структуры эндометритов, следствием чего является снижение эффективности антибактериальной терапии, рост числа стертых, рецидивирующих форм заболевания (3, 138, 220, 280).

Установлено также, что в патогенезе воспалительных заболеваний матки существенную роль имеет состояние иммунных механизмов на уровне эндометрия, нарушение которых является одной из главных причин развития воспаления в эндометрии, тяжести его течения, рецидивирования и хронизации (139, 163, 141, 99).

Показано, что реализация воспаления, в том числе в эндометрии, опосредуется соотношением про- и противовоспалительных цитокинов, дисбаланс продукции которых может приводить к усугублению имеющегося иммунодефицита и, как следствие, развитию тяжелых экссудативных реакций, нарушению регенераторных процессов, генерализации воспаления (1, 18, 169, 203, 15).

В последние годы, с учетом участия цитокинов в патогенезе воспалительных процессов различного генеза и локализации, разработано новое направление в иммунофармакологии – цитокиноterapia. В настоящее время в клинической практике с успехом применяются рекомбинантные и природные препараты цитокинов при инфекционных, онкологических и других заболеваниях (153, 46, 185, 142, 196).

Однако, с учетом того, что цитокины оказывают преимущественно ко-

роткодистантное воздействие с быстрой реализацией биологической активности через рецепторы клеток-мишеней, был разработан метод локальной цитокинотерапии (33). Экспериментальными исследованиями установлено, что локальное использование комплекса природных цитокинов обеспечивает запуск каскадной активации клеток-эффекторов в патологическом очаге и регуляцию процессов воспаления и регенерации (82, 78, 76).

Работами ряда авторов показана высокая клиническая эффективность локальной цитокинотерапии при воспалительных процессах различной локализации и отмечены общие закономерности ее влияния на течение воспаления, характеризующиеся быстрым купированием признаков воспаления, ранней эпителизацией, анальгезирующим эффектом, ограничением применения антибактериальных препаратов, достижением стойкой ремиссии (72, 95, 77, 83, 200).

Поскольку цитокины являются основными медиаторами, определяющими развитие и исход воспалительного процесса и, в первую очередь, на уровне поврежденного органа, применение препаратов цитокинов можно рассматривать как один из наиболее перспективных методов лечения эндометритов.

Это обосновывает актуальность дальнейшего изучения механизмов и терапевтической эффективности локального применения препаратов цитокинов при различных воспалительных процессах, в том числе при воспалительных заболеваниях матки.

Вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Целью работы явилось клинико-иммунологическое обоснование применения топической цитокинотерапии и оценка ее эффективности в комплексном лечении эндометритов.

Задачи исследования.

1. Исследовать показатели системного иммунитета и иммунной защиты эн-

дометрия у больных с острыми и хроническими эндометритами в стадии обострения.

2. Изучить *in vitro* влияние препарата Суперлимф на молекулярные механизмы бактерицидной и цитотоксической активности фагоцитов (активность НАДФ-Н-оксидазы нейтрофилов и NO-синтазы макрофагов).
3. Изучить противовирусную активность препарата Суперлимф.
4. Оценить клиническую эффективность топической цитокинотерапии в комплексном лечении эндометритов.
5. Исследовать влияние топической цитокинотерапии на динамику показателей иммунного статуса больных эндометритами.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Впервые показано, что молекулярные механизмы действия препарата Суперлимф на фагоциты заключаются в активации НАДФ-Н-оксидазы нейтрофилов и NO-синтазы макрофагов, результатом чего является совместная генерация активных форм кислорода и оксида азота — определяющих факторов противомикробной и противовирусной защиты.

Получены данные о противовирусной активности препарата Суперлимф, оказывающего *in vitro* дозозависимое влияние на репродукцию вируса простого герпеса 1 типа в культуре эндотелиальных клеток человека.

Установлено, что одним из факторов развития вторичной иммунологической недостаточности у больных эндометритами является нарушение функциональной активности нейтрофилов эндометриального секрета (повышение апоптоза, снижение кислородзависимого метаболизма).

Разработан и внедрен в клиническую практику способ топической цитокинотерапии эндометритов с препаратом Суперлимф, проведена оценка ее эффективности в сравнении с традиционным лечением.

Выявлено положительное влияние топической цитокинотерапии на динамику показателей системного иммунитета и иммунной защиты эндометрия у больных с эндометритами.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ. В результате проведенных исследований установлено, что одним из факторов развития иммунной недостаточности при воспалительном процессе в эндометрии является дисбаланс «воспалительных» цитокинов и нарушение функциональной активности нейтрофилов эндометриального секрета.

Полученные данные о противовирусной активности препарата Суперлимф и его влияния на кислородный метаболизм фагоцитарных клеток обосновывают возможность его локального применения при эндометритах.

По результатам оценки клинической эффективности топической цитокинотерапии установлено, что Суперлимф способствует более быстрому и стойкому купированию воспалительного процесса в эндометрии, повышает чувствительность к антибактериальной терапии и сокращает сроки лечения больных в среднем на 3-5 дней.

Разработанный способ топической цитокинотерапии позволяет улучшить результаты консервативного лечения больных острым и хроническим эндометритом в стадии обострения.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

Препарат Суперлимф *in vitro* вызывает усиление кислородного метаболизма фагоцитарных клеток за счет активации двух ферментов фагоцитов НАДФ-Н-оксидазы и NO-синтазы, следствием чего является совместная генерация активных форм кислорода и оксида азота – определяющих факторов противомикробной и противовирусной защиты.

Препарат Суперлимф, в зависимости от дозы, подавляет или полностью ингибирует репродукцию вируса простого герпеса 1 типа в культуре эндотелиальных клеток человека.

Одним из факторов развития вторичной иммунологической недостаточности у больных острым и хроническим эндометритом в стадии обострения является нарушение функциональной (метаболической и апоптотиче-

ской) активности нейтрофилов эндометриального секрета.

Топическая цитокилотерапия с препаратом Суперлимф способствует более быстрому и стойкому купированию воспалительного процесса в эндометрии по сравнению с традиционным лечением..

Топическое применение Суперлимфа приводит к восстановлению исходно нарушенных показателей системного иммунитета и иммунной защиты эндометрия у больных с острыми и хроническими эндометритами в стадии обострения.

ВНЕДРЕНИЯ. Способ топической цитокилотерапии внедрен в практику лечебной работы Курской областной акушерско-гинекологической больницы и Центра планирования семьи и репродукции человека.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные положения работы доложены и обсуждены на 4 конгрессе РААКИ «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (Москва, 2001), VIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2001), V и VI Всероссийских научных конференциях «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2001-2002), международной научно-практической конференции «Цитокины. Воспаление. Иммунитет» (Санкт-Петербург, 2002), научной конференции Курского государственного медицинского университета (Курск, 2001).

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 8 - в центральной и 7 - в местной печати, в которых содержится полный объем информации, отражающий основные положения диссертации.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 рисунками, 9 таблицами, клиническими примерами, состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований (3 главы), заключения, выводов, практических рекомендаций, а также библиографического указателя, включающего 204 отечественных и 79 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль иммунологических механизмов в патогенезе эндометритов.

В последние годы в связи с ростом числа воспалительных заболеваний все большее внимание уделяется поиску оптимальных путей решения проблем, связанных с воспалением. Актуальность этого направления определяется тенденцией к генерализации и хронизации воспалительных процессов различной локализации, развитием серьезных патофизиологических и патоморфологических изменений в пораженных тканях, вовлечением в патологический процесс иммунной, нервной, эндокринной и других систем организма (188, 169, 182, 134, 264). При этом определяющая роль в развитии воспаления отводится иммунной системе, являющейся одним из важнейших факторов, регулирующих постоянство внутренней среды организма. Однако, нормальное функционирование иммунной системы возможно только при совместном взаимодействии комплекса неспецифических и специфических механизмов, обеспечивающих защиту барьерных тканей (кожи и слизистых) и целостность гистогематических барьеров (23, 45, 100, 158, 217). Поэтому изучение особенностей иммунитета при воспалительных процессах различной локализации и, в частности, в эндометрии, как на системном, так и на уровне местной защиты слизистых репродуктивного тракта, имеет существенное значение для усовершенствования диагностики, лечения и профилактики острых и хронических воспалительных заболеваний матки и ее придатков (109, 89, 53, 161, 273).

По современным представлениям главным этиологическим фактором развития воспаления в эндометрии являются патогенные микроорганизмы. По данным многочисленных исследований, проведенных в последние годы, более 70 % акушерской и гинекологической патологии обусловлены персистирующими урогенитальными инфекциями вирусной и бактериальной природы, в 90 % случаев основными патогенами являются вирусы герпеса и ци-

томегалии, токсоплазма, трихомонада, хламидии, микоплазма, уреоплазмы и др. (37, 22, 281, 259, 210).

Исследование видового и количественного состава микроценоза влагалища и цервикального канала выявило связь между дисбиотическим состоянием этих микроекосистем и персистенцией условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии в виде ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов и микроаэрофилов в 61,4 % наблюдений (140, 13, 208, 245). Изучение роли вируса простого герпеса в генезе эндометритов показало, что в 28 % случаев он является единственным инфекционным агентом при данной патологии, а в 56 % обнаруживается в ассоциациях с бактериями и микоплазмами (50, 69, 223, 250).

Механизмы, приводящие к персистенции микроорганизмов, связаны в основном с иммунной системой: подавлением фагоцитоза, антиген-специфической иммунодепрессией, способностью микроорганизмов локализоваться в местах, недоступных для проявления иммунной защиты, а также антигенной мимикрией (124, 7, 228, 240).

Кроме этого, выделяют общие и местные факторы, способствующие развитию воспалительного процесса во внутренних половых органах женщины. К общим относят умственное и физическое переутомление, кровопотерю, эндокринные нарушения, стрессовые ситуации, экстрагенитальные заболевания, несбалансированное питание; к местным – нарушение целостности ткани и защитных барьеров половых органов при менструации, родах, абортах, внутриматочных вмешательствах, биопсии шейки матки (37, 45, 123, 145).

С позиции современной иммунологии местная противoinфекционная резистентность обеспечивается сложным комплексом защитных приспособлений, включающим анатомо-физиологические особенности слизистых оболочек, секреторную иммунную систему, фагоцитирующие клетки, гуморальные микробицидные факторы, нормальную микрофлору (35, 84, 109). Факторы местного иммунитета репродуктивного тракта на уровне влагалища и

шейки матки являются первой линией противоинфекционной защиты, которые или предупреждают, или ограничивают размножение микроорганизмов и препятствуют их проникновению в верхний отдел половых органов (154, 272, 239).

В обеспечении иммунной защиты половой системы женщины принимают участие гуморальные (иммуноглобулины, цитокины, лизоцим, лактоферин, комплемент и др.) и клеточные (лимфоциты, гранулоциты, макрофаги и др.) механизмы. С учетом их достаточно высокой автономности, действие различных повреждающих факторов может реализоваться на «местном» уровне, при этом локальные иммунные механизмы действуют совместно с системными, обеспечивая защиту полового тракта женщины от различных повреждающих агентов (140, 109, 273).

Одним из локальных механизмов защиты, предупреждающим микробную инвазию, является слизистая пробка, разделяющая нижний и верхний отделы полового тракта. В ней содержатся антибактериальные вещества, антитела к различным микроорганизмам (кишечной палочке, гонококкам, сальмонеллам), вирусам простого герпеса и грибам *Candida* (109, 158, 281). Локальные факторы защиты в цервикальном канале способствуют поддержанию стерильности эндометрия. В матке аналогичную функцию выполняет эндометрий, препятствующий проникновению микроорганизмов периодическим отторжением его функционального слоя во время менструации, а также лейкоциты, инфильтрирующие базальный слой эндометрия. Важную роль имеет также богатое кровоснабжение матки, обеспечивающее ее гуморальными факторами защиты – трансферин, фибронектин, лизоцим, β – лизином (139, 154, 45).

Поэтому нарушение целостности ткани и защитных барьеров половых органов при многочисленных внутриматочных вмешательствах способствуют восходящему инфицированию эндометрия и, как следствие, развитию воспалительного процесса (88, 3, 17, 13, 19, 32).

Важную роль в противоинфекционной резистентности репродуктивного тракта выполняет нормальная микрофлора, обладающая антагонистическим действием в отношении патогенной флоры. Ее защитный эффект обусловлен также стимуляцией лимфоидного аппарата репродуктивного тракта, созданием оптимальной среды обитания, продукцией витаминов и других биологически активных веществ, влияющих на общую и местную неспецифическую реактивность организма (27, 20, 158, 181). Количественный и качественный состав микрофлоры влагалища и шейки матки является чутким индуктором состояния половой системы женщины, меняющимся в зависимости от стадии менструального цикла, гормональных влияний, возраста, использования лекарственных препаратов (184, 193, 251). Следует отметить, что вагинальный дисбиоз является одним из факторов развития вторичного иммунодефицита в системе слизистых оболочек репродуктивного тракта женщины (7, 4, 13).

Присутствие нормальной микрофлоры и выделяющихся на слизистую гуморальных неспецифических продуктов иммунной системы, обладающих бактерицидной, бактериостатической и вируснейтрализующей активностью, как правило, достаточно для предотвращения инфицирования половой системы женщины (109, 154, 162). Высокая активность метаболизма и темп разложения нормального функционирующего эпителия слизистой обеспечивают активный синтез растворимых защитных факторов и быстрое восстановление дефектов клеточного барьера (8, 20, 53, 246). Барьерные свойства эпителиального слоя эндометрия дополняются активностью клеток более глубоких слоев слизистой, в основном фагоцитов и лимфоцитов (176, 232, 214). Макрофаги при этом осуществляют фагоцитоз или контактное разрушение патогена (106, 159). Фагоцитоз, являясь важнейшим механизмом элиминации возбудителей, обеспечивает устойчивость к бактериальным инфекциям (21, 30, 105, 205).

Однако неспецифические реакции иммунитета надежно защищают макроорганизм при относительно невысоких микробных нагрузках – порядка десяти микроорганизмов на один фагоцит (176, 105, 206). Активации каскада неспецифических реакций через аутокриннопаракринную продукцию цитокинов индуцирует развитие специфического иммунного ответа на конкретный антиген, приводящего к накоплению антигенреактивных Т-лимфоцитов и специфических антител (169, 171, 216).

Среди гуморальных факторов иммунной системы слизистых репродуктивного тракта одна из главных ролей отводится иммуноглобулинам (А, М, G, E, D), содержащимся в секретах в различных концентрациях и обладающих специфической активностью (175, 216, 254). Иммуноглобулины класса А являются наиболее важными антителами внешней секреции, обеспечивающими защиту на уровне слизистых поверхностей (27, 20, 268). Основные функции секреторного иммуноглобулина А сводятся к нейтрализации токсинов и вирусов, блокаде бактериальной адгезии к эпителиальным клеткам и зависят от состояния микрофлоры, колонизирующей слизистые поверхности (45, 247).

Как известно, местом наибольшей иммунологической активности женского репродуктивного тракта является шейка матки. В ее слизистой оболочке располагаются значительные скопления плазматических клеток, синтезирующих главным образом IgA и IgG, в незначительном количестве – IgM. При этом, IgA и IgG - синтезирующие клетки обнаруживаются не только в шейке матки и эндометрии, но и в слизистой оболочке влагалища (35, 109).

Цервикальная слизь здоровых женщин содержит иммуноглобулины всех основных классов: IgA, IgM, IgG и sIgA. Количество IgA и IgG в слизи зависит от фазы менструального цикла (количество их возрастает в начале и конце цикла), их секреция усиливается на экзогенных и эндогенных прогестеронах (35, 109, 242).

В эндометриальном секрете здоровых небеременных женщин обнаруживаются в основном IgG и IgA, причем в небольших количествах, а уровень IgM определяется в 3 раза меньшей концентрацией, чем IgG и IgA (35, 90, 4).

Изменения содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови при остром и хроническом воспалении внутренних половых органов женщин описаны многими авторами (87, 155, 68, 53, 242).

Отмечено, что при остром эндометрите происходит наиболее выраженное увеличение IgM, при обострении хронического процесса в эндометрии – IgG, а повышенный уровень IgA выявляется как при остром, так и при хроническом течении. Исследование содержания иммуноглобулинов в эндометриальном секрете у больных с острым воспалительным процессом в эндометрии выявило повышенный уровень IgG и IgA, что может быть обусловлено активацией В-клеток памяти, проникающих в эндометрий из периферических лимфоидных органов, не претерпевая стадии пролиферации для выработки этих антител (87, 166). В тоже время отсутствие IgM в содержимом полости матки, вероятно, можно расценить как результат воздействия содержащихся в слизистой матки супрессорных клеток, подавляющих пролиферацию В-лимфоцитов (155, 269).

Весьма высокие показатели содержания иммуноглобулинов всех трех классов в секрете матки отмечены у больных хроническим эндометритом, что является более информативным, чем содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови (87, 155, 22, 74). Высокие концентрации в секрете из полости матки IgG, IgA и особенно IgM при обострении хронического воспалительного процесса в эндометрии некоторые авторы предлагают использовать в качестве дополнительного диагностического теста при постановке диагноза хронического эндометрита (155, 96).

Следует отметить, что повышение продукции IgG имеет существенное значение в прогрессировании воспаления в эндометрии, поскольку антитела класса G могут активировать комплемент и привлекать в очаг воспаления

клетки, несущие Fc_γ -рецептор (нейтрофилы, макрофаги), что способствует развитию воспалительной реакции и дальнейшему повреждению слизистой оболочки матки (106, 109, 105).

Как известно, ведущая роль в индукции воспаления принадлежит полиморфно-ядерным лейкоцитам, которые постоянно мигрируют из кровотока в ткани и выполняют защитные функции, продвигаясь вплоть до эпителиального слоя (21, 89, 159, 278). Выход лейкоцитов из сосудов с их последующей трансэндотелиальной миграцией осуществляется посредством молекул межклеточной адгезии, снижение или повышение экспрессии которых может нарушать процесс мобилизации лейкоцитов в очаг воспаления (1, 121, 270, 205). Массивная нейтрофильная инфильтрация составляет важнейший элемент острой воспалительной реакции – одного из неспецифических механизмов защиты слизистых оболочек различной локализации и, в то же время, одно из проявлений их патологии. Установлено, что высокая степень активности острого воспалительного процесса в эндометрии коррелирует с повышением количества нейтрофилов в секретах и смывах из очага воспаления (124, 150, 89, 118, 282).

Известно, что функциональное состояние фагоцитов во многом определяет течение и исход воспалительного процесса. Нарушения функций нейтрофилов могут проявляться не только изменением их количества, но и рецепторных структур, метаболических процессов и др. (27, 105, 151, 121). Нейтрофилы, как фагоцитирующие клетки, способны обеспечить обширный спектр ответов на активирующие стимулы. Фагоцитируемое вещество, за счет связи с рецептором нейтрофила, приводит к гиперполяризации мембраны и выбросу дериватов кислорода и гидроксильных радикалов, что повреждает ткани при воспалении. Одновременно происходит высвобождение продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов), протеолитических ферментов (протеаз, миелопероксидазы, кислых гидролаз), цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО- α), лизоцима,

лактоферрина и др. Продукты стимулированных нейтрофилов влияют на активность макрофагов, лимфоцитов, тромбоцитов, вызывают дегрануляцию тучных клеток, активируют системы комплемента, свертывания крови, фибринолиза, индуцируют приток новых нейтрофилов в очаг воспаления (73, 111, 121, 227, 231).

Рядом работ по изучению функциональной активности нейтрофилов при воспалительных заболеваниях матки и ее придатков показано ослабление их функций, что имеет решающее значение в исходе воспалительного процесса (157, 174, 181). Вместе с тем анализ литературных данных показал, что функциональное состояние нейтрофилов при эндометритах исследовалось в основном по их способности к фагоцитозу, НСТ-редуцирующему, а в ряде работ, хемилюминесцентному ответу на дополнительную стимуляцию, а также определения активности щелочной и кислой фосфатаз (14, 140, 167, 45, 157). В литературе практически отсутствуют работы по изучению цитотоксической активности, адгезии и апоптозу нейтрофилов при эндометритах. Это обосновывает актуальность дальнейшего изучения роли нейтрофилов в патогенезе иммунных нарушений при воспалении эндометрия.

По современным представлениям иммунная система слизистых находится под комплексным контролем лимфоцитов, представленных как отдельными клеточными элементами, так и лимфоидными скоплениями (22, 20, 141).

В женских половых органах обнаруживаются структуры, напоминающие лимфоидные образования в бронхах и пейеровы бляшки в кишечнике, кроме того, в подслизистой оболочке влагалища, матки, труб определяются диффузные скопления лимфоцитов, отдельно расположенные лимфоидные, плазматические клетки, тканевые макрофаги и нейтрофилы (35, 109). Наибольшее количество лимфоцитов находится в слизистой шейки матки.

У здоровых женщин Т-лимфоциты (CD3) составляет одну треть всех лимфоцитов в цервикальном канале, что связывают с большой ролью Т-

лимфоцитов в элиминации чужеродных антигенов и регуляции функции лимфоидных и нелимфоидных органов (87, 109, 41).

Многочисленными иммуногистохимическими исследованиями доказано, что в нормально функционирующем эндометрии обязательно присутствуют Т-лимфоциты, большие гранулярные лимфоциты, макрофаги и лишь единичные В-лимфоциты (16, 109, 154). Преобладающими лимфоцитами в матке являются Т и NK-клетки. В среднем Т-лимфоциты составляют 4 % от нормальной клеточной популяции стромы эндометрия, макрофаги - 5 %. Соотношение между этими клетками меняется в зависимости от фазы менструального цикла.

По данным большинства исследований в секреторную фазу цикла отмечается увеличение Т-лимфоцитов, в среднем до 16 % клеток стромы, а в пролиферативную фазу число Т-лимфоцитов и макрофагов остается неизменным (87, 35, 154).

При исследовании биоптатов эндометрия, полученных от здоровых фертильных многорожавших женщин, выявлено преобладание Т-хелперов над Т-супрессорами в пролиферативной фазе и, наоборот, превалирование Т-супрессоров в конце секреторной фазы менструального цикла (109, 132, 96). Соотношение CD4/CD8 лимфоцитов в секреторную фазу составляет 1,6:5,0. Лимфоциты и макрофаги выявляются в строме в виде агрегатов, располагаются преимущественно в базальном слое эндометрия, часть их обнаруживается в просвете желез эндометрия. Полагают, что регуляция местного иммунитета, в том числе и популяции макрофагов, зависит от действия половых органов и осуществляется за счет эстрадиола (133, 145). Преобладание Т-супрессоров в эндометриальной строме имеет физиологическое значение и направлено для обеспечения оптимальных условий при беременности, в частности, имплантации бластоцисты (35, 154).

Данные литературы по изучению субпопуляционного состава местных лимфоцитов при воспалении внутренних половых органов у женщин немно-

гочисленны и порой противоречивы, что, вероятно, может быть объяснено особенностями забора материала и методиками исследования.

Так в ряде работ показано, что при воспалительном процессе в эндометрии наблюдается дисбаланс иммунорегуляторных лимфоцитов за счет повышения Т-хелперов (CD4), снижения цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8) и их активированной фракции. Авторы полагают, что снижение CD8-лимфоцитов указывает на ослабление противовирусного иммунитета и коррелирует с низким уровнем NK-клеток, а низкий уровень экспрессии молекул адгезии на Т-лимфоцитах способствует формированию местного иммунодефицита и хронизации воспалительного процесса (163, 41, 66).

Другие исследователи также констатируют, что при воспалении эндометрия имеет место значительный дисбаланс иммунорегуляторных лимфоцитов, который выражается в снижении как относительного, так и абсолютного количества клеток CD4⁺ фенотипа и в увеличении количества клеток CD8⁺ фенотипа, снижении иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ (133, 131, 104). Тем не менее, большинство авторов отмечают, что воспалительный процесс в эндометрии сопровождается развитием иммунной недостаточности по типу клеточного иммунодефицита, что способствует хронизации патологического процесса и снижению чувствительности к традиционной антибактериальной терапии (104, 7, 4, 66, 69).

В последние годы получены данные (204, 180, 183, 207, 209, 211), свидетельствующие о том, что в патогенезе воспалительных заболеваний важную роль имеет повышенный апоптоз клеток иммунной системы, как проявление их негативной активации, вызванной действием различных апоптогенов (цитокинов, иммунодепрессантов, продуктов перекисного окисления липидов, некоторых бактериальных агентов и др.). Однако значение апоптоза в литературе трактуется по-разному. С одной стороны апоптоз рассматривается как позитивный фактор, способствующий ограничению системной воспалительной реакции за счет элиминации из патологического очага нейтро-

филов и лимфоцитов, продуцирующих провоспалительные медиаторы, в том числе цитокины (32, 207, 213, 107). С другой - как негативный фактор, приводящий к развитию иммунодепрессии и подавлению защитной реакции организма на внедрение патогена (204, 9, 213, 253).

Изучению роли апоптоза в патогенезе воспалительных заболеваний матки посвящены лишь единичные работы (146), что обосновывает актуальность этих исследований и, в частности, при эндометритах.

В последние годы было показано, что иммунная система слизистых тесно взаимодействует с эпителиальными, нервными, мышечными и стромальными клетками (20, 23, 249, 267, 264). Значительные нарушения в системе этих взаимодействий ведут, как правило, к развитию воспаления и иммунных реакций с последующей продукцией цитокинов. Доказано участие цитокинов в патогенезе различных заболеваний, и в первую очередь, сопровождающихся воспалительными реакциями (80, 172, 231).

Иммуноцитокины продуцируются и секретируются всеми типами клеток (лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, фибробластами, клетками эндотелия, эпителия и др.) и оказывают свое действие через рецепторы на поверхности клеток-мишеней. Связывание цитокина с соответствующим рецептором приводит, как правило, к активации клетки, ее пролиферации, дифференцировке или гибели.

Регуляторные эффекты цитокинов относят к антиген-неспецифическим. Антигенная стимуляция является пусковым фактором к активации многих продуцентов цитокинов, участвующих в регуляции воспаления и иммунного ответа. Действие цитокинов реализуется по сетевому принципу, т. е. передаваемая клеткой информация содержится не в индивидуальном пептиде, а в наборе регуляторных цитокинов. При этом они действуют как синергисты или антагонисты, каскадно индуцируют выработку друг друга, трансмодулируют поверхностные рецепторы к другим медиаторам (75, 111, 171, 172, 261).

Цитокины, как короткоживущие продукты короткодистантного действия, образуясь в норме при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток и обнаруживаются в сыворотке крови в очень низких концентрациях (пкг/мл). При определении уровня некоторых цитокинов в биологических жидкостях (бронхоальвеолярный лаваж, смыв из гайморовых пазух, слезе, слюне и др.) у здоровых лиц не было выявлено повышения локальной продукции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α по сравнению с их содержанием в сыворотке крови (168, 160, 77, 275).

По биологической активности все цитокины подразделяют на цитокины-регуляторы «клеточного» антигенспецифического иммунного ответа, цитокины-регуляторы «гуморального» антигенспецифического иммунного ответа и цитокины-регуляторы воспалительных процессов (168, 160). В последние годы сложилось представление о системе цитокинов, объединяющей клетки-продуценты, растворимые цитокины и их антогонисты, клетки-мишени их рецепторы (71, 73, 172).

Известно, что в процессе представления антигена активированные макрофаги синтезируют и выбрасывают в окружающую среду ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α . В связи с этим макрофаг может активировать Т-хелперы не только дистантно, но и при непосредственном контакте. Связь между Т-хелперами и макрофагами осуществляется через специфические рецепторы для цитокинов и с помощью адгезионных молекул, синтез которых зависит от действия тех же цитокинов – ФНО- α и ИЛ-1 β (81, 111, 80, 230).

Знание природы, структуры и механизмов действия цитокинов позволило сформулировать понятие об иммуноцитокиновом статусе и определить круг иммунопатологий, при которых существенно нарушена их продукция и рецепция (92, 71, 80, 230).

Практическое значение цитокинов, прежде всего, связано с их участием в регуляции воспаления. В ответ на многочисленные повреждающие воздействия развивается воспалительная реакция, направленная на ограничение

и ликвидацию повреждения. Эта реакция может развиваться местно или на уровне всего организма, системно (71, 169, 172).

В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на две группы: провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β).

Воспалительные цитокины координируют клеточные взаимодействия, регулируют миграцию клеток в очаг воспаления, их активацию и превращение в эффекторные клетки. Воспаление является физиологической реакцией на различные стимулы, также как инфекция и повреждение тканей. Для острого воспалительного ответа характерно быстрое развитие и короткое течение, при котором локальная воспалительная реакция сопровождается системной, известной как острофазовый ответ. Острая воспалительная реакция инициируется вследствие активации тканевых макрофагов и секреции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , среди которых ИЛ-1 является главным медиатором развития местной воспалительной реакции (143, 80, 261). Под влиянием ИЛ-1 возрастает концентрации продуктов метаболизма фосфолипидов (простагландинов, тромбоксана, тромбоцитарного фактора) в клетках воспалительного экссудата, что вызывает вазодилатацию. В костном мозге возрастает число гранулоцитов, рециркулирующих в зону воспаления. Нейтрофилы из периферической крови также усиленно мигрируют в очаг воспаления. С повышением локального уровня ИЛ-1 при агрегации гранулоцитов повышаются процессы их дегрануляции (190, 33, 144, 265).

В случае элиминации воздействия, вызвавшего воспалительную реакцию, процесс останавливается. Если стимул достаточно сильный, образуется большое количество ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6, их концентрация в крови повышается. Повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови приводит к активации различных систем организма и развитию острофазового ответа, который характеризуется лихорадкой, похуданием, снижением аппетита,

лейкоцитозом, появлением острофазовых белков в сыворотке крови, активацией гипотизоадреналовой и свертывающей систем крови, развитием болевого синдрома и, как следствие, нарушению функционирования различных органов (71, 169, 275). При хроническом воспалении ИЛ-1 β вызывает постоянный приток крови к очагу воспаления, повышенную свертываемость крови с образованием сгустков и эндотелиальным кровотоком (224, 277). Течение и исход воспалительного процесса контролируют противовоспалительные цитокины. В частности, ТФР- β , ИЛ-4 и ИЛ-10 участвуют в его ограничении путем подавления секреции провоспалительных цитокинов, регулируя, таким образом, степень повреждения тканей (169, 261). ИФН- γ также является регулятором продукции воспалительных цитокинов, способствуя усилению синтеза и секреции ФНО- α и ингибируя синтез ИЛ-10 еще на ранней стадии транскрипции (51, 176, 215, 222).

При длительном присутствии в организме чужеродного антигена развивается хроническое воспаление. Как известно, при локализации в очаге размножения патогена и хронизации патологического процесса изменяется цитокиновый фон. Постепенно превалирующими над ИЛ-1 β и ФНО- α становятся ИЛ-6 и ИФН- γ . ИЛ-6 начинает подавлять продукцию ИЛ-1 β и ФНО- α , активировать синтез белков острой фазы в печени, стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечную систему, что способствует регуляции воспалительного процесса (73, 111, 265, 261).

Дисбаланс в выработке цитокинов может привести к нарушению взаимосвязей в локальной системе (73, 76, 277), что в конечном итоге приведет к патологии регенерации (длительно незаживающие раны, грубое рубцевание, развитие тяжелых эксудативных реакций и т. д.). Показано, что неблагоприятный исход тяжелых гнойно-воспалительных процессов коррелирует с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, главным образом, ИЛ-1 β и ФНО- α (92, 82, 25, 93).

Таким образом, все этапы формирования местной и системной воспалительных реакций контролируются цитокинами (91, 92, 111, 170).

С учетом того, что цитокины являются не только эндогенными регуляторами иммунных реакций, но и ключевыми факторами, инициирующими развитие воспалительного процесса различной локализации, в последние годы в литературе появились исследования, посвященные изучению влияния цитокинов на течение и исход воспаления в эндометрии (133, 94, 18, 162, 44).

Так, в ряде работ показано, что определение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6) у рожениц с высокой степенью риска развития эндометрита после кесарева сечения может служить надежным критерием его доклинической диагностики и тестом прогнозирования исхода заболевания. Авторы отмечают, что наиболее показательным является определение концентрации ИЛ-6 и ФНО- α на 2-3 сутки послеродового периода (24, 18). Изучение некоторыми исследователями сывороточного интерферона у женщин с послеродовым эндометритом выявило повышение его уровня в 2 раза по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало об остроте воспалительного процесса. Повышение концентрации сывороточного интерферона сочеталось с угнетением ИФН-синтезирующей функции лимфоцитов (152, 153, 185).

В изучении патогенеза хронического эндометрита в настоящее время наиболее признанной является точка зрения о возникновении хронического воспаления в эндометрии как результата дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенами, представителями микробиоценоза - с другой (96, 145).

В последние годы в литературе появились данные о взаиморегулирующих эффектах между иммунной и эндокринной системами, которые выражаются как в реализации гормональных влияний через цитокиновый каскад, так и в непосредственном участии цитокинов в высвобождении ряда гормонов. Так, в эксперименте показано ингибирующее влияние ИЛ-1 на высвобо-

ждение релизинг-гормонов гипоталамусом, тогда как ФНО- α , напротив, стимулирует их синтез (35, 96).

Изменение клеточного состава эндометрия при хроническом эндометрите, нарушение процессов пролиферации и дифференцировки свидетельствуют о несомненном дисбалансе иммунорегуляторных молекул - цитокинов (94, 96). Однако этот вопрос в литературе освещен недостаточного и лишь в единичных работах исследовался уровень про- и противовоспалительных цитокинов при хронических эндометритах, отмечено, что дисбаланс воспалительных цитокинов имеет важное значение в исходе заболевания (145, 5, 162).

Таким образом, анализ литературы показал существование неоспоримой связи между развитием воспаления различной локализации и дефектами в иммунной системе. Однако применительно к воспалительному процессу в эндометрии этот вопрос недостаточно освещен и, в ряде случаев, носит противоречивый характер. Перспективным представляется дальнейшее исследование содержания «воспалительных» медиаторов в эндометриальном секрете для выяснения их роли в развитии острого и хронического воспаления в эндометрии. Дальнейшее изучение иммунопатогенетических механизмов эндометритов необходимо для разработки более эффективных методов их лечения и профилактики.

1.2. Методы иммунотерапии в комплексном лечении эндометритов и их клиническая эффективность.

В последние годы установлено, что нарушение функционирования иммунной системы при различных патологических состояниях имеет определяющее значение в течение и исходе заболеваний с выраженными проявлениями воспалительных реакций и иммунологической недостаточности (8, 30, 100, 89, 127).

Данные литературы свидетельствуют о том, что воспалительные процессы в матке и ее придатках, оставаясь наиболее частыми заболеваниями, выявляемыми в репродуктивном возрасте у 60- 65 % женщин, сопровождаются развитием иммунной недостаточности как системного, так и местного характера (133, 151, 154, 145).

Установлено, что важнейшим патогенетическим фактором иммунной депрессии является накопление в организме эндогенных супрессорных факторов (протеолитических ферментов, активных метаболитов кислорода, кининов, провоспалительных цитокинов, белков острой фазы, иммунных комплексов, продуктов распада тканей и микроорганизмов), препятствующих нормальному функционированию клеток иммунной системы, их активации, взаимодействию, и как следствие, нормальной продукции регуляторных медиаторов иммунитета (108, 92, 58, 100, 134). Явления иммунодефицита усугубляют антибактериальные, противовоспалительные препараты, анестетики и др. Нарушения в системе иммунитета создают благоприятные условия для активации условно-патогенной флоры, снижают эффективность проводимой терапии, что способствует затяжному течению патологического процесса в матке, развитию осложнений и хронизации (133, 154, 145).

В связи с этим, восстановление функциональной полноценности иммунной системы является важной частью комплексной терапии воспалительных заболеваний матки и ее придатков (89, 97, 198, 223).

Известно, что основой этиопатогенетического лечения эндометритов является антибактериальная терапия (124, 38, 125, 220, 256). С учетом ведущей роли в этиологии эндометритов условно-патогенной флоры (140, 103, 256) обоснована целесообразность использования комбинаций антибиотиков эффективных в отношении как аэробной, так и анаэробной инфекции. Классическими комбинациями стали: гентамицин и клиндамицин, цефалоспорины и метронидазол (123, 199).

Однако в последнее время в связи с широким распространением микроорганизмов, устойчивых к действию β -лактамных антибиотиков, значительно снизилась эффективность аминогликозидов и цефалоспоринов в терапии эндометритов (123, 116, 158, 125). В связи с чем в последние годы разработаны комбинированные препараты, сочетающие в себе полусинтетические пенициллины с ингибиторами β -лактамаз. Результатами экспериментальных и клинических исследований показано, что эти препараты обладают не только высокой эффективностью в отношении факультативных и облигатных анаэробов, но и иммуномодулирующей активностью. Последнее особенно важно, так как большинство воспалительных процессов различной локализации, в том числе во внутренних половых органах женщины, сопровождаются развитием выраженной иммуносупрессии – одного из факторов, определяющих течение и исход воспалительного процесса (152, 1, 56, 58, 225, 238).

В настоящее время экспериментальными исследованиями выявлены иммуномодулирующие свойства у цефалоспоринов III и IV поколений, новых макролидов (14-, 15-, 16-членных полусинтетических производных эритромицина), фторхинолонов и др. (123, 40, 48, 238, 225). Так было показано, что цефалоспорины (цефозидим, цефтизидим, цефаклор и др.) снижают секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) лимфоцитами и моноцитами (48, 238). Получены данные, что эти препараты, в частности цефтизидим, участвуют в защите плазматических ингибиторов протеаз от инактивации активными формами кислорода (220, 283).

Иммуномодулирующий эффект выявлен и у новой генерации макролидов. Так, азитромицин и кларитромицин регулируют продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ГМ-КСФ), уменьшая их избыточное образование, а при относительном дефиците стимулируют синтез данных медиаторов (122, 255, 256).

Антибиотик из этой же группы рокситромицин блокирует синтез макрофагами ИЛ-8 и снижает экспрессию адгезинов на нейтрофилах, подавляет цитокинзависимую индукцию гистиндекарбоксилазы, что приводит к снижению уровня гистамина и уменьшению воспалительной реакции (220, 238).

Экспериментальными исследованиями было доказано, что препараты фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин и офлоксацин) оказывают дозозависимый эффект на секрецию ИЛ-1, ИЛ-2, а также продукцию иммуноглобулинов (126, 48, 260, 283).

Таким образом, приведенные литературные данные показывают, что основные группы современных антибиотиков (цефалоспоринов, макролидов, азалидов, фторхинолонов и др.) характеризуются не только противовоспалительным, но и иммуномодулирующим действием, что является важным фактором повышения эффективности химиотерапии при воспалении, в том числе в акушерско-гинекологической практике.

Как уже отмечалось, острый воспалительный процесс характеризуется накоплением в крови эндогенных супрессорных факторов, препятствующих нормальному функционированию клеток иммунной системы (100, 141, 169, 182). Учитывая это в комплексном лечении эндометритов используют энтеросорбцию, способствующую снижению эндогенной интоксикации, достижению более быстрого и стойкого клинического эффекта, положительной динамике показателей клеточного и гуморального иммунитета (124, 113). Так, в работе Дергачевой Т. И. с соавторами (1999) показано, что применение в комплексном лечении эндометритов лимфотропно-сорбционной терапии (введение в подслизистый слой верхней трети заднего свода влагалища анти-

биотика в $\frac{1}{4}$ суточной дозы и влагалищных тампонов с углеродминеральным сорбентом СУМС- 1 в стадии экссудации) приводило к более быстрому купированию воспаления в матке. Механизм действия сорбента заключается в «разгрузке» лимфатического русла и освобождения очага воспаления от микробных агентов, токсинов, иммунных комплексов и др. Авторы отмечают, что на фоне лимфотропно-сорбционной терапии наблюдалась более выраженная динамика субпопуляционного состава «местных» Т-лимфоцитов, вероятно, вследствие разгрузки лимфатических путей, удаления антигенов и снижения местной интоксикации.

Одним из методов, направленных на снижение концентрации иммуносупрессорных субстанций в крови является экстракорпоральная гемокоррекция. Патогенетические аспекты данного метода обусловлены тремя основными видами воздействия: детоксикацией, реологической коррекцией и иммунокоррекцией (102, 101, 262). Эффект иммунокоррекции реализуется в результате механического удаления из кровеносного русла антигенов, в том числе аутоантигенов, что «разгружает» на какой-то срок специфические иммунные механизмы их элиминации.

Заслуживает внимания опыт применения плазмафереза, иммунокорригирующий эффект которого обусловлен также выведением из организма экзо- и эндотоксинов, антител и иммунных комплексов, компонентов разрушенных клеток и выделяемых ими ферментов, пептидов, кининов и других биологически активных веществ. Плазмаферез способствует деблокированию макрофагальной системы и естественных путей элиминации иммунных комплексов (101, 119, 274). Одним из механизмов, обеспечивающих лечебный эффект плазмафереза, считают деплазмирование клеточных элементов, в результате чего нормализуются взаимодействия между клетками, усиливается клеточная пролиферация (274). Терапевтический эффект плазмафереза связан также с удалением из крови ключевых цитокинов воспаления ФНО и ИЛ-1 (17, 28). Широта терапевтического действия, доступность и использо-

вание современных технических возможностей способствовали внедрению плазмафереза в клиническую практику, в том числе акушерско-гинекологическую.

Анализ литературы показал, что плазмаферез применяется в комплексном лечении эндометритов при тяжелом и среднетяжелом течении, сопровождающихся эндотоксикозом (103, 52, 6, 5). Применение плазмафереза приводило к выраженному положительному влиянию на тяжесть клинических проявлений эндотоксикоза, уменьшению осложнений (119, 178, 274).

Однако в гинекологической практике применение данного метода ограничено, так как до настоящего времени не разработаны четкие показания и противопоказания, не определены объемы плазмозамещения и плазмозамещения, не изучено влияние плазмафереза на специфические функции женского организма (2, 161). Кроме этого, осложнения, возникающие во время плазмафереза (гемодинамические расстройства, пирогенные реакции, а также цитратная интоксикация и др.) ограничивают его применение в лечении воспалительных заболеваний внутренних гениталий (119, 6).

Наряду с плазмаферезом в ряде работ отмечается положительный клинический эффект внутрисосудистого, ультрафиолетового и лазерного облучения крови, приводящий к более быстрому купированию воспаления в эндометрии и иммунной дисфункции (31, 5, 201, 118, 186, 161).

В последние годы в комплексном лечении острых воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин стали применяться внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора (70, 85, 74, 156). Теоретические предпосылки к применению медицинского озона для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов основаны на неспецифическом саногенном действии озона, которое можно использовать на всех этапах патогенетической терапии воспалительных процессов (59, 161).

В этом плане представляют интерес исследования, проведенные Т. С. Качалиной с соавторами (1999) показавшими, что применение активной формы кислорода в качестве компонента комплексного лечения эндометритов и аднекситов, способствовало быстрому и стойкому купированию воспалительного процесса. Это сочеталось с нормализацией функциональной активности нейтрофилов, соотношения в сыворотке крови иммунорегуляторных CD4/CD8 лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов основных классов.

Как уже отмечалось, многочисленными исследованиями установлено, что воспалительные заболевания матки и ее придатков сопровождаются существенными нарушениями в системе иммунитета, что послужило основанием для включения в комплексное лечение данной патологии различных методов иммунотерапии (163, 166, 104, 150, 174).

В настоящее время с целью иммунокоррекции в лечении острых и хронических эндометритов стали широко использоваться иммунотропные препараты различного происхождения (94, 89, 65, 47, 62).

Направленность действия иммунотропных препаратов зависит как от их дозы, так и от исходного состояния иммунной системы больного (177, 120, 189). К препаратам, обладающим преимущественно иммуностимулирующей активностью, относят гормоны тимуса, и их синтетические аналоги (Т-активин, тималин, эпиталамин, вилозен, тимоген, иммунофан и др.). Действие этих препаратов направлено на восстановление нарушенного, в основном, Т-клеточного звена иммунитета. Они активируют созревание макрофагов, восстанавливают количество Т-лимфоцитов и их функциональную активность (120, 42, 192, 127). Применение этих препаратов в комплексном лечении эндометритов существенно влияло на сроки купирования воспалительного процесса в эндометрии, способствовало более быстрому восстановлению иммунореактивности (131, 46, 181, 198).

В ряде работ показана эффективность, в комплексе с антибактериальной терапией эндометритов и сальпингоофоритов, представителя нового класса тиопозитинов - глутоксима (42, 64). Механизм действия препарата обусловлен иммунокорригирующим эффектом на процессы стимуляции, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, их апоптоза и продукции «воспалительных» цитокинов (42, 120).

Длительные фундаментальные исследования синтетических стимуляторов иммунитета завершились созданием двух новых иммуномодуляторов – полиоксидония и ликопида (128, 129). Полиоксидоний имеет широкий спектр иммунофармакологического воздействия, кроме того он обладает детоксицирующими свойствами, что позволило с успехом применять его при гнойно-воспалительных процессах (65, 149). Другой препарат – ликопид является синтетическим аналогом компонента клеточной стенки бактерий и обладает способностью воздействовать практически на все популяции клеток иммунной системы (129, 42). Опыт применения этих препаратов в терапии воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин и, в частности, эндометритов, показал достаточно высокую клиническую эффективность, особенно при хроническом эндометрите (65, 149).

Одной из основных проблем современной клинической иммунологии является направленная иммунокоррекция, предусматривающая физиологическое исправление дефектов иммунитета без развития нежелательных побочных эффектов. Этим требованиям отвечают препараты, разрабатываемые на основе эндогенных иммунорегуляторных пептидов, реализующих свои иммуномодулирующие свойства по природным механизмам. Известно, что на основе иммунорегуляторных пептидов костного мозга, миелопептидов, разработан и эффективно используется в клинической практике препарат миелопид (148, 114, 117).

В немногочисленной литературе, посвященной изучению клинической эффективности миелопида при воспалительных заболеваниях матки отмеча-

ется положительная клиническая динамика в купировании воспалительного процесса, коррелирующая с восстановлением исходно нарушенных показателей Т- и В - звеньев иммунитета, а также функциональной активности нейтрофилов (89, 198, 145).

Как известно, развитие инфекции приводит к нарушению многих метаболических процессов в организме, супрессирует специфические и неспецифические факторы резистентности, формирует острые и хронические синдромы вторичных иммунодефицитов (1, 56, 30). Поэтому, наряду с применением антибиотиков, иммунотерапия является важной составной частью комплексного лечения, направленного на модуляцию воспалительных процессов. Результаты клинических исследований свидетельствуют о необходимости применения при воспалительных процессах комбинированной терапии комплексными препаратами иммуноглобулинов, среди которых наиболее эффективны пентаглобин, интраглобин, сандоглобулин и др. (57, 120). Среди отечественных препаратов хорошо зарекомендовали себя человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения и полиглобулин.

Высокая клиническая эффективность препаратов иммуноглобулинов, как средств заместительной иммунотерапии, показана при тяжелых послеродовых эндометритах (103, 11, 145). Однако, высокая стоимость ограничивает их широкое применение в практической гинекологии.

Как уже отмечалось, факторы местного иммунитета слизистых репродуктивного тракта женщины на уровне влагалища и шейки матки являются первой линией противoinфекционной защиты, которые или предупреждают или ограничивают размножение микроорганизмов и препятствуют их проникновению в верхний отдел половых органов (108, 109, 20, 169, 181).

От состояния факторов местной защиты слизистых зависит течение и исход воспалительного процесса на уровне поврежденного органа. При воспалительных заболеваниях в первую очередь нарушаются факторы местной иммунной защиты, что обосновывает местное применение иммуностропных

препаратов (96, 133, 158). Так, в литературе описана эффективность орошения полости матки при эндометритах деринатом - 0,25 % раствором дезоксирибонуклеината натрия (68), раствором метилурацила (26, 152, 13), а также применения в суппозиториях полиоксидония (149), комплексного иммуноглобулинового препарата (4), плаферона (153, 185) и др.

Таким образом, использование различных методов иммунокоррекции в комплексном лечении воспалительных заболеваний матки является патогенетически обоснованным и перспективным направлением терапии.

Вместе с тем, эффективность иммунотерапии во многом зависит от выбора иммуностропного препарата, его дозы и схем лечения с учетом показателей системного и местного иммунитета (46, 56, 120).

В связи с этим главным принципом лечения различных заболеваний является применение медикаментозных средств иммуноориентированной терапии, среди которых особое место, благодаря доказанной иммуностропности, занимают цитокиновые препараты (72, 33, 77, 171).

Иммунотерапия с помощью рекомбинатных цитокинов считается в настоящее время одним из наиболее перспективных и постоянно совершенствуемых направлений иммунофармакологии (203, 183, 202, 265).

Как известно, семейство цитокинов, включающее интерлейкины, интерфероны, ростовые и колониестимулирующие факторы, а также хемокины, представляет собой совокупность сигнальных полипептидных регуляторных молекул иммунной системы (203, 111, 247). Обладая широким спектром биологической активности, цитокины определяют не только адекватный уровень иммунного ответа, но и регулируют процесс взаимодействия между нервной, иммунной и эндокринной системами организма (160, 171, 212, 234). Строение и эффекты большинства цитокинов хорошо изучены (235, 275, 277). Некоторые цитокины в настоящее время получены методами генной инженерии и биотехнологии в форме рекомбинантных препаратов, полностью иден-

тичных эндогенным молекулам, а количества выделяемых цитокинов достаточны для их клинического применения.

При использовании рекомбинантных цитокинов эффективность иммунотерапии значительно возрастает за счет обеспечения адекватной и целенаправленной медикаментозной коррекции иммунных дисфункций. В организме эндогенные цитокины восполняют дефицит эндогенных регуляторных молекул, достаточно полно воспроизводят их эффекты, что чрезвычайно важно при острой и хронической патологии, когда применение традиционных иммуномодуляторов или индукторов синтеза цитокинов не дает результатов из-за истощения компенсаторных возможностей иммунной системы.

Лекарственные препараты на основе цитокинов в настоящее время находят широкое применение в лечении инфекционных, онкологических, гнойно-септических и других заболеваний (72, 25, 34, 49, 195), в том числе в акушерско-гинекологической практике (47, 94, 54, 90).

В настоящее время накоплен достаточный опыт клинического применения рекомбинантных препаратов ИЛ-2 (120, 49, 98, 42). Установлено, что препараты ИЛ-2 (ронколейкин, пролейкин и др.) индуцируют пролиферацию Т- и В- лимфоцитов, НК- клеток, повышают их цитотоксическую активность (120, 42). На сегодняшний день имеются данные об успешном применении ронколейкина в лечении послеродового эндометрита (54, 49, 98). Положительный эффект отмечался уже через сутки: улучшалось состояние больных, уменьшались симптомы интоксикации. Ронколейкин способствовал более быстрому заживлению послеоперационных ран, восстанавливая количество и функциональную активность Т- клеток.

Наиболее изученными и широко используемыми в настоящее время являются препараты интерферонов (51, 29, 222, 223).

Интерфероны (ИФН) продуцируются многими типами клеток иммунной системы и имеют решающее значение в противоопухолевой и противо-

вирусной защите непосредственно или через активацию киллерных или цитотоксических клеток (60, 91, 179).

Препараты ИФН широко используются в клинике для лечения онкологических и инфекционных заболеваний (120, 98, 42, 218).

В последнее время в литературе появились сообщения об использовании ИФН- α_2 (реаферона, виферона) для лечения инфекций бактериальной природы. Предпосылкой для их применения послужили данные экспериментальных исследований, установившие протективное действие ИФН- α при бактериальных инфекциях (51, 253, 221), а также его способность усиливать фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов (91, 218).

В гинекологической практике препараты ИФН используют в основном для лечения заболеваний передающихся половым путем (47, 153).

Однако с учетом современных особенностей этиологии эндометритов (вирусно-бактериальной), препараты ИФН используют в лечении данного заболевания с положительным клиническим эффектом (47, 66, 67).

При изучении влияния рекомбинантного ИФН- γ на течение бактериальных инфекций, установлено, что антибактериальная активность препарата реализуется через стимуляцию фагоцитов совместно с ФНО- α , следствием чего является продукция H_2O_2 и уничтожение микроорганизмов. При этом ИФН- γ потенцирует синтез и секрецию ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 (159, 227, 222, 233).

Так как иммунобиологическое действие ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- α и ИФН- γ и др. плеiotропно и распространяется на макрофаги, Т- лимфоциты, нейтрофильные фагоциты, клетки эндотелия сосудов, соединительной и нейроэндокринной тканей (111, 80, 276), это позволяет объединить их в одну группу цитокинов первой фазы иммунного ответа (92, 100, 277).

Поскольку, патологические процессы и, особенно, инфекции всегда сопровождаются дисбалансом продукции этих цитокинов, и в первую очередь, на уровне поврежденного органа, то наиболее перспективным является им-

муноотерапия с включением средств, корригирующих продукцию цитокинов первой фазы иммунного ответа (92, 191). Кроме того, показано, что лечебная эффективность препаратов ИФН нередко связана с сопутствующей цитокиновой активностью (100, 277). Следовательно, для достижения максимального терапевтического эффекта перспективным является использование препаратов с оптимальным соотношением цитокинов.

Одним из таких препаратов является лейкинферон, включающий ИФН- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , МИФ и ЛИФ в их естественном соотношении (96). Изучение иммунобиологических эффектов лейкинферона подтвердило, что его действие иммуностропно и связано с модуляцией реакций, управляемых цитокинами первой фазы воспаления (63, 92, 93). Как правило, иммунорекоррекция лейкинфероном сопровождается увеличением числа $CD4^+$ лимфоцитов, обычно депрессированных при инфекционном процессе, нормализацией иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+$), повышением адекватности иммунного ответа на антиген, за счет усиления экспрессии антигенов ГКГ I и II классов на моноцитах, лимфоцитах, эндотелиальных клетках (92, 95). Кроме того, установлено, что под влиянием лейкинферона нормализуется активность фагоцитов у пациентов с инфекционными и онкологическими заболеваниями, возрастает их киллинговая функция и функциональный резерв (112, 91, 93).

Особенности иммуномодулирующего действия лейкинферона и характер изменений в иммунном статусе больных с воспалительными заболеваниями матки и ее придатков стали обоснованием к применению данного препарата при этой патологии. При анализе терапевтической эффективности лейкинферона при эндометритах показано, что препарат более быстро, по сравнению с традиционной терапией, купирует воспаление, предотвращает развитие осложнений, нормализует исходно нарушенные показатели клеточного звена иммунитета, цитокиновый и интерфероновый статус, повышает уровень sIg A в смыве из полости матки (94).

Таким образом, эффекты комбинации цитокинов (плейотропность, каскадность, синергические и антагонистические воздействия на клетки-мишени) значительно отличаются от эффектов, вызываемых отдельными пептидами. Все это обосновывает перспективность использования комплексов цитокинов при лечении различных воспалительных заболеваний.

Однако, цитокины, как короткоживущие продукты короткодистантного действия, оказывают желаемый эффект при условии их высокой локальной концентрации, а их системное назначение сопряжено с частым развитием побочных эффектов (46, 81, 160, 169, 248). Поэтому одним из наиболее перспективных методов лечения является локальное применение цитокинов.

В литературе приведены данные по применению индивидуальных цитокинов (ИФН, беталейкина, ронколейкина и др.) для ускорения заживления трофических, инфицированных и ожоговых ран (60, 34, 92, 32, 142, 195), купирования гнойно-воспалительного процесса при гайморитах (130, 49, 86, 98), абсцессах легких и эмпиемах плевры (196, 197). Авторы констатируют, что местное применение препаратов цитокинов повышало чувствительность к антибактериальной терапии, приводило к быстрому угасанию воспалительных проявлений и санации очагов.

Локальное использование комплекса цитокинов заданной специфичности, а не отдельных пептидов, дает возможность более разносторонне корректировать спектр репаративных процессов (76, 81, 79). В данном случае эффекты цитокинов направлены не только на иммунокомпетентные клетки, но и на клетки, участвующие в процессах регенерации поврежденной поверхности (эпителиальные, эндотелиальные клетки, фибробласты и др.).

Локальное применение цитокинов при их оптимальном соотношении позволяет уменьшить, а в ряде случаев избежать развития тяжелых осложнений, создать достаточно высокую концентрацию их в очаге воспаления, направлено воздействовать на определенные стадии воспаления (82, 33, 86, 197, 200).

На кафедре иммунологии РГМУ был разработан метод получения естественного комплекса природных цитокинов (ЕКПЦ), секретируемых при культивировании ФГА-стимулированных лейкоцитов периферической крови человека или свиньи. Композит гетерологических (свиных) цитокинов сходен по многим параметрам с цитокинами человека, обнаруживает активность ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α , МИФ, ТФР- β и не представляет потенциальной опасности инфицирования пациента вирусами гепатита, ВИЧ и др. (79, 80).

Предпосылкой для использования в лечебной практике локальной цитокинотерапии послужили результаты экспериментальных исследований, показавшие, что комплекс аутологичных цитокинов ускоряет процесс заживления инфицированных ран у кроликов и предотвращает развитие гнойных осложнений, снижая микробную обсемененность (33, 76, 79).

Работами ряда авторов была показана высокая клиническая эффективность локальной цитокинотерапии при лечении раневых процессов различной этиологии, при воспалительных заболеваниях глаз, пародонта (77, 200), верхнечелюстных пазух (88), тонзиллите и абсцессах легких (196, 197).

Несмотря на различную локализацию патологического процесса, были отмечены общие закономерности влияния локальной цитокинотерапии на течение воспаления, характеризующиеся быстрым купированием признаков воспаления, ранней эпителизацией, анальгезирующим эффектом, ограничением применения антибактериальных и гормональных препаратов, достижением длительной стойкой ремиссии (82, 77, 88, 197).

Это обосновывает актуальность дальнейшего изучения механизмов и терапевтической эффективности локальной цитокинотерапии при различных воспалительных процессах, в том числе при воспалительных заболеваниях матки и ее придатков.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Объем исследований.

Под нашим наблюдением было 93 пациентки с острым и обострением хронического эндометрита в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $25,12 \pm 1,35$ лет), находившихся на лечении в гинекологическом отделении Областной акушерско-гинекологической больницы г. Курска в период с 2000 по 2002 г.

Среди них 53 женщины с острым эндометритом, возникшим после родов и абортов, по способу лечения были разделены на 2 группы: основную – 27 больных, в комплексном лечении которых применяли топическую цитокинотерапию с препаратом Суперлимф и контрольную – 26 больных, получавших традиционное лечение (табл. 1). Кроме этого, в каждой группе пациенток по клиническому течению эндометрита выделяли 2 подгруппы, в первую из которых были включены женщины с классической картиной острого эндометрита (14 больных из основной группы и 13 – из контрольной), а во вторую – с вялотекущим течением острого эндометрита (по 13 больных, соответственно).

Пациентки с вялотекущим течением острого эндометрита имели в анамнезе 1 – 2 и более курсов антибактериальной терапии.

Таблица 1

Распределение больных эндометритом по группам.

Группы больных	Острый эндометрит (n = 53)		Хронический эндометрит (n = 40)
	Классическое течение	Вялотекущее течение	
Основная группа	14	13	21
Контрольная группа	13	13	19
Итого	27	26	40

Примечание: контрольная группа – больные, получавшие традиционное лечение; основная группа – традиционное лечение в сочетании с топической цитокинотерапией.

С хроническим эндометритом в стадии обострения мы наблюдали 48 пациенток, которые также в зависимости от способа лечения, были разделены на основную и контрольную группы (21 и 19 больных, соответственно).

2.2. Методы клинического обследования.

Комплексное обследование больных включало:

- оценку анамнестических данных и объективного статуса пациенток (жалоб, возраста, менструальной и репродуктивной функций);
- ультразвуковое исследование гениталий;
- бактериологическое исследование мазка из цервикального канала;
- обследование на ЗППП методом ПЦР;
- гистероскопию с гистологическим исследованием эндометрия.

Ультразвуковое исследование

гениталий проводили аппаратом «Acuson –128 XR 10» (США) конвексным трансабдоминальным и трансвагинальным датчиком с частотой 2,5 - 7 МГц. УЗИ проводили до начала лечения и после его окончания. При этом оценивались следующие показатели: анатомо-топографическое расположение матки, придатков, контуры, размеры, структура миометрия, состояние радиальных и спиральных сосудов матки. Биометрия матки включала определение 3-х размеров: длины, переднезаднего размера и ширины. Выявление особенностей эндометрия включало определение его размеров, формы, локализации, эхогенности, внутреннего строения, состояние контуров и их четкость, М-эхо.

Бактериологическое исследование

отделяемого из цервикального канала проводили на базе бактериологической лаборатории ОКВД г. Курска.

Забор материала выполнялся с помощью петли и стерильного ватного тампона следующим образом. После удаления слизи с поверхности влажной части шейки матки, проводили забор содержимого цервикального канала, затем петлю с тампоном опускали в пробирки с питательной средой для определения стерильности. Аналогично осуществляли забор материала и его посев, который производился культуральным методом, на питательные среды для идентификации трихомонад, уреаплазмы и микоплазм.

Определение инфекций, передающихся половым путем, осуществляли методом ПЦР на базе лабораторий ОКВД и Центра планирования семьи и репродукции человека г. Курска. Забор материала для этих исследований выполнялся после удаления слизи ложкой Фольксмана с поверхности влажной части шейки матки. Материал для исследования, взятый из цервикального канала и уретры, помещался в специальные стерильные пробирки с физиологическим раствором.

Эндоскопическое исследование

проводилось гистероскопом фирмы «Karl Storz» (Германия) с применением оптической трубки фирмы «Hopkins», имеющей 5-кратное увеличение и угол наблюдения 30 градусов.

Операцию проводили жидкостным методом с использованием раствора 5% глюкозы без стабилизатора в объеме 400 мл. Гистероскопия выполнялась в стационаре с применением внутривенного обезболивания. Техника операции заключалась в расширении цервикального канала расширителями Гегара до номера 10, введением гистероскопа с подключенным световодом и промывной системой. Осмотр включал: общий обзор полости матки, цвет, рельеф стенок, выраженность сосудистого рисунка, слизистой оболочки полости

матки, наличие кровоизлияний, состояние устьев маточных труб, а также наличие или отсутствие эндометриоидных ходов, полипов, фиброзных узлов, остатков децидуальной и плацентарной ткани, инородных тел, синехий, состояние эндоцервикса. Под контролем зрения осуществляли забор патологически измененного участка эндометрия или соскоб со всех стенок полости матки с последующим его гистологическим исследованием. Длительность процедуры составляла около 10-15 минут. Гистероскопическая картина состояния полости матки оценивалась согласно данным Г.М. Савельевой с соавт. (1999). Гистероскопия проводилась ряду больных до начала лечения, на фоне традиционного лечения и после проведения топической цитокиноотерапии.

Для сравнения динамики клинической картины и эффективности различных методов лечения была разработана балльная оценка выраженности клинических симптомов эндометрита (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая оценка тяжести эндометрита в баллах.

Симптомы	Баллы			
	3	2	1	0
Интоксикация	Выраженная	умеренная	незначительная	отсутствует
Лихорадка	39-40	38-38,9	37-37,9	менее 37
Боль внизу Живота	Выраженная	умеренная	незначительная	отсутствует
Боль при бимануальном исследовании	Выраженная	Умеренная	незначительная	отсутствует
Характер и количество выделений	Обильные гнойевидные	умеренные гнойевидные с примесью крови	Серозные	слизистые

2.3. Способ топической цитокинотерапии.

Топическая цитокинотерапия с препаратом Суперлимф применена в комплексном лечении у 27 пациенток с острым и у 21 – с обострением хронического эндометрита.

Показанием к назначению топической цитокинотерапии была неэффективность или малая эффективность традиционного лечения.

Больным с классическим течением острого эндометрита топическую цитокинотерапию проводили с 5-6 суток традиционного лечения, а с вялотекущим течением острого и обострением хронического эндометрита – параллельно с началом традиционного лечения.

Перед лечением препаратом Суперлимф всем пациенткам производили УЗИ с оценкой размеров полости матки.

Противопоказанием к назначению топической цитокинотерапии являлось наличие остатков децидуальной оболочки или плацентарной ткани в полости матки, гематометра. У этих больных топическую цитокинотерапию применяли только после выскабливания полости матки.

Для проведения топической цитокинотерапии препарат Суперлимф, представляющий комплекс природных цитокинов, вводили ежедневно в полость матки через кубитальный катетер (медленно) в дозе 100 мкг на 2 – 5 мл физиологического раствора. Курс лечения составлял от 3 до 5 дней.

При этом ни у одной пациентки, получавшей топическую цитокинотерапию, осложнений не наблюдалось.

Эффективность лечения оценивали по следующим показателям: уменьшение или исчезновение болей внизу живота и при бимануальном исследовании матки, снижение температуры тела, уменьшение количества и характера выделений из половых путей.

После лечения всем больным проводили УЗИ, при котором наблюдалась картина купирования воспалительного процесса в матке.

Наиболее частыми причинами развития острого эндометрита являлись роды, осложненные длительным безводным периодом, внутриутробное инфицирование плода, внутриматочные манипуляции (ручная ревизия, после родовый кюретаж матки), а также медицинские аборт и самопроизвольные выкидыши, воспалительные заболевания гениталий.

Среди пациенток с острым эндометритом была выделена группа с вялотекущим течением заболевания, в анамнезе у которых было 1-2, а иногда и более курсов антибактериальной терапии.

В этих случаях неэффективность или малая эффективность антибактериальной терапии являлась показанием к назначению топической цитокино-терапии.

Клиническое течение заболевания у данной группы больных характеризовалось субфебрилитетом, слабостью, незначительными болями внизу живота, гнойно-сукровичными выделениями из половых путей.

У пациенток с классическим течением эндометрита отмечалась выраженная интоксикация, повышение температуры до 39-40 градусов с ознобами, интенсивными болями внизу живота, отек и болезненность матки при бимануальном исследовании, обильные гнойно-сукровичные выделения из половых путей. У 4 больных, как в контрольной, так и в основной группах, отмечались симптомы раздражения брюшины.

У пациенток с обострением хронического эндометрита (средний возраст $26,8 \pm 1,4$ года) в анамнезе отмечались медицинские аборт, роды, осложненные эндометритом, воспалительные заболевания гениталий, самопроизвольные выкидыши, замершие беременности, бесплодие, нарушение менструальной функции.

Основными жалобами у большинства женщин были ноющие боли внизу живота, нарушение менструального цикла, повышение температуры тела, серозные или серозно-гнойные выделения из половых путей. При бимануальном исследовании отмечалась болезненность и отек матки.

Традиционное лечение эндометрита включало антибактериальные и десенсибилизирующие препараты, инфузионную терапию, местное противовоспалительное и физиолечение.

2. 4. Методы лабораторного обследования больных.

Общеклинические лабораторные методы исследования выполнялись на базе клинической лаборатории ОАГБ г. Курска.

Иммунологические исследования проводили на кафедре иммунологии и аллергологии КГМУ.

С целью оценки показателей системного иммунитета изучали субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, экспрессию ими активационных маркеров, содержание цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , в сыворотке крови.

Лимфоциты и нейтрофильные гранулоциты выделяли, используя двойной градиент плотности фиколл-верографина (1,077 и 1,114 г/см³) по общепринятой методике (173).

Фенотип лимфоцитов определяли непрямой иммунопероксидазным методом с использованием в качестве первых антител - моноклональные антитела (ОО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD4, CD8, CD20, CD25, HLA-DR, CD95; в качестве вторых - антимышьиные F (ab) фрагменты иммуноглобулинов, конъюгированных с пероксидазой хрена. Исследования проводили в строгом соответствии прилагаемым инструкциям и рекомендациям.

Для исследования показателей иммунной защиты эндометрия использовали смывы из полости матки, которые собирали через дренаж и центрифугировали при 1500 оборотах / мин. в течение 10 минут.

Осадок, представляющий собой клеточную суспензию, использовали для определения функциональной активности входящих в его состав нейтрофилов.

В надосадочной фракции определяли содержание цитокинов (ИЛ-1 β ,

ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α) и иммуноглобулинов А, М, G, sIgA.

Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G и sIgA оценивали методом иммуноферментного анализа (187).

Количественная оценка уровней ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α в сыворотке крови больных и смывах из полости матки проводилась с помощью набора реагентов ProCon ИЛ-1, ProCon ИЛ-4, ProCon ИЛ-6 и ProCon ФНО (ТОО "Протеиновый Контур", г.Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Исследование функциональной активности нейтрофилов эндометриального секрета включало определение показателей спонтанной и люминол-индуцированной хемилюминесценции на аппарате "Биохемилюминометр БХЛ-06" путем подсчета светосуммы импульсов за одну минуту (164, 167).

2.5. Методы экспериментальных исследований.

Изучение противовирусной активности препарата Суперлимф.

Исследование противовирусной активности препарата Суперлимф выполнены совместно с ведущим научным сотрудником НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи д. м. н. О. Н. Щегловитовой.

Для исследования противовирусной активности препарата Суперлимф использовали культуру клеток эндотелия, полученных из пупочной вены с помощью ферментного диспергирования и зараженных вирусом простого герпеса, тип 1 (ВПГ1). Была использована культура первого пассажа, для чего монослой клеток субпассажа трипсинизировали 0,025% раствором трипсина и засевали на 24-х луночные платы в среде 199, содержащей 10% сыворотки эмбрионов коров, 50 мкг/мл гентамицина и 100 мкг/мл ростового фактора. При образовании монослоя культуральную среду меняли на свежую и вносили необходимые количества препарата Суперлимф, разведенного в среде 199. После культивирования клеток в течение 24-х часов при температуре 37°C культуральную среду отсасывали и наносили на монослой 200 мкл ви-

руссодержашего материала, после контакта в течение одного часа при температуре 37°C монослой трехкратно отмывали средой 199 и в первоначальном объеме свежей культуральной жидкости вносили препарат в различных концентрациях. В отдельных случаях препарат вносили как до инфицирования клеток вирусом, так и после него. Монослой клеток в контрольных лунках инфицировали вирусом, но препарат не вносили. В динамике культивирования оценивали уровень репродукции вируса по развитию цитопатического действия вируса (ЦПД) и накоплению вируса в культуральной жидкости. Пробы культуральной жидкости титровали в культуре Vero, нанося десятикратные их разведения на монослой клеток и оценивая развитие ЦПД вируса. Титр вируса вычисляли по методу Рида и Менча (194).

Изучение влияния препарата Суперлимф на активность

НАДФ-Н-зависимой оксидазы и индуцированной NO-синтазы фагоцитов.

Данные исследования выполнены совместно с кафедрой иммунологии РГМУ (г. Москва).

Активность НАДФН-оксидазы полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) доноров определяли методом спектрофотометрии с использованием двухлучевого спектрофотометра фирмы «Shimadzu» с автоматической регистрацией. Исследования проводили в обычных, не термостатируемых кюветах при температуре 24°C в связи с высокой чувствительностью прибора.

Активность фермента измерялась в гомогенате клеток. Субстрат НАДФН добавляли в пробу (общий объем пробы 3 мл), содержащую гомогенат ПЯЛ или клеток перитонеального экссудата и К, Na-фосфатный буфер, после прописывания оптической плотности при 340 нм в течение 1 мин.

Окисленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) не поглощает при 340 нм. Убыль поглощения при 340 нм обусловлена окислением НАДФН и служит мерой скорости НАДФН-оксидазной реакции.

При изучении действия Суперлимфа клетки предварительно инкубировали с примиряющим агентом - Суперлимфом в течение 10-15 мин. Суперлимф использовали в концентрациях 0,05-5 мкг/мл (137).

Для анализа продукции оксида азота перитонеальными макрофагами мышей 150 мкл культуральной среды, полученной после 10-ти часового культивирования клеток вместе с Суперлимфом, переносили из лунки в пробирку и добавляли последовательно 75 мкл 1,5% раствора сульфониламида («Fluka», Швейцария) в IN HCl и 75 мкл 0,15% раствора нафтилэтилендиаминадихлорида («Fluka», Швейцария) в дистиллированной воде (компоненты реактива Гриса), затем доводили объем раствора до 1 мл и спустя десять минут анализировали оптическую плотность раствора на спектрофотометре СФ-46 при 540 нм, используя в качестве контроля полную среду с добавлением реактива Гриса.

2.6. Методы статистической обработки.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного комплекса «Биостатистика», предназначенного для статистической обработки результатов медицинских и биологических исследований с использованием критериев Стьюдента и Манна-Уитни.

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность ведущему научному сотруднику отдела интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии РАМН им. Н.Ф. Гамалеи д.м.н. О.Н. Щегловитовой и сотрудникам кафедры иммунологии РГМУ за оказанную помощь в выполнении экспериментальных исследований.

При изучении действия Суперлимфа клетки предварительно инкубировали с примирующим агентом - Суперлимфом в течение 10-15 мин. Суперлимф использовали в концентрациях 0,05-5 мкг/мл (137).

Для анализа продукции оксида азота перитонеальными макрофагами мышей 150 мкл культуральной среды, полученной после 10-ти часового культивирования клеток вместе с Суперлимфом, переносили из лунки в пробирку и добавляли последовательно 75 мкл 1,5% раствора сульфониламида («Fluka», Швейцария) в IN HCl и 75 мкл 0,15% раствора нафтилэтилендиамина дихлорида («Fluka», Швейцария) в дистиллированной воде (компоненты реактива Гриса), затем доводили объем раствора до 1 мл и спустя десять минут анализировали оптическую плотность раствора на спектрофотометре СФ-46 при 540 нм, используя в качестве контроля полную среду с добавлением реактива Гриса.

2.6. Методы статистической обработки.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного комплекса «Биостатистика», предназначенного для статистической обработки результатов медицинских и биологических исследований с использованием критериев Стьюдента и Манна-Уитни.

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность ведущему научному сотруднику отдела интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии РАМН им. Н.Ф. Гамалеи д.м.н. О.Н. Щегловитовой и сотрудникам кафедры иммунологии РГМУ за оказанную помощь в выполнении экспериментальных исследований.

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА СУПЕРЛИМФ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФАГОЦИТОВ.

Известно, что цитокины, вырабатываемые в иммунной системе, оказывают существенное влияние на различные функциональные и структурные характеристики как лимфоидной, так и не лимфоидной систем (75, 111, 172).

В патогенезе многих заболеваний человека нарушения в системе цитокинов имеют важное значение (188, 191, 134, 181). В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется использованию цитокинов в качестве лекарственных средств при иммунодефицитных состояниях, вызванных инфекционными, онкологическими, вирусными и другими заболеваниями (189, 144, 162, 212, 261). На кафедре иммунологии РГМУ разработан подход к локальному применению цитокинов, обеспечивающий максимальный эффект действия этих иммунопептидов на клеточные элементы, участвующие в иммунных и воспалительных процессах, в восстановлении тканевой деструкции и морфогенезе (33). При этом обращено внимание не на отдельные цитокины, а на их оптимальное физиологическое соотношение с каскадным действием на различные этапы воспаления.

Разработанный новый иммуномодулирующий препарат Суперлимф состоит из комплекса природных полипептидов с активностью цитокинов, включая интерлейкины 1, 2, 6, фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β , фактор, ингибирующий миграцию макрофагов и др.

Многочисленные экспериментальные данные показали, что основные биологические эффекты препарата связаны с активацией клеток фагоцитарного ряда, фибробластов и усилением взаимодействий между этими клеточными элементами. Суперлимф стимулирует фагоцитоз макрофагов и нейтрофилов, выработку цитокинов (ИЛ-1, ФНО), индуцирует противоопу-

холевую цитотоксичность макрофагов и способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию макрофагов и лейкоцитов (76, 77, 80). Механизм действия Суперлимфа на фагоциты связан с повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и активацией кислородного метаболизма фагоцитов (81).

С учетом того, что цитокины оказывают преимущественно короткодистантное, синергическое воздействие с быстрой реализацией биологической активности через рецепторы клеток-мишеней, был разработан способ локальной цитокинотерапии (33).

Клинические испытания локального применения Суперлимфа при различных патологических состояниях с преимущественным поражением покровных тканей (кожных ранах различного генеза, в том числе вялотекущих гнойных ранах, трофических язвах у больных пожилого возраста при сахарном диабете, послеоперационных ранах роговицы и офтальмогерпесе, ранах передней брюшной стенки, промежности, матки) показали высокую терапевтическую эффективность препарата (32, 49, 196, 197).

Кроме этого, проведенными ранее экспериментальными исследованиями было показано, что наряду с иммуномодулирующими свойствами, Суперлимф проявлял выраженную антибактериальную активность в отношении кокковой флоры (*S. aureus* и *S. pyogenes*), что послужило дополнительным обоснованием применения препарата при гнойно-воспалительных процессах различной локализации (196, 197).

Несмотря на некоторые особенности действия препарата, при различных заболеваниях отмечаются общие закономерности клинических проявлений, заключающиеся в том, что Суперлимф вызывает быстрое купирование воспалительной реакции (уменьшает отек, инфильтрацию, гиперемию, болезненность), активирует заживление ран, стимулирует эпителизацию и образование грануляционной ткани, уменьшает степень инфицирования ра-

ны, регулирует образование рубцовой ткани, предупреждая формирование грубых рубцов за счет синтеза коллагена типа IV (82, 76, 77).

Следует отметить, что несмотря на то, что препарат воздействует преимущественно на фагоцитарные клетки, в большинстве случаев при его применении получены выраженные системные и местные иммуномодулирующие эффекты, заключающиеся в регуляции функций Т- и В- лимфоцитов, системы цитокинов (86, 80, 197).

Важным аспектом действия Суперлимфа является не только регуляция иммунных и регенераторных процессов, но и контроль спектра микрофлоры (бактерий, внутриклеточных патогенов, в том числе вирусов), что подтверждается положительным лечебным эффектом при некоторых бактериальных и вирусных инфекциях (77, 196, 197).

По данным многочисленных исследований, проведенных в последние годы, более 70% акушерской и гинекологической патологии обусловлено персистирующими урогенитальными инфекциями вирусной и бактериальной природы. Причем, изучение роли вируса простого герпеса (ВПГ) в генезе эндометритов показало, что в 28 % случаев он является единственным инфекционным агентом при данной патологии, а в 56 % обнаруживается в ассоциациях с бактериями и другими микроорганизмами (37, 22, 281, 259).

Вторичный иммунодефицит, развивающийся при воспалительных процессах различной локализации, в том числе в матке, характеризуется избирательным поражением клеток макрофагально-моноцитарной системы и дефектом в системе выработки цитокинов, в первую очередь на уровне поврежденного органа (7, 15, 25, 99, 182). Поэтому антибактериальную терапию эндометритов сочетают с иммунотерапией препаратами интерферонов, индукторами интерферонов и др. (47, 95, 54, 4).

Учитывая это, а также действие Суперлимфа на клетки макрофагально-моноцитарного ряда и выработку цитокинов, с целью расширения показаний и экспериментального обоснования локального применения препарата

при воспалительных заболеваниях матки и ее придатков нами были проведены исследования по изучению противовирусной активности препарата Суперлимф в отношении вирусов простого герпеса (ВПГ).

Для этого была использована культура клеток эндотелия, полученная из пупочной вены новорожденных с помощью ферментного диспергирования. В динамике культивирования оценивали уровень репродукции вируса в культуральной жидкости (см. Глава 2).

Результат одного из экспериментов представлен в таблице 3, из которой следует что препарат, используемый в концентрациях 25 мкг/мл и 10 мкг/мл задерживал репродукцию вируса в клетках, причем этот эффект был более выражен с меньшей дозой препарата, т.е. отмечена дозовая зависимость противовирусного действия Суперлимфа. При обработке клеток эндотелия до и после инфицирования вирусом максимальная концентрация препарата также была не эффективна, тогда как обе меньшие дозы препарата (25 мкг/мл и 10 мкг/мл) полностью ингибировали репродукцию вируса. Обработка клеток эндотелия сосудов человека препаратом в дозе 25 мкг/мл после инфицирования вирусом также приводила к полному подавлению репродукции вируса. Аналогичные результаты подтверждены в 3-х независимых экспериментах.

Полученные результаты дают основание утверждать, что препарат в зависимости от дозы, задерживает или практически полностью ингибирует репродукцию ВПГ-1 в первичной культуре эндотелиальных клеток человека. Противовирусная активность Суперлимфа может быть обусловлена комплексом природных цитокинов, и в частности ФНО и ИЛ-1, входящих в его состав, так как в ряде работ показан синергизм действия различных цитокинов ФНО- α , ФНО- β , ИФН- γ - в ингибировании репликации вируса простого герпеса (60, 51, 29).

Противовирусное действие препарата Суперлимф может быть опосредованным через активацию цитотоксических клеток-эффекторов (мак-

рофагов, натуральных киллеров и др.), так как ранее было выявлено иммуномодулирующее действие препарата Суперлимф на активность натуральных киллеров доноров (80).

Таблица 3

**Влияние препарата Суперлимф на репродукцию ВПГ-1
в культуре клеток эндотелия сосудов человека.**

Конц. препарата мкг/мл	Контакт с препаратом до после инфекции		Время после инфекции (дни)			
			1	2	3	6
50	+	-	1,0*	3,5	4,5	6,0
25	+	-	<0,5	3,0	3,5	6,0
10	+	-	<0,5	<1,0	1,0	6,0
50	+	+	<0,5	5,0	5,5	6,0
25	+	+	<0,5	<1,0	<1,0	<1,0
10	+	+	<0,5	<1,0	<1,0	<1,0
50	-	+	0,75	4,0	4,5	6,0
25	-	+	<0,5	<1,0	<1,0	<1,0
10	-	+	<0,5	3,0	4,0	6,0
-	-	-	<0,5	4,0	4,5	6,0

Примечание: * – титр цитопатогенного действия вируса (50/100мкл)

Кроме этого было показано, что Суперлимф является мощным активатором кислородного метаболизма фагоцитарных клеток (81). Как известно, выработка активных форм кислорода, наряду с другими механизмами, обеспечивает цитотоксическую активность макрофагов в отношении бактерий и вирус-инфицированных клеток (135, 137).

В связи с этим нами было изучено действие Суперлимфа на активность НАДФ-Н-зависимой оксидазы и индуцированной NO-синтазы – ферментов, которые запускают выработку кислородных радикалов в фагоцитах.

Активность НАДФ-Н-оксидазы палочкоядерных лейкоцитов (ПЯЛ) человека определяли методом спектрофотометрии с использованием двухлучевого спектрофотометра фирмы «Shimadzu» с автоматической регистрацией (см. Глава 2).

Активность фермента измерялась в гомогенате клеток. Субстрат НАДФ-Н добавляли в пробу (общий объем пробы 3 мл), содержащую гомо-

генат ПЯЛ или клеток перитонеального экссудата крыс и К, Na-фосфатный буфер, после прописывания оптической плотности при 340 нм в течение 1 мин.

Для изучения действия препарата на ПЯЛ, клетки предварительно инкубировали с примирующим агентом – Суперлимфом в концентрациях 0,05-5 мкг/мл в течение 10-15 мин.

Зависимость скорости НАДФ-Н-оксидазной реакции, протекающей в гомогенате ПЯЛ, от концентрации Суперлимфа представлена на рисунке 1, где прослеживается четкая зависимость между скоростью реакции и концентрацией препарата. При этом активность фермента в гомогенате клеток взрослых доноров возрастала с увеличением концентрации примирующего агента. Оптимальная концентрация Суперлимфа для ПЯЛ взрослых доноров, при которой наблюдалась максимальная скорость реакции, составила 1,5 мкг/мл.

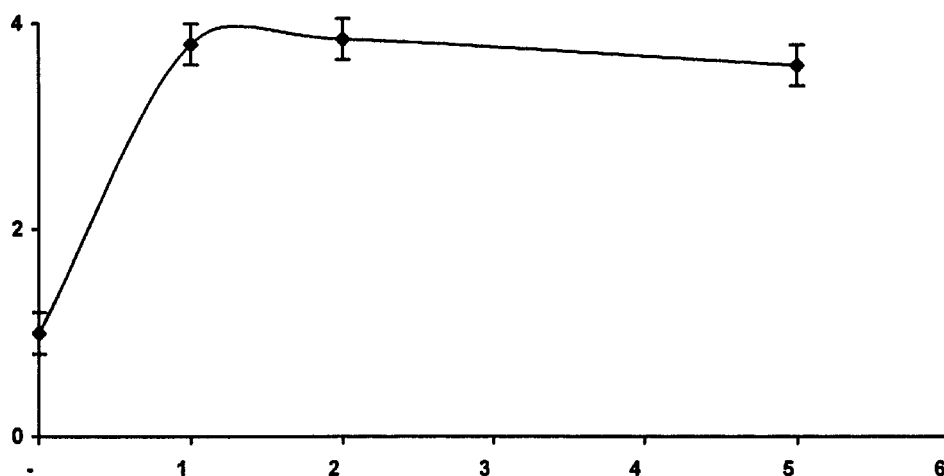


Рисунок 1. Скорость НАДФН-оксидазной реакции в гомогенате ПЯЛ взрослых доноров в зависимости от концентрации Суперлимфа.

Примечание: по оси абсцисс – концентрация Суперлимфа в мкг/мл; по оси ординат – скорость НАДФН-оксидазной реакции в нмоль/мл.

Известно, что продукция макрофагами оксида азота (NO) является также одним из главных механизмов цитотоксической активности макрофагов.

В последние годы было установлено, что оксид азота является одним из основных «орудий» антипатогенной активности клеток (макрофагов/моноцитов, нейтрофилов, эпителиоцитов и др.), которые участвуют в обеспечении резистентности организма к развитию инфекций. Оксид азота убивает множество типов патогенов (вирусы, бактерии, грибы, простейшие, раковые клетки) или останавливает их рост. Получены также данные об участии оксида азота в эрадикации внутриклеточных микроорганизмов - хламидий, токсоплазм, микобактерий и др. (137, 244, 278).

Учитывая изложенное, нами было изучено влияние Суперлимфа на продукцию оксида азота перитонеальными макрофагами мышей.

Для анализа продукции оксида азота перитонеальными макрофагами 150 мкл культуральной среды, полученной после 10-ти часового культивирования клеток вместе с Суперлимфом, переносили из лунки в пробирку и добавляли последовательно 75 мкл 1,5% раствора сульфониламида («Fluka», Швейцария) в IN HCl и 75 мкл 0,15% раствора нафтилэтилендиаминдихлорида («Fluka», Швейцария) в дистиллированной воде (компоненты реактива Гриса), затем доводили объем раствора до 1 мл и через десять минут анализировали оптическую плотность раствора на спектрофотометре СФ-46 при 540 нм, используя в качестве контроля полную среду с добавлением реактива Гриса.

Как уже отмечалось, секретируемый ПЯЛ оксид азота выполняет в основном роль противоопухолевого и антипатогенного агента, вызывая задержку деления и гибель чужеродных клеток (137, 159). Соответствующий белок - индуцируемая NO-синтаза (iNOs) в норме практически не обнаруживается в клетках. Однако ее синтез стимулируется под действием про-

воспалительных и антипатогенных факторов – ИФН- γ , ФНО- α , бактериального липополисахарида (137, 244).

С учетом того, что наиболее эффективная стимуляция iNOs обеспечивается воздействием комбинации цитокинов, мы исследовали действие Суперлимфа (природного комплекса цитокинов) на индукцию экспрессии iNOS. При этом было показано, что стимулирующий эффект достигается при обработке клеток Суперлимфом в диапазоне концентраций от 0,1 до 50 мкг/мл. Максимальная продукция NO наблюдалась при воздействии на клетки 1 мкг/мл препарата (рис. 2).

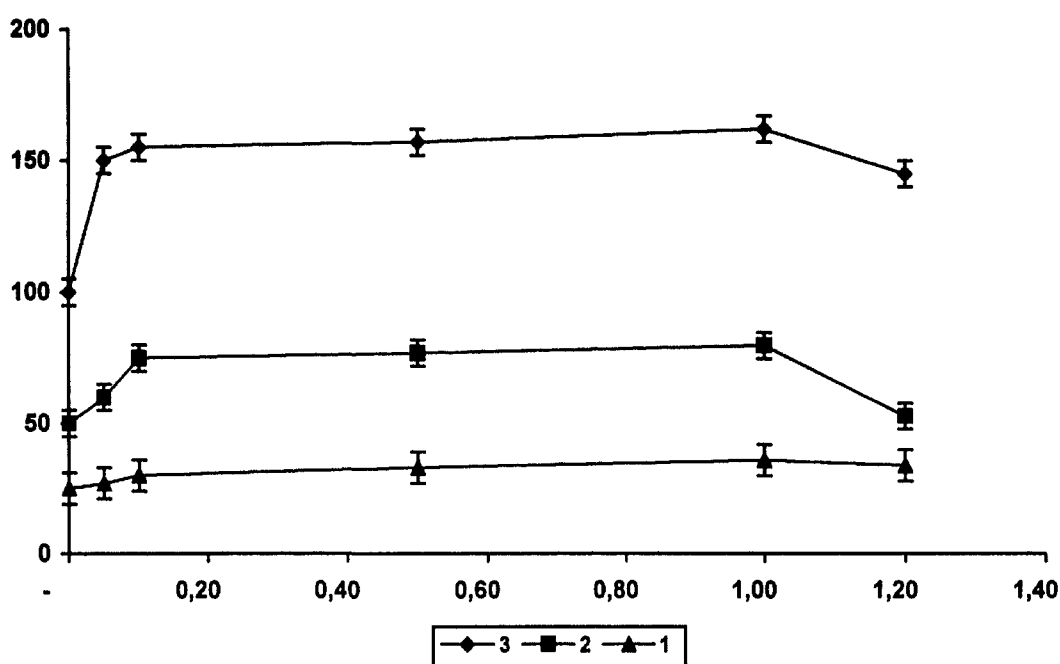


Рисунок 2. Продукция оксида азота макрофагами.

Примечание: по оси абсцисс – концентрация Суперлимфа в мкг/мл; по оси ординат – % выработки NO по отношению к контролю (нестимулированные макрофаги).

- 1- циклогексемид,
- 2- ингибитор NO-синтазы (N-MM-L-A),
- 3- Суперлимф.

Вероятно, стимулирующий эффект Суперлимфа осуществляется за счет цитокинов, входящих в его состав и запускающих через свои специфические рецепторы каскад реакций, приводящих к активации факторов транскрипции, так как предварительная инкубация клеток с ингибитором синтеза белка - циклогексимидом подавляла продукцию оксида азота.

Из рисунка 2 следует, что добавление в среду инкубации ингибитора фермента, активирующего выработку NO, NO-синтазы (N-монометил-L-аргинин) изменяло выработку оксида азота при действии Суперлимфа. Ингибитор NO-синтазы отменял индуцированную Суперлимфом продукцию NO. Показано, что Суперлимф стимулирует синтез *de novo* и активацию индуцибельной NO-синтазы макрофагов. Продукция NO ведет, во-первых, к прямому киллингу вирус-инфицированных клеток, во-вторых, к повышению секреции ИЛ-12, который способен многократно увеличивать активность ЕК-клеток и индуцировать ими секрецию ИФН- γ . Помимо этого, ИЛ-12 стимулирует дифференцировку наивных CD4 лимфоцитов в Th1, продуцирующих ИФН- γ , и наивных CD8 в функционально активные цитотоксические лимфоциты (137).

Роль оксида азота на развитие механизмов клеточной цитотоксичности под действием Суперлимфа схематически представлена на рис. 3.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что молекулярный механизм действия препарата Суперлимф заключается в активации двух ферментов фагоцитов НАДФН-оксидазы и NO-синтазы, результатом чего является совместная генерация активных форм кислорода и NO – определяющих факторов противомикробной и противовирусной защиты; препарат Суперлимф в зависимости от дозы, задерживает или практически полностью ингибирует репродукцию ВПГ-1 в первичной культуре эндотелиальных клеток человека, противовирусная активность Суперлимфа может быть обусловлена комплексом природных цитокинов, и, в частности, ФНО и ИЛ-1, входящих в его состав.

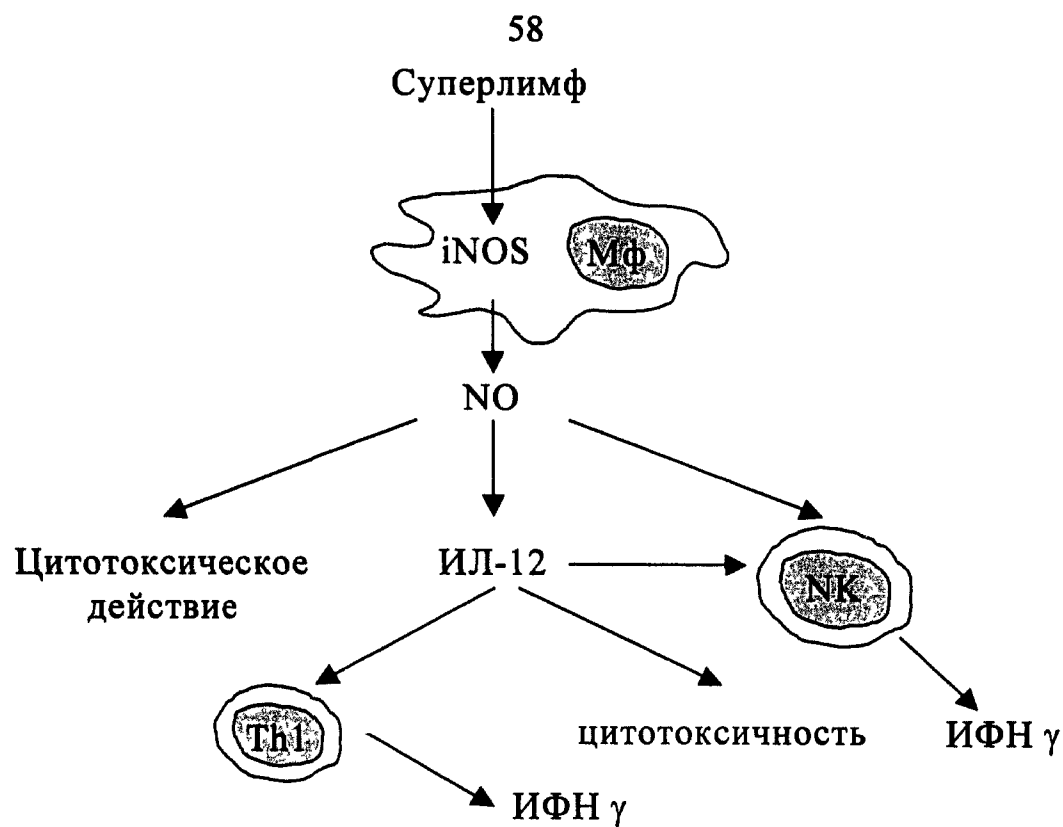


Рисунок 3. Действие Суперлимфа на выработку оксида азота – ключевого фактора в формировании цитотоксического ответа.

Полученные данные обосновывают возможность локального применения Суперлимфа в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний матки и ее придатков.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОПИЧЕСКОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИТОВ.

Топическая цитокиноterapia с препаратом Суперлимф была применена нами в комплексном лечении у 27 пациенток, страдающих острым эндометритом и у 21 – с обострением хронического эндометрита. Контрольную группу составили 26 женщин с острым эндометритом и 21 – с хроническим эндометритом в стадии обострения, получавших традиционное лечение.

Средний возраст пациенток с острым эндометритом в основной группе составил $24,4 \pm 1,1$ лет, а в контрольной $24,8 \pm 1,4$ лет.

У всех обследуемых женщин менструальный цикл был регулярный и продолжительность его находилась в пределах 25-36 дней, что в среднем составило для пациенток основной группы $28,3 \pm 1,2$ дня, контрольной группы – $27,1 \pm 1,1$ дня. Средний возраст наступления менархе был примерно одинаковым в обеих группах – $13,2 \pm 1,1$ и $12,8 \pm 1,2$, соответственно.

Начало половой жизни у женщин в основной группе в среднем составило $17,2 \pm 0,4$ года, в контрольной – $18,4 \pm 1,1$ года.

Анализ генеративной функции у пациенток с острым эндометритом, в обеих группах показал, что они имели от 1 до 3-х родов, из них первородящих в основной группе – 14 (51,8%), в контрольной – 16 (61,5%).

У больных основной группы из 123 беременностей родами закончилась каждая третья беременность (43 родов – 34,9%), медицинским абортом каждая вторая (64 мед. аборта – 52%). Самопроизвольное прерывание беременности отмечалось в 11 случаях (8,9%), замершая беременность – в 5 (4,1%).

Практически аналогичные данные наблюдались у пациенток контрольной группы. Так, общее количество беременностей составило 118. Из них родами закончились – 38 (32,2%), медицинскими абортами – 65 (55,1%),

самопроизвольным прерыванием – 9 (7,6%), неразвивающейся беременностью – в 6 случаях (5,1%).

Осложнения беременности, возникшие в родах и послеродовом периоде, у больных обеих групп распределились следующим образом (табл. 4).

Таблица 4

Характер осложнений беременности в родах и послеродовом периоде у больных с острым эндометритом.

Виды осложнений	Количество осложнений в группах	
	Основная группа (n=27)	Контрольная группа (n=26)
Хориоамнионит	12 (44,4%)	8 (30,7%)
Плотное прикрепление плаценты или задержка ее частей	3 (11%)	3 (11,5%)
Внутриутробное инфицирование плода	12(44,4%)	12 (46,1%)
Кровотечение	4 (14,8%)	5 (19,2%)
Субинволюция матки	9 (33,3%)	6 (23%)
Оперативные пособия		
Вакуум-аспирация патологического субстрата из полости матки	4 (14,8%)	3 (11,5%)
Кесарево сечение	2 (7,4%)	2 (7,6%)
Ручная ревизия полости матки	3 (11%)	3 (11,5%)

Женщины обеих групп страдали гинекологическими заболеваниями: хроническим воспалением придатков матки – 18 (66,6%) и 14 (53,8%), эрозией шейки матки – 12 (44,4%) и 10 (38,4%), кольпитом – 20 (74%) и 16 (61,5%), соответственно.

При бактериологическом обследовании отделяемого из цервикального канала у пациенток обеих групп были выделены стафилококки (у 46,9% – в

основной и у 44% – в контрольной группе), кишечная палочка (у 10% и у 12%), микоплазма (у 9,1% и у 13,8%), уреаплазмы (у 11% и у 11,6%), трихомонады (у 4,5% и у 2,8%), дрожжевые грибы (у 18,5% и у 16%), соответственно. При этом ассоциация 2-3 возбудителей отмечена в 44 % случаев.

При исследовании методом ПЦР отделяемого из цервикального канала (у 32% пациенток основной и 30% контрольной группы) выявлены ВПГ и ЦМВ у 12% и 14%, хламидии – у 23,2 % и 20,2%, соответственно. Ассоциация бактериальной и вирусной инфекции наблюдалась почти у половины женщин в обеих группах – 12 (44,4%) и 11 (42,3%), соответственно.

Среди 53 пациенток (27 основной и 26 контрольной групп) в каждой группе по течению воспалительного процесса в матке мы выделяли по 2 подгруппы. В основной группе было 14 женщин с классическим течением эндометрита и 13 – с вялотекущим. Аналогично выделялись такие же подгруппы среди пациенток, получивших традиционное лечение (по 13 женщин в каждой).

Основными жалобами больных с острым классическим эндометритом были боли внизу живота, повышение температуры тела до 39 – 40°C с ознобами, объективно отмечалась выраженная интоксикация, а также болезненность при бимануальном исследовании матки, ее отек и увеличение, обильные или умеренные гнойно-сукровичные выделения из половых путей.

Клиническое течение заболевания у больных с вялотекущим течением эндометрита характеризовалось субфебрилитетом, слабостью, незначительными болями внизу живота и при бимануальном исследовании, сукровичными или гнойными выделениями из половых путей. В анамнезе отмечалось 1-2, а иногда и более курсов антибактериальной терапии.

В этих случаях неэффективность или малая эффективность антибактериальной терапии явилась показанием к применению топической цитокинотерапии.

Клинические симптомы эндометрита оценивали в 4-х бальной системе по совокупности следующих симптомов: выраженности интоксикации, лихорадки, болей внизу живота и при бимануальном исследовании матки, характеру и количеству выделений из половых путей (глава 2, табл. 2).

Тяжесть состояния в каждом конкретном случае характеризовалась суммой баллов по отдельным симптомам и синдромам. Клинические симптомы оценивали в день поступления больных в стационар (до лечения), в динамике на 8-10 сутки лечения и при выписке.

Всем пациенткам для подтверждения диагноза эндометрита проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) матки.

У женщин с острым эндометритом, УЗИ проводилось при поступлении (т.е. до лечения), в динамике на 8-10 сутки и перед выпиской.

Результаты УЗИ показали, что пациентки обеих групп до лечения имели аналогичную УЗ-картину, характеризующуюся субинволюцией матки, внутриматочными гиперэхогенными включениями, инфильтрацией миометрия, расширенными радиальными и спиральными сосудами миометрия, расширенной полостью матки с наличием жидкостного содержимого.

В ряде случаев для подтверждения диагноза и оценки эффективности лечения проводилась гистероскопия с гистологическим исследованием эндометрия.

До лечения у больных с острым эндометритом в обеих группах наблюдалась одинаковая гистероскопическая картина, характеризующаяся большими размерами полости и количеством кровяных сгустков, наличием отпадающих пластов децидуальной оболочки, препятствующих нормальному оттоку содержимого полости, на стенках визуализировались рыхлые фибриновые отложения, слизистая отечная, цианотичная с обилием инъецированных, легко кровоточащих сосудов, наличием фибринового налета, с примесью гноя от грязно-белого до желтовато-зеленого тонов.

Патогенетическим обоснованием применения топической цитокино-терапии при эндометритах было наличие вторичной иммунологической недостаточности как в системном иммунитете, так и на уровне иммунной защиты эндометрия, сопровождающейся дисбалансом продукции цитокинов и усугубляющейся повторными курсами антибактериальной терапии.

Клиническими показаниями назначения топической цитокинотерапии являлась неэффективность или малая эффективность традиционного лечения.

Как следует из данных, приведенных на рисунке 4, до лечения выраженность симптомов вялотекущего эндометрита по сумме баллов составила в основной группе $5,62 \pm 0,52$ балла и $5,38 \pm 0,65$ — в контрольной.

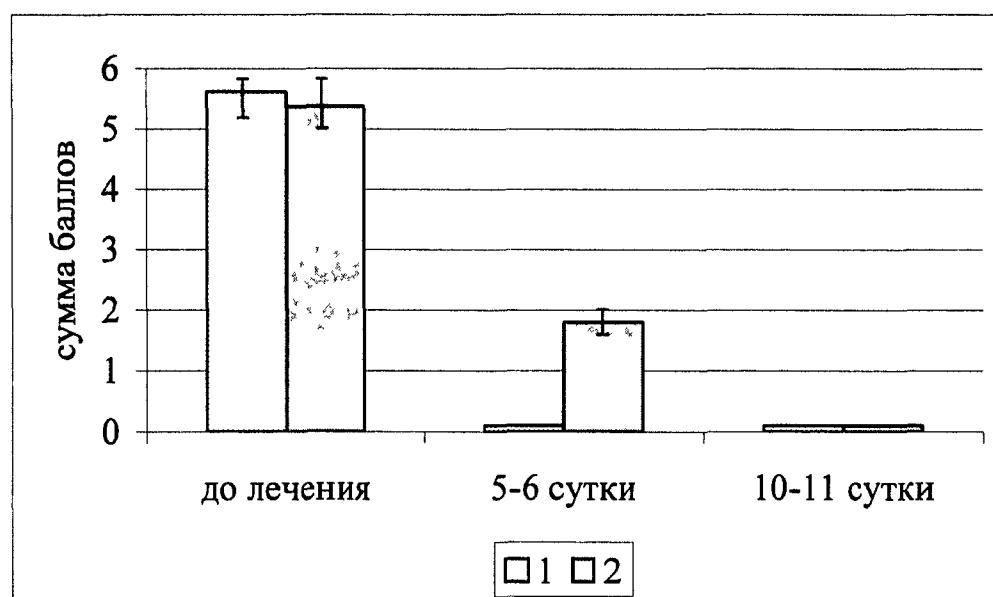


Рисунок 4. Динамика клинической эффективности топической цитокинотерапии у больных с острым эндометритом (вялотекущее течение).

Примечание: здесь и на рисунках 5-6:

1 — группа больных, получавших топическую цитокинотерапию;

2 — группа больных, получавших традиционное лечение.

К 5-6 суткам топической цитокинотерапии у 92,3 % больных указанные выше симптомы полностью регрессировали и только у 1 женщины (7,7%) наблюдались незначительные серозные выделения из половых путей. Положительная динамика клинических симптомов эндометрита сочеталась у

92 % пациенток с полной регрессией признаков воспалительного процесса в матке по данным УЗИ (исчезновение отека, уменьшение размеров матки и диаметра спиральных и радиальных артерий, М-эхо приобретало четкие контуры).

Иная картина наблюдалась у больных, получавших традиционное лечение (контрольная группа). К указанным выше срокам лечения выраженность симптомов эндометрита составила $1,92 \pm 0,68$ балла, при этом у 46,1 % пациенток еще сохранялся субфебрилитет и болезненность при бимануальном исследовании матки, у 70,7 % – серозные выделения из половых путей. По данным УЗИ к этому же сроку лечения наблюдалась практически первоначальная УЗ-картина. Полное купирование воспалительного процесса у 94 % пациенток контрольной группы, получавших традиционное лечение, было констатировано только к 10 – 12 суткам лечения.

Таким образом, топическая цитокиноterapia позволила более быстро (к 5-6 дню лечения) купировать воспалительный процесс в матке и сократить сроки лечения на 3-5 дней по сравнению с больными, получавшими традиционное лечение.

Больным с классическим течением эндометрита топическую цитокиноterapia применяли с 5-6 дня традиционного лечения, динамику клинической картины оценивали на 9-10 сутки и при выписке.

Эффективность топической цитокинотерапии сравнивали с больными контрольной группы. У пациенток обеих групп до лечения отмечалась выраженная интоксикация, лихорадка, боли в животе, обильные гнойные и серозно-гнойные с примесью крови выделения из половых путей. Выраженность клинических симптомов по сумме баллов до лечения составила $10,87 \pm 1,54$ – в основной группе и $11,23 \pm 1,31$ – в контрольной. При оценке динамики клинических симптомов на 9-10 день лечения установлено, что выраженность симптомов эндометрита в основной группе больных, получивших топическую цитокиноterapia, составила $0,29 \pm 0,14$ балла, а в контрольной –

5,46±0,79 балла, $p<0,001$ (рис. 5). Причем в основной группе только у одной пациентки отмечалась субфебрильная температура, незначительная болезненность матки при бимануальном исследовании, серозные выделения из половых путей. При этом положительная клиническая динамика была подтверждена УЗИ и гистероскопией. При гистероскопии у этих больных отмечалась нормализация размеров матки, отсутствие отека и гиперемии слизистой, полностью исчезал гнойный фибриновый налет, слизистая приобретала бледно-розовую окраску с явлениями регенерации. По данным УЗИ также выявлено уменьшение размеров матки и ее отека, диаметра спиральных и радиальных артерий, М-эхо приобретало четкие контуры.

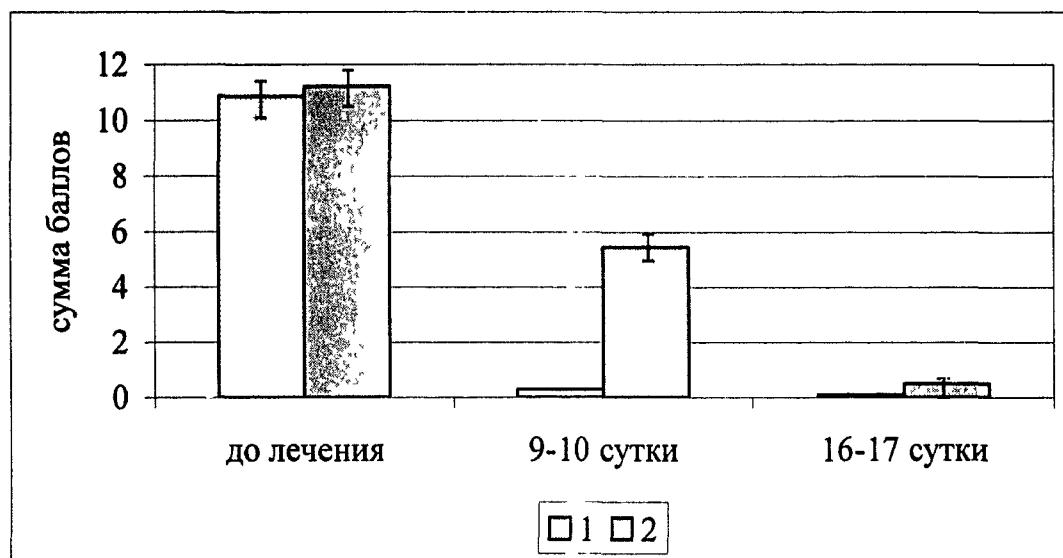


Рисунок 5. Динамика клинической эффективности топической цитокинотерапии у больных с острым эндометритом (классическое течение).

Иная динамика клинических симптомов наблюдалась у больных контрольной группы. Так, купирование интоксикации и нормализация температуры к 9-10 дням лечения отмечалась только у 30,8 % пациенток, у 69,2 % сохранялась незначительная интоксикация, субфебрилитет, болезненность при пальпации матки – у всех женщин, у 90,3 % – серозные выделения из половых путей, причем у 20,7 % – гнойно-кровянистого характера. По данным УЗИ и гистероскопии к этим срокам лечения не было выявлено значи-

тельной положительной динамики, причем первоначальная УЗ-картина сохранялась еще в течение 2-3-х недель. Только к моменту выписки на 16-17 день лечения у 89,4 % пациенток констатировано выздоровление. Следует отметить, что полное выздоровление у 92,6 % женщин, получавших топическую цитокинотерапию было достигнуто на 9-10 дни лечения.

В качестве иллюстрации эффективности топической цитокинотерапии приводим следующее клиническое наблюдение.

Больная Л., 33 лет, поступила в отделение консервативной гинекологии ОАГБ г. Курска с диагнозом: послеродовой эндометрит, вялотекущее течение.

При поступлении предъявляла жалобы на обильные гнойно-сукровичные выделения из половых путей, «ноющие» боли внизу живота, повышение температуры. В анамнезе: роды, осложненные задержкой частей последа, по поводу чего производилась ручная ревизия полости матки.

Из анамнеза: на 3-и сутки после родов состояние больной ухудшилось, повысилась температура до 38°C, появились боли внизу живота. В связи с чем была назначена антибактериальная (цефазолин, гентамицин, метрогил) и инфузионная терапия. На фоне проводимого лечения нормализовалась температура, исчезли боли внизу живота. На 9-е сутки больная была выписана в удовлетворительном состоянии. На 3-й день после выписки из стационара вновь повысилась температура до 37,3°C и появились «ноющие» боли внизу живота, гнойно-сукровичные выделения из половых путей. Лечилась амбулаторно по месту жительства, был назначен абактал и ципролет per os.

Однако существенной динамики в состоянии не отмечалось, сохранялась субфебрильная температура, незначительные боли внизу живота, гнойно-сукровичные выделения из половых путей. В связи с чем, больная была госпитализирована в отделение консервативной гинекологии ОАГБ. При поступлении: состояние удовлетворительное, температура 37,2°C, гемодина-

мика стабильная. Оценка выраженности симптомов эндометрита составила 5 баллов. При влагалищном исследовании: матка мягковатой консистенции, несколько болезненная, увеличена до 10 недель беременности, выделения из половых путей гноевидно-сукровичные, обильные. При бактериологическом исследовании из цервикального канала выделен *S. aureus*, дрожжевые грибы. В мазке из заднего свода влагалища: лейкоциты – до 50 в поле зрения, нейтрофилы – 85%, флора смешанная, обильная. При УЗ – исследовании: увеличение и отек матки, инфильтрация миометрия, расширение полости матки, спиральных и радиальных сосудов миометрия, наличие жидкостного содержимого в полости матки.

В связи с малой эффективностью предшествующего лечения больной был назначен суперлимф (в дозе 100 мкг на 3 мл физиологического раствора), который вводили через кубитальный катетер в полость матки, ежедневно в течение 5 дней. После 3-го введения препарата отмечена нормализация температуры, выделения из половых путей значительно уменьшились и приобрели сукровичный характер. После 5-го введения препарата указанные симптомы полностью регрессировали. При контрольном УЗИ матки отмечалась значительная положительная динамика: исчезновение отека, уменьшение размеров полости матки и диаметра спиральных и радиальных артерий, М-эхо приобрело четкие контуры. В мазке из заднего свода влагалища: лейкоциты 5-6 в поле зрения, нейтрофилы – 31%, флора смешанная, скудная. При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала патогенной флоры не обнаружено.

На 7-е сутки пребывания в стационаре больная была выписана с выздоровлением.

**Эффективность топической цитокинотерапии
при хроническом эндометрите в стадии обострения.**

Под нашим наблюдением было 40 женщин с хроническим эндометритом в стадии обострения. В основную группу включены 21 пациентка, в комплексном лечении которых применялась топическая цитокинотерапия с препаратом Суперлимф, в контрольную – 19 больных, находившихся на традиционном лечении.

Средний возраст пациенток в основной и в контрольной группах составил $27,1 \pm 1,2$ и $26,8 \pm 1,4$ лет, соответственно.

Возраст наступления менархе был практически одинаковым в обеих группах – $12,4 \pm 1,4$ и $12,8 \pm 1,2$ лет, соответственно. Продолжительность менструального цикла у пациенток обеих групп составила $28,3 \pm 1,1$ и $27,1 \pm 1,4$ дней, соответственно.

У 66,6 % (14 женщин) основной и 52,6 % (10 женщин) контрольной групп наблюдались межменструальные кровянистые выделения и гипоменструальный синдром, у 2 пациенток (9,5 %) основной и 1 (5,2 %) контрольной групп возникла вторичная аменорея на протяжении 3–4-х месяцев в результате выскабливания полости матки по поводу самопроизвольного выкидыша или медицинского аборта.

Начало половой жизни в обеих группах женщин существенно не отличалось и в среднем было с $16,8 \pm 1,2$ и с $17,2 \pm 0,6$ лет, соответственно.

Детальный анализ генеративной функции женщин, страдающих хроническим эндометритом, показал, что 21 пациентка основной группы имели 44 беременности. Из них только 10 (22,7%) – закончились родами (первородящих было 6, а повторнородящих – 2 женщины), медицинские абортоты отмечались в 54,5 % случаев (24 беременности), самопроизвольное прерывание беременности (привычные выкидыши) – в 15,9 % (7), замершая беременность – 6,8 % (3). Кроме этого, развитию хронического воспалительного процесса в матке предшествовали внутриматочные средства контрацепции – у 6,8 %

пациенток (3), а 10 женщин (22,7 %) страдали вторичным бесплодием, возникшим после медицинского аборта и самопроизвольного прерывания беременности.

У 19 больных контрольной группы прослеживались аналогичные данные. Так, из 42 беременностей у этой группы женщин родами закончились 11 (26,1%), причем только 2 женщины были повторнородящими. Медицинским абортom завершились 26 беременностей (61,9%), самопроизвольным прерыванием – 4 (9,5%) и 1 беременность была замершей (2,3%). Вторичным бесплодием, возникшим также после медицинского аборта и самопроизвольного выкидыша, страдали 8 пациенток (19%), ВМС в анамнезе имели 4 женщины (9,5 %).

При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала у 40 больных обеих групп с одинаковой частотой были выделены условно-патогенные микроорганизмы (у 15–71,4 % и 13– 68,4%, соответственно): эпидермальный стафилококк, кишечная палочка, грибы рода *Candida*. Методом ПЦР у пациенток обеих групп в каждом четвертом случае выявлялась вирусная инфекция, а в каждом третьем – ассоциация бактериального и вирусного возбудителей. При этом в обеих группах обнаруживалась уреоплазмы (у 4 – 19 % и у 5 – 26,3%, соответственно), микоплазма (у 2– 9,5% и у 3–15,7%), хламидии (у 1– 4,7 % и у 2– 10,5%).

Характерными УЗ–признаками обострения хронического эндометрита являлись: неоднородная толщина эндометрия в верхней, средней и нижней трети полости матки, прерывистая линия М-эхо, отсутствие четкого контура между миометрием и эндометрием, повышенная эхогенность стенок матки и эндометрия, расширение спиральных сосудов, наличие петрификатов.

В группе больных с хроническим эндометритом в стадии обострения мы выделили 2 гистероскопических варианта эндометрита.

При первом гиперпластическом варианте по ГС визуализировалась утолщенная слизистая, стенка матки легко ранимая, кровоточащая, ярко-

красной окраски с пятнистым рисунком вследствие наличия мелкоточечных кровоизлияний. Кроме этого отмечались множественные участки неравномерного отторжения функционального слоя эндометрия, гноевидный налет, внутриматочные синехии I-II ст. При данном варианте мы прибегали к хирургическому удалению патологических тканей. Этот вариант чаще наблюдался у пациенток с эндометритом на фоне ВМС, у которых при бактериологическом исследовании выделялись уреаплазмы, грибы рода *Candida*, *E. Coli*.

При втором – гипопластическом варианте, отмечалось тотальное снижение пролиферативно-генеративной способности эндометрия, расширение сосудов, наличие участков кровоизлияний и отечность базального слоя эндометрия, пристеночные синехии, ярко-красный цвет слизистой.

Данный вариант хронического эндометрита выявлялся нами преимущественно у больных, при обследовании которых обнаруживались хламидии и генитальный герпес.

Эффективность применения топической цитокинотерапии в комплексном лечении 21 пациентки с обострением хронического эндометрита оценивали в сравнении с больными контрольной группы, которую составили 19 женщин с обострением хронического эндометрита, получавших традиционное лечение.

При поступлении выраженность симптомов эндометрита составила $7,10 \pm 1,67$ балла у пациенток основной и $7,56 \pm 0,97$ балла – контрольной группы.

На фоне проводимого лечения отмечалась следующая клиническая динамика. У 95,3% больных, получавших топическую цитокинотерапию, к 5-6 дням лечения выраженность симптомов заболевания снижалась до $0,1 \pm 0,09$ балла (рис.6). Только у двух пациенток отмечалась субфебрильная температура и незначительная болезненность матки при бимануальном исследовании.

При УЗ-исследовании мы наблюдали исчезновение отека, уменьшение

размеров матки и диаметра спиральных и радиальных артерий, М-эхо приобрело четкие контуры.

Положительная динамика купирования воспалительного процесса в этой группе больных была подтверждена и гистероскопическим исследованием. Так, уже к 5-6 суткам от начала лечения мы отмечали уменьшение или исчезновение отека слизистой, гнойного налета, гиперемии, сужение сосудов, регенеративно-пролиферативные изменения слизистой, слизистая приобретала бледно-розовый оттенок.

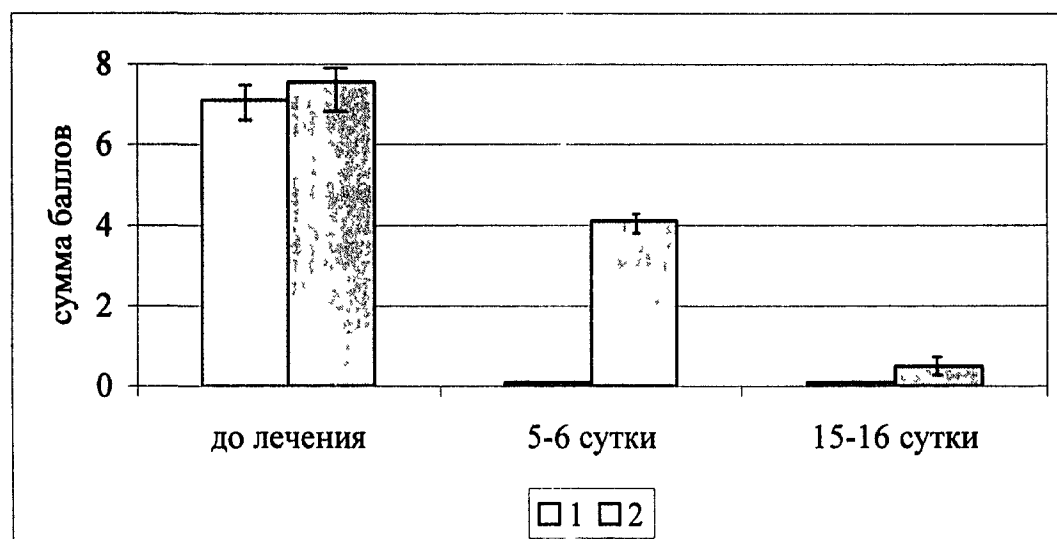


Рисунок 6. Динамика клинической эффективности топической цитотерапии у больных с обострением хронического эндометрита.

Более медленная регрессия воспалительного процесса в матке наблюдалась в контрольной группе больных, у которых выраженность симптомов эндометрита к 5-6 дням лечения составляла $4,11 \pm 0,5$ балла, $p < 0,001$. У большинства пациенток отмечалась положительная динамика, характеризующаяся снижением интоксикационного синдрома, лихорадки до субфебрильных цифр, уменьшением болевого синдрома. При этом выделения из половых путей прекратились у 11,1 % пациенток, а у 89,9 % они стали более скудными и серозными.

При УЗИ и гистероскопическом исследовании выявлялась практически первоначальная картина. Полное купирование воспалительного процесса

в эндометрии у 94,6 % пациенток контрольной группы было достигнуто только к 16-17 дню лечения.

В качестве иллюстрации эффективности топической цитокинотерапии при хроническом эндометрите, приводим следующее клиническое наблюдение.

Больная К., 21 года, история болезни № 429, находилась в отделении консервативной гинекологии ОАГБ с диагнозом: обострение хронического эндометрита. Поступила с жалобами на боли внизу живота, повышение температуры до 38-39°C с ознобами, умеренные гнойевидные выделения из половых путей. Больна в течение 4-х дней, когда после очередной менструации появились указанные симптомы. В анамнезе: одни нормальные роды, затем в течение 1,5 лет – внутриматочная спираль. До поступления самостоятельно принимала доксициклин в течение 3-х дней.

Объективно при поступлении: состояние удовлетворительное, гемодинамика стабильная, температура 37,4°C. При влагалищном исследовании: матка слегка увеличена, отечна, болезненна при пальпации, выделения из половых путей гнойевидные с неприятным запахом. Выраженность симптомов эндометрита при поступлении составила 7 баллов.

В анализе крови: эритроциты - $4,1 \cdot 10^{12}$, лейкоциты - $10,5 \cdot 10^9$, нейтрофилы п/ядерные – 10%, с/ядерные – 76%, лимфоциты – 17%, СОЭ – 16 мм/час. При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала выделен *S. aureus* и *E. coli*. Мазок 3 степени чистоты. По данным УЗИ – картина эндометрита, характеризующаяся неоднородной толщиной эндометрия, отсутствием четкого контура между миометрием и эндометрием, расширением спиральных сосудов, наличием петрификатов и рубцовых изменений в эндометрии.

Больной произведено удаление ВМС под контролем гистероскопии, при которой отмечалась отечная, утолщенная слизистая, множественные уча-

стки нарушения отторжения функционального слоя эндометрия, гнойный налет, пятнистый рисунок слизистой вследствие наличия множественных мелкоточечных кровоизлияний.

Больной была назначена инфузионная, антибактериальная (цефазолин) терапия и топическая цитокиноterapia с препаратом Суперлимф. На 3-и сутки лечения отмечалась положительная динамика: снижение температуры до $36,9^{\circ}\text{C}$, значительное уменьшение болей внизу живота и выделений из половых путей. После 5-х суток лечения: температура нормальная, состояние удовлетворительное, при влагалищном исследовании матка не увеличена, плотная, безболезненная, выделения слизистые.

По данным УЗИ: исчезновение отека, матка нормальных размеров, однородной консистенции, четкое М-эхо, значительное уменьшение диаметра спиральных и радиальных артерий.

По данным гистероскопии на 6 сутки: исчезновение отека, гиперемии слизистой, гнойного налета, сужение сосудов, слизистая бледно-розового цвета, регенеративно-пролиферативные изменения слизистой.

Таким образом, топическая цитокиноterapia с препаратом Суперлимф сопровождалась более быстрым и стойким купированием воспалительного процесса в матке, позволяла повысить чувствительность к антибактериальной терапии, а также сократить сроки лечения больных.

ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИТАМИ НА ФОНЕ ТОПИЧЕСКОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ.

По современным представлениям воспалительные гинекологические заболевания характеризуются развитием вторичной иммунологической недостаточности и протекают на фоне иммунодепрессивного влияния микробных токсинов и антигенов на иммунную систему (87, 7, 89, 69). При этом исход их взаимодействия определяется состоянием эффекторов иммунитета – моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и регулируется каскадным эффектом про- и противовоспалительных цитокинов.

По данным литературы воспалительные заболевания матки сопровождаются нарушениями системного иммунитета и факторов иммунной защиты эндометрия (16, 131, 4, 118), в связи с чем их коррекция может определять течение и исход заболевания.

Учитывая это, а также полученные нами данные экспериментальных исследований об иммуномодулирующей активности препарата Суперлимф, мы провели анализ показателей системного и локального иммунитета на фоне топической цитокинотерапии у больных эндометритами.

5.1. Влияние топической цитокинотерапии на показатели иммунной защиты эндометрия и системного иммунитета у больных острыми эндометритами.

Известно, что нейтрофильные гранулоциты играют ведущую роль в развитии воспалительного процесса, а их функциональное состояние во многом определяет течение и исход воспаления (21, 106, 159). Нарушения функциональной активности нейтрофилов проявляются не только изменением их количества, но и рецепторных структур, метаболических процессов и др. (14, 106, 10).

В связи с этим нами была изучена динамика функциональной активности нейтрофилов эндометриального секрета на фоне различных методов лечения эндометритов.

Как известно, реализация эффекторного потенциала нейтрофильных гранулоцитов зависит от состояния кислородного метаболизма, а именно от «респираторного взрыва». При переходе нейтрофилов в состояние активации резко усиливается окисление глюкозы, генерируются супероксидные анион-радикалы и H_2O_2 , что сопровождается проявлением фагоцитарной активности и хемилюминесценцией. Хемилюминесценция позволяет объективно оценивать и изучать ранние стадии метаболических изменений, развивающихся в нейтрофилах при их активации и количественно оценивать их активность (164, 165). Показано, что хемилюминесценция нейтрофилов является информативным методом оценки тяжести течения, прогноза воспалительного процесса, позволяющим также контролировать эффективность лечения (14, 167, 187).

Анализ показателей хемилюминесценции нейтрофилов эндометриального секрета показал, что до лечения у 68 % пациенток как в контрольной, так и в основной группах имел место исходно высокий уровень спонтанной ($10,56 \pm 0,93 \cdot 10^4$ имп/мин. и $10,33 \pm 0,93 \cdot 10^4$ имп/мин., соответственно) и стимулированной ($14,88 \pm 0,74 \cdot 10^4$ имп/мин. и $14,69 \pm 0,78 \cdot 10^4$ имп/мин., соответственно) хемилюминесценции (рис. 7). Снижение показателей спонтанной (до $4,36 \pm 0,42 \cdot 10^4$ имп/мин. – в контрольной и до $4,27 \pm 0,3 \cdot 10^4$ имп/мин. – в основной группах) и стимулированной (до $6,94 \pm 0,57 \cdot 10^4$ имп/мин. и $6,67 \pm 0,46 \cdot 10^4$ имп/мин., соответственно) хемилюминесценции выявлено у 32% больных (рис. 8), что вероятно обусловлено исходным нарушением генерации фагоцитами активных форм кислорода.

При исследовании хемилюминесценции нейтрофилов эндометриального секрета у больных контрольной группы, получавших традиционное лечение, и у пациенток основной группы, в комплексном лечении которых была при-

менена топическая цитокинотерапия, выявлена положительная динамика, характеризующаяся снижением исходно повышенного уровня спонтанной и стимулированной хемилюминесценции и повышением исходно сниженных значений данных показателей (рис. 7, 8).



Рисунок 7. Динамика показателей хемилюминесценции нейтрофилов эндометриального секрета больных острым эндометритом.

Примечание: приведены показатели больных с исходно повышенным уровнем хемилюминесценции. Здесь и на рисунках 8-12: * - $p < 0,001$

- 1 – доноры,
- 2 – группа больных, получавших топическую цитокинотерапию до лечения;
- 3 – группа больных, получавших топическую цитокинотерапию после лечения;
- 4 – контрольная группа больных до лечения;
- 5 – контрольная группа больных после лечения.

Однако следует отметить, что у больных контрольной группы после лечения показатели спонтанной и стимулированной хемилюминесценции ней-

трофилов лишь только приближались к нормальным значениям, но полной нормализации их не происходило.

У пациенток же основной группы наблюдалась нормализация спонтанной и стимулированной хемилюминесценции «местных» нейтрофилов после курса топической цитокинотерапии. Так, у больных с исходно повышенной спонтанной и стимулированной хемилюминесценцией нейтрофилов, после курса лечения эти показатели достигали значений нормы (с $10,56 \pm 0,93 \cdot 10^4$ имп/мин до $6,27 \pm 0,22 \cdot 10^4$ имп/мин, $p < 0,001$ – спонтанная и с $14,69 \pm 0,78 \cdot 10^4$ имп/мин до $9,93 \pm 0,46 \cdot 10^4$ имп/мин, $p < 0,001$ – стимулированная). У пациенток с исходно сниженными показателями спонтанной и стимулированной хемилюминесценции нейтрофилов отмечалось их повышение с $4,27 \pm 0,3 \cdot 10^4$ имп/мин. до $6,17 \pm 0,16 \cdot 10^4$ имп/мин., $p < 0,001$ и с $6,67 \pm 0,46 \cdot 10^4$ имп/мин. до $10,29 \pm 0,31 \cdot 10^4$ имп/мин, $p < 0,001$, соответственно.

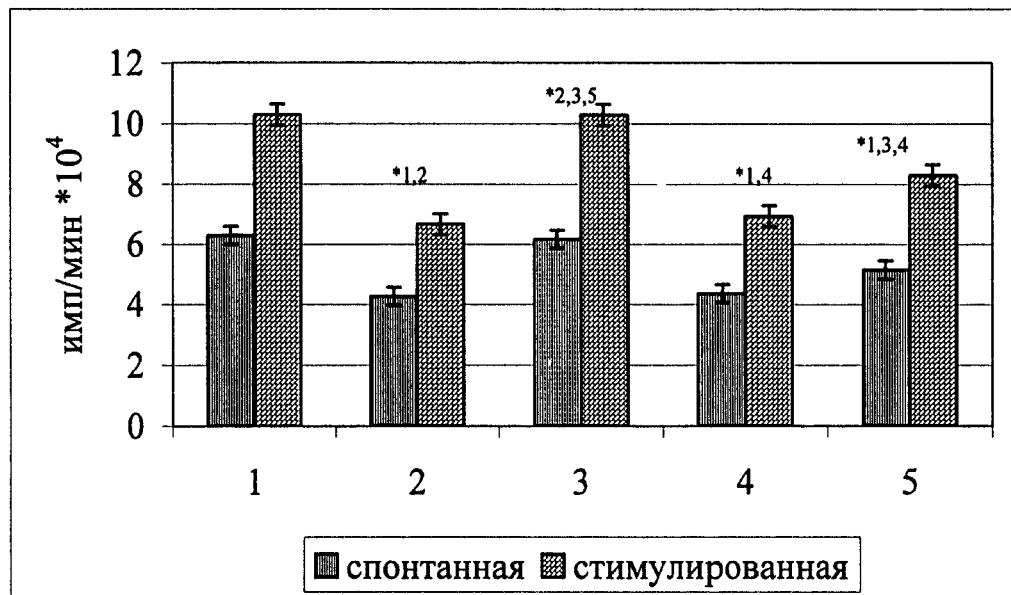


Рисунок 8. Динамика показателей хемилюминесценции нейтрофилов эндометриального секрета больных острым эндометритом.

Примечание: приведены показатели больных с исходно сниженным уровнем хемилюминесценции.

При изучении фенотипа нейтрофилов эндометриального секрета у больных обеих групп была выявлена гиперэкспрессия (CD95) Fas- рецепторов, отражающих готовность клеток к апоптозу, наиболее выраженная у пациентов со среднетяжелым течением эндометрита (до $19,31 \pm 1,07\%$). Это сочеталось со снижением количества нейтрофилов, экспрессирующих CD16 (до $9,27 \pm 1,15\%$). Как известно, сокращение количества CD16 - рецепторов (Fc γ RII), которые сбрасываются с поверхности нейтрофилов при апоптозе, отражает один из механизмов реализации апоптозной программы нейтрофилов (21, 106, 231).

При исследовании этих показателей после традиционного лечения (больные контрольной группы) и топической цитокиноterapiи (основная группа) наблюдалась положительная динамика, наиболее выраженная у пациентов в основной группе (рис. 9).

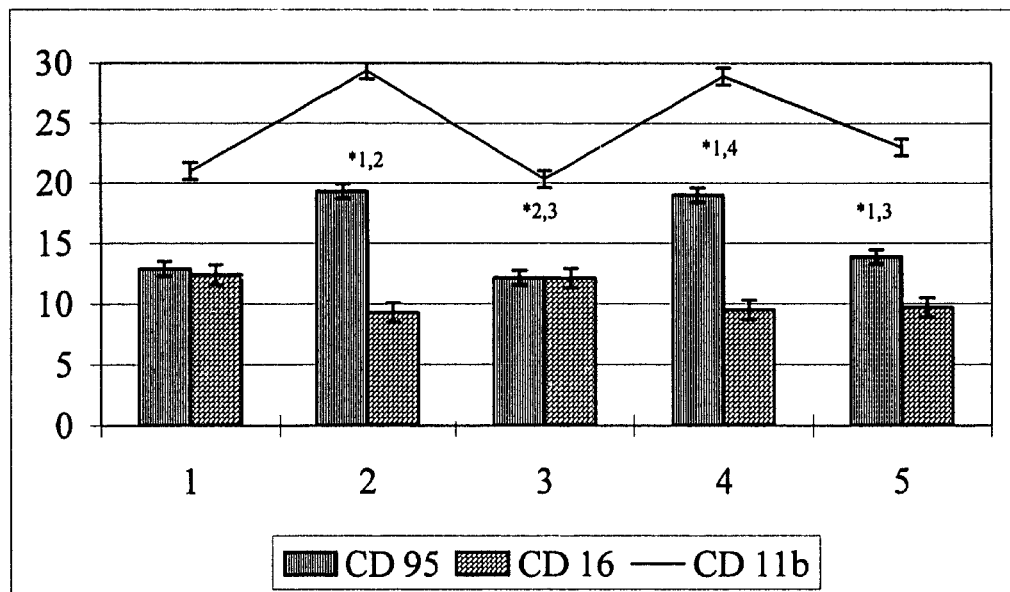


Рисунок 9. Фенотип нейтрофилов эндометриального секрета больных острым эндометритом на фоне лечения.

Как видно из данных, представленных на рис. 9, у больных контрольной группы имела позитивная динамика CD95⁺ клеток (с $19,0 \pm 1,09\%$ до $13,85 \pm 0,62\%$ после лечения; $p < 0,01$), но значений нормы этот показатель не

достигал. В количестве CD16⁺ клеток в процессе лечения достоверных различий не получено.

Иная картина наблюдалась у пациенток, получавших топическую цитокинотерапию, у которых после окончания курса лечения отмечена нормализация экспрессии как CD95 (с $19,31 \pm 1,07\%$ до $12,15 \pm 0,58\%$; $p < 0,001$), так и CD16 (с $9,27 \pm 1,15\%$ до $12,11 \pm 0,51\%$; $p < 0,01$) положительных клеток.

В последние годы изучена роль нейтрофильных гранулоцитов в генезе нарушений микроциркуляции при воспалительных процессах различной локализации, в том числе в матке, характеризующихся повышенной способностью нейтрофилов адгезировать к эндотелию сосудов микроциркуляторного русла с последующим высвобождением лизосомальных гидролаз и повреждением капилляров (135, 157, 229, 257). Кроме этого, в литературе приводятся данные о том, что адгезия нейтрофилов на эндотелии усиливает их апоптоз (107, 159).

В связи с этим мы исследовали экспрессию CD11b – одного из рецепторов адгезии, на нейтрофилах эндометриального секрета в процессе лечения. Установлено, что у больных острым эндометритом как с вялотекущим, так и классическим течением до лечения имела место повышенная экспрессия CD11b. После лечения отмечена достоверная положительная динамика данного показателя в контрольной и основной группах: при вялотекущем течении эндометрита с $24,62 \pm 0,41\%$, $p < 0,001$, соответственно; при классическом течении с $28,92 \pm 1,67\%$ до $23,0 \pm 0,63\%$, $p < 0,001$ и с $29,38 \pm 1,59\%$ до $20,31 \pm 0,46\%$, $p < 0,001$, соответственно.

При этом статистически достоверных значений нормы экспрессия CD11b на нейтрофилах достигала только у пациенток, получавших топическую цитокинотерапию (рис. 9).

На основании исследования вышеуказанных показателей, характеризующих функциональную активность нейтрофилов, можно сделать вывод о том, что топическая цитокинотерапия с препаратом Суперлимф оказывает

модулирующее влияние на продукцию активных форм кислорода нейтрофилами, их адгезию, апоптоз, что обеспечивает возможность регулирования выхода нейтрофильных гранулоцитов в ткани, торможения повреждения эндотелия и увеличения количества функционально активных полноценных клеток, обеспечивающих эффективную защиту от микроорганизмов в очаге воспаления, что в совокупности влияет на интенсивность воспалительного процесса в эндометрии.

Исследованиями последних лет установлено, что цитокины являются универсальными регуляторами функциональной активности нейтрофилов, в первую очередь, в очаге воспаления. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов может приводить к морфологическим изменениям эксудативных нейтрофилов, сопровождающимся нарушением экспрессии мембранных рецепторов на их поверхности и реактивности к рецепторзависимым стимулам (120, 15, 257).

Известно также, что в норме цитокины определяются практически во всех биологических жидкостях организма в незначительных количествах и их уровень, как правило, возрастает при воспалении. Определение провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α имеет диагностическое и прогностическое значение, а также используется при оценке эффективности проводимой терапии (110, 43).

В связи с этим, нами исследовано содержание провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов в эндометриальном секрете у больных обеих групп до лечения. При этом выявлено значительное повышение уровня ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и снижение ИЛ-4, по сравнению со стандартными значениями для биологических жидкостей (табл. 5).

После курса топической цитокинотерапии отмечено выраженное снижение содержания в эндометриальном секрете ИЛ-6, нормализация ФНО- α и ИЛ-1 β , а также увеличение до контрольных значений ИЛ-4. У пациенток

контрольной группы, получавших традиционное лечение, содержание исследуемых цитокинов изменялось статистически достоверно в позитивную сторону, но значений нормы они не достигали (табл. 5).

Причем у большинства больных это сочеталось с неполной клинической динамикой купирования воспалительного процесса в матке (см. Глава 4). Вместе с тем, у 92 % пациенток, получавших топическую цитокинотерапию, наблюдалось полное купирование воспаления в эндометрии с нормализацией показателей локального цитокинового статуса.

Таблица 5

Динамика уровней цитокинов в смыве из полости матки на фоне лечения.

Уровень цитокинов пкг/мл		Больные острым эндометритом			
		Вялотекущее течение (n=14)		Классическое течение (n=14)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФНО-α	I	127,89±5,09	72,93±1,58*	220,06±18,42	96,99±4,61*
	II	128,08±4,86	49,25±2,45*	220,45±17,62	49,95±1,05*
ИЛ-1β	I	145,30±6,42	71,26±1,75*	691,24±58,06	101,90±5,53*
	II	145,05±6,30	49,23±1,07*	696,47±58,53	53,40±2,23**
ИЛ-6	I	88,15±4,93	21,40±1,17*	208,33±17,18	36,37±9,58**
	II	88,03±4,89	10,18±0,62*	206,54±15,86	8,10±0,98**
ИЛ-4	I	27,33±1,51	38,06±1,45*	24,271±,27	33,62±1,35*
	II	27,17±1,64	46,78±1,67*	21,14±1,40	47,71±1,36*

Примечание: здесь и в таблице 6:

I – контрольная группа больных, получавших традиционное лечение;

II – основная группа больных получавших топическую цитокинотерапию;

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ - по сравнению с показателями до лечения.

Как известно, в обеспечении иммунной защиты слизистых репродуктивного тракта существенное значение имеют иммуноглобулины, и особенно секреторный иммуноглобулин А, способный блокировать адгезию микроорганизмов к эпителиальным клеткам слизистых и усиливать антибактериальную активность фагоцитов (155, 109, 45, 240).

В эндометриальном секрете здоровых женщин обнаруживаются в основном IgG и IgA, причем в небольших количествах, а уровень IgM определяется в 3 раза меньшей концентрации, чем IgG и IgA (35, 155).

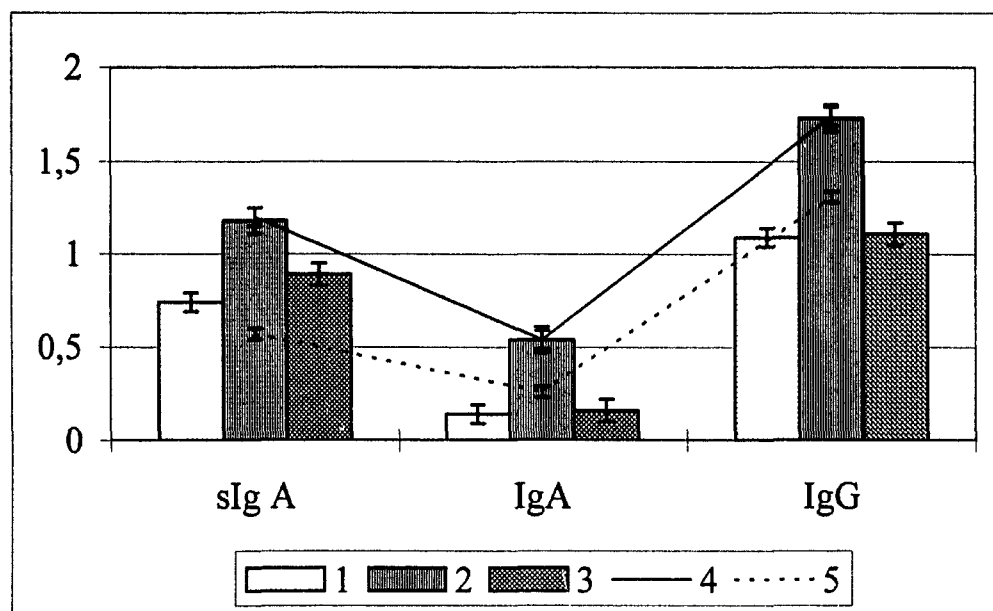


Рисунок 10. Содержание иммуноглобулинов в эндометриальном секрете у больных острым эндометритом на фоне лечения.

При исследовании уровня иммуноглобулинов в эндометриальном секрете у больных обеих групп до лечения выявлено повышение sIgA (до $1,20 \pm 0,06$ г/л), IgA (до $0,54 \pm 0,07$ г/л) и IgG (до $1,74 \pm 0,19$ г/л). IgM не определялся у 47 % пациенток, а у 53 % обнаруживались лишь «следовые» количества. Полученные нами данные согласуются с результатами многих исследователей (87, 140, 166). Отсутствие IgM в содержимом полости матки, вероятно, можно расценивать как результат воздействия содержащихся в слизистой матки супрессорных клеток, подавляющих пролиферацию В-лимфоцитов

при воспалении (155, 154). Повышенный уровень IgA и IgG может быть обусловлено активацией В-клеток памяти, проникающих в эндометрий при воспалении из периферических лимфоидных органов, не претерпевая стадии пролиферации для выработки этих антител (87, 166).

После курса топической цитокинотерапии содержание sIgA, IgA и IgG в эндометриальном секрете достигало нормальных значений. У больных контрольной группы положительная динамика уровня иммуноглобулинов была статистически значима, но менее выражена (рис. 10).

Принимая во внимание данные литературы о том, что локальное применение препаратов цитокинов сопровождается восстановлением иммунологической реактивности не только на местном, но и системном уровне (86, 196, 197, 200), мы исследовали динамику показателей системного иммунитета на фоне различных методов лечения.

Так было установлено, что до лечения у всех больных наблюдалось уменьшение в периферической крови количества иммунорегуляторных $CD4^+$ $CD8^+$ лимфоцитов, а также клеток, экспрессирующих ранние и поздние маркеры активации ($CD25^+$ и $HLA-DR^+$). Это сочеталось с повышением числа $CD95^+$ лимфоцитов (табл. 6).

Указанные изменения клеточного фенотипа свидетельствовали не только о количественных, но и функциональных нарушениях лимфоцитов. Причем более выраженные нарушения отмечались у пациенток с классическим течением эндометрита (рис. 11, 12).

Существенных и статистически достоверных отклонений в содержании В-лимфоцитов ($CD 20^+$) нами не выявлено.

Как следует из данных, представленных в таблице 6 и на рисунках 11, 12, в процессе лечения наблюдалась положительная динамика исследуемых показателей.

На фоне топической цитокинотерапии с Суперлимфом происходило повышение до нормальных значений $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитов, по сравнению с

пациентами, получавшими традиционное лечение, у которых полной нормализации этих показателей не отмечено (табл. 6). Это сочеталось с усилением экспрессии активационных маркеров и снижением до нормы числа CD95⁺ клеток.

Таблица 6

Субпопуляции лимфоцитов в периферической крови больных острым эндометритом на фоне лечения.

Субпопуляции лимфоцитов (%)		Больные острым эндометритом			
		Вялотекущее течение (n=13)		Классическое течение (n=13)	
		до лечения	После лечения	до лечения	После лечения
CD 4	I	33,44±1,55	35,0±1,29	15,22±2,46	31,08±0,75***
	II	33,46±1,06	39,77±0,5**	15,0±2,39	39,0±1,64***
CD 8	I	21,35±0,78	22,69±0,68*	13,0±1,54	19,46±0,85***
	II	21,46±0,79	24,85±0,58	13,15±1,13	24,62±0,47***
CD 20	I	14,46±0,57	14,0±0,38	14,92±0,47	13,77±0,39
	II	14,46±0,53	13,77±0,39	14,92±0,47	13,38±0,52
CD 25	I	3,0±0,31	3,77±0,33*	1,46±0,28	2,23±0,45*
	II	2,77±0,39	4,54±0,28**	1,38±0,35	4,08±0,35***
HLA-DR	I	24,92±1,56	29,31±0,64***	14,38±2,11	24,46±1,74***
	II	24,47±1,44	32,15±0,49***	14,31±1,89	31,38±1,05***
CD 95	I	11,92±0,75	11,69±0,72	16,15±0,86	13,0±0,5***
	II	11,15±0,96	9,92±0,65	16,46±1,03	11,38±0,57***

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Как уже отмечалось (см. Глава 1.), адекватная продукция цитокинов на присутствие бактериальных и вирусных антигенов является важным факто-

ром предотвращения воспалительных процессов различной локализации. При этом провоспалительные цитокины могут выступать в качестве медиаторов острой фазы воспаления, индуцирующих развитие лихорадки, изменение функциональной активности лимфоцитов, нейтрофилов и других клеток (81, 275).

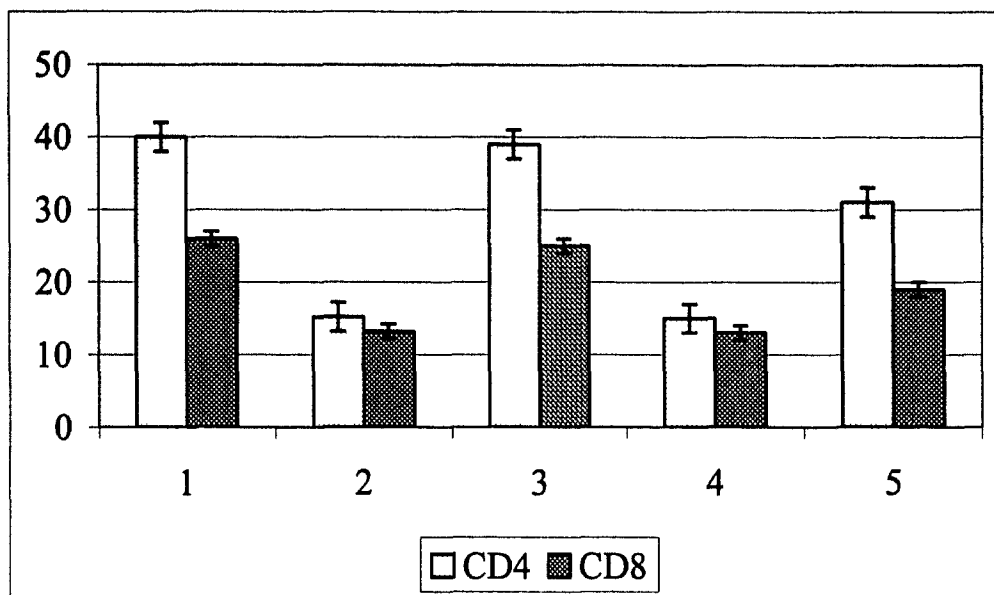


Рисунок 11. Динамика количества иммунорегуляторных лимфоцитов в периферической крови у больных острым эндометритом на фоне лечения.

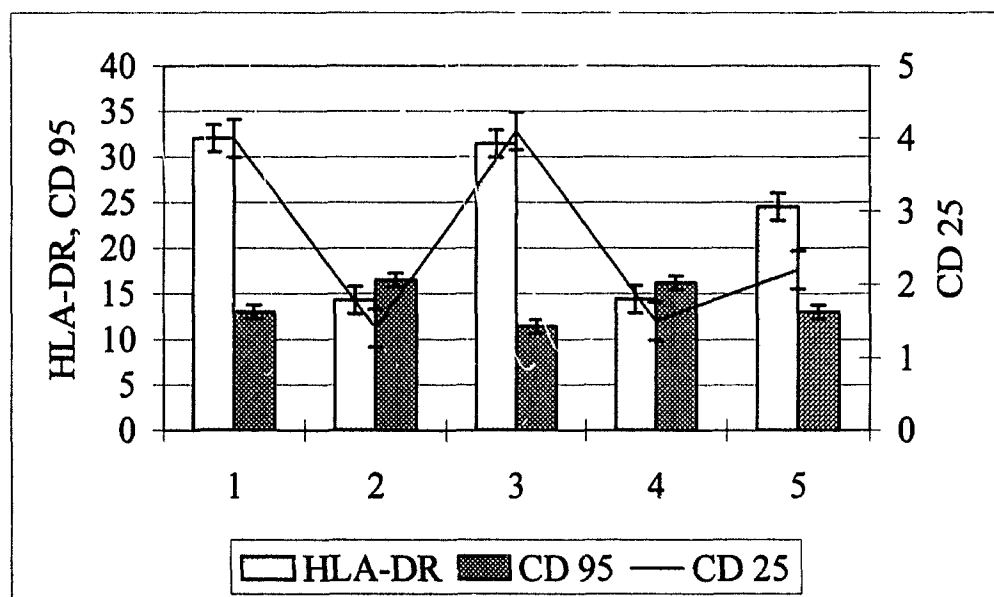


Рисунок 12. Динамика экспрессии активационных маркеров лимфоцитами периферической крови больных острым эндометритом на фоне лечения.

С учетом этого, нами исследовался уровень ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-4 в сыворотке крови больных до и после лечения. Было установлено, что у всех пациенток до лечения в сыворотке крови была значительно повышена концентрация ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и снижено содержание ИЛ-4 (табл. 7).

Причем, изменения этих медиаторов воспаления соответствовали тяжести клинического течения эндометрита и были наиболее выражены у больных с классическим течением заболевания.

Таблица 7

Динамика уровней цитокинов сыворотки крови
у больных острым эндометритом на фоне лечения.

Уровень цитокина, пкг/мл		Больные острым эндометритом			
		Вялотекущее течение		Классическое течение	
		До лечения	После лечения	до лечения	После лечения
ФНО- α	I	71,03 $\pm$ 8,17	33,53 $\pm$ 2,87*	242,43 $\pm$ 20,76	82,35 $\pm$ 3,47*
	II	71,0 $\pm$ 7,94	25,01 $\pm$ 2,72*	241,28 $\pm$ 18,45	47,29 $\pm$ 1,99*
ИЛ-1 β	I	79,64 $\pm$ 6,44	51,97 $\pm$ 0,84*	771,68 $\pm$ 79,76	99,97 $\pm$ 6,80*
	II	79,61 $\pm$ 6,07	47,50 $\pm$ 1,58*	771,44 $\pm$ 78,18	51,75 $\pm$ 2,02*
ИЛ-6	I	65,85 $\pm$ 6,45	10,30 $\pm$ 1,23*	143,91 $\pm$ 9,41	26,42 $\pm$ 1,67*
	II	66,12 $\pm$ 6,31	6,16 $\pm$ 1,03**	144,69 $\pm$ 10,14	6,90 $\pm$ 0,99**
ИЛ-4	I	37,52 $\pm$ 1,35	39,85 $\pm$ 1,03*	23,43 $\pm$ 2,26	36,70 $\pm$ 1,65*
	II	37,67 $\pm$ 1,67	48,70 $\pm$ 1,07*	23,59 $\pm$ 2,05	39,91 $\pm$ 0,75*

Примечание: I – контрольная группа (n=13);

II – основная группа (n=13);

*p < 0,001; **p < 0,01 – по сравнению с показателями до лечения.

Как следует из данных, представленных в таблице 7, после курса топической цитокинотерапии у больных с вялотекущим течением эндометрита на

5-6 сутки и классическим течением — на 9-10 сутки лечения уровни ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-4 достигали нормальных значений. И лишь содержание ИЛ-6 незначительно превышало границы нормы.

У пациенток, получавших традиционное лечение, как в группе с вялотекущим, так и классическим течением воспалительного процесса в эндометрии, содержание исследуемых цитокинов в сыворотке крови превышало нормальные значения (табл. 7). Причем это сочеталось с неполной регрессией воспалительного процесса по данным клиники (см. Главу 4).

Таким образом, проведенные исследования показали, что топическая цитокиноterapia с препаратом Суперлимф способствует более быстрому восстановлению у больных острым эндометритом показателей системного иммунитета и иммунной защиты эндометрия, что имеет важное значение в купировании воспалительного процесса в полости матки.

5.2. Влияние топической цитокинотерапии на показатели иммунной защиты эндометрия и системного иммунитета у больных с хроническим эндометритом в стадии обострения.

В настоящее время доказана существенная роль иммунных нарушений в патогенезе хронического эндометрита (104, 96, 155, 66). Известно, что одними из главных участников развития воспалительного процесса являются нейтрофилы, дисфункция которых определяет одну из основных причин вторичного иммунодефицита при хронических воспалительных процессах различной локализации, в том числе, в эндометрии.

Поэтому исследование различных показателей функциональной активности «местных» нейтрофилов позволяет прогнозировать течение воспалительного процесса и контролировать эффективность лечения.

Как уже отмечалось ранее, одним из информативных методов оценки функционального состояния нейтрофилов является хемилюминесценция, отражающая кислородзависимые механизмы их бактерицидности.

Анализ показателей хемилюминесценции нейтрофилов эндометриального секрета показал, что до лечения у 57,9 % пациенток контрольной и 57,1 % - основной группы отмечался исходно высокий уровень спонтанной ($13,94 \pm 0,97 \cdot 10^4$ имп/мин и $14,02 \pm 0,93 \cdot 10^4$ имп/мин, соответственно) и стимулированной ($20,23 \pm 1,25 \cdot 10^4$ имп/мин и $20,17 \pm 1,07 \cdot 10^4$ имп/мин, соответственно) хемилюминесценции (рис. 13). Исходно сниженная хемилюминесценция (рис. 14) выявлена у 42,1 % пациенток контрольной и у 42,9 % - основной групп, спонтанная (до $3,18 \pm 0,26 \cdot 10^4$ имп/мин и $3,18 \pm 0,21 \cdot 10^4$ имп/мин, соответственно) и стимулированная (до $5,24 \pm 0,37 \cdot 10^4$ имп/мин и $5,04 \pm 0,56 \cdot 10^4$ имп/мин, соответственно).

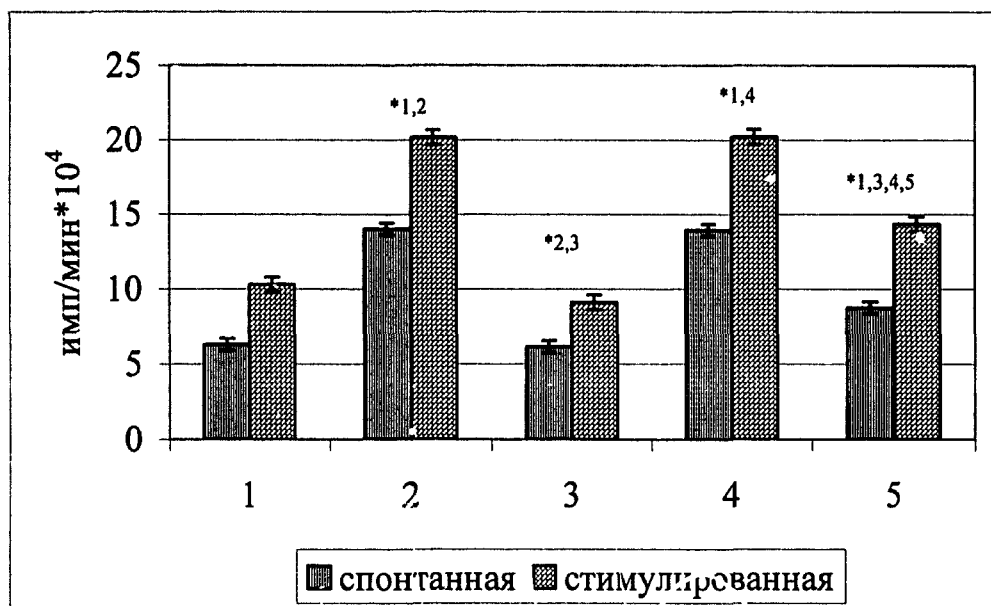


Рисунок 13. Динамика показателей хемилюминесценции нейтрофилов эндометриального секрета больных хроническим эндометритом.

Примечание: приведены показатели больных с исходно повышенным уровнем хемилюминесценции. Здесь и на рисунках 14-18:

1 – доноры,

2 – группа больных, получавших топическую цитокинотерапию до лечения;

3 – группа больных, получавших топическую цитокинотерапию после лечения;

4 – контрольная группа больных до лечения;

5 – контрольная группа больных после лечения.

Результаты исследования хемилюминесцентного ответа нейтрофилов на фоне топической цитокинотерапии представлены на рисунках 13 и 14, из которых следует, что выравнивание показателей «респираторного взрыва» нейтрофилов происходило лишь у больных основной группы.

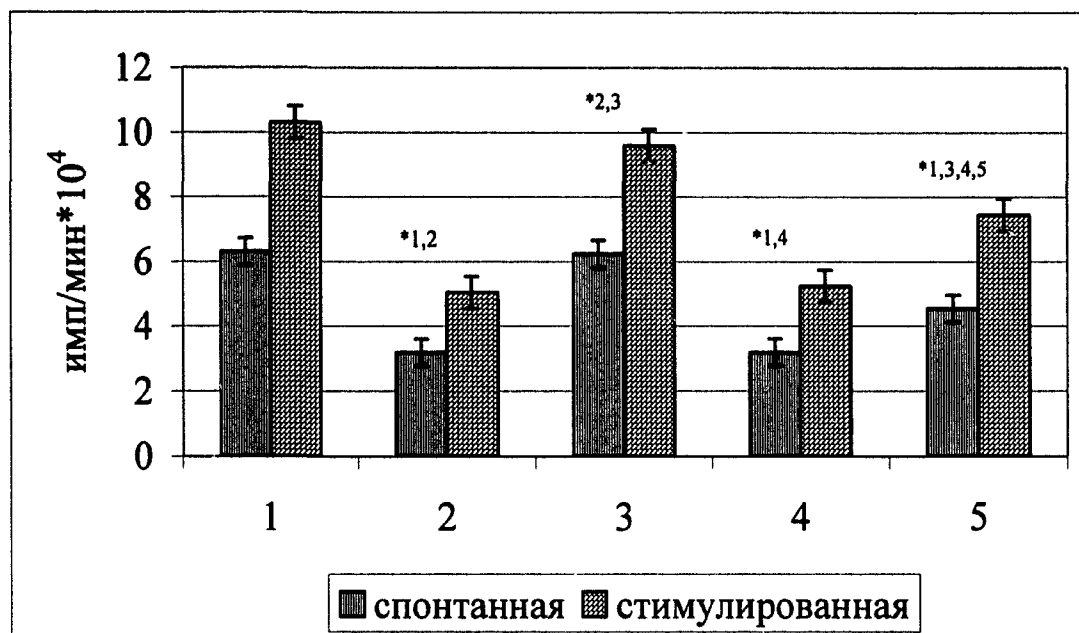


Рисунок 14. Динамика показателей хемилюминесценции нейтрофилов эндометриального секрета у пациенток с хроническим эндометритом на фоне лечения.

Примечание: приведены показатели больных с исходно сниженным уровнем хемилюминесценции.

При изучении фенотипа нейтрофилов эндометриального секрета у больных обеих групп была выявлена превышающая в 1,9 раза контрольные значения экспрессия (CD95) Fas – рецепторов (до $22,46 \pm 1,12$ %) в сочетании со снижением CD16⁺ клеток (до $7,31 \pm 1,24$ % - в контрольной и до $6,18 \pm 0,44$ % - в основной группах), что позволяло предположить повышенный апоптоз «местных» нейтрофилов. При исследовании этих показателей после лечения выявлена положительная динамика, наиболее выраженная у пациенток в основной группе (рис. 15).

Как следует из рисунка 15, у больных основной группы после курса топической цитокинотерапии отмечалась нормализация $CD95^+$ клеток (с $22,46 \pm 1,14$ до $11,92 \pm 0,61$ %, $p < 0,001$) и $CD16^+$ нейтрофилов (с $6,18 \pm 0,44$ до $12,31 \pm 0,41$ %, $p < 0,001$). У больных контрольной группы имела выраженная положительная динамика этих показателей, но значений нормы после курса лечения они еще не достигали. Так число $CD95^+$ клеток снижалось с $22,46 \pm 1,12$ % до $15,31 \pm 0,51$ %; $p < 0,05$, а $CD16^+$ повышалось с $7,31 \pm 1,24$ % до $9,23 \pm 0,83$ %; $p < 0,05$.

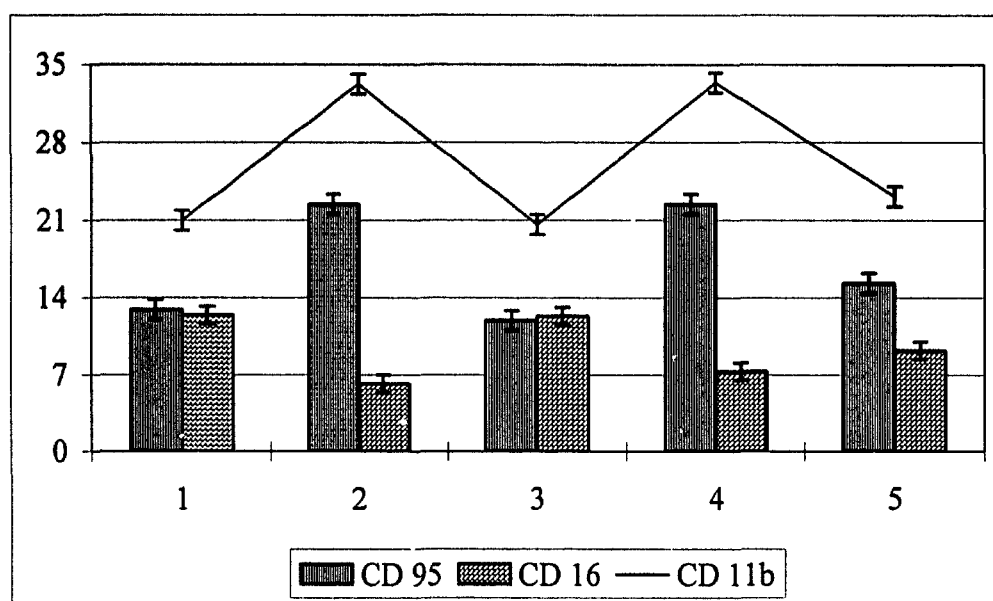


Рисунок 15. Динамика фенотипа нейтрофилов эндометриального секрета у больных с хроническим эндометритом на фоне лечения.

Примечание. $p < 0,001$ – 2, 3; $p < 0,05$ – 4, 5.

Кроме этого, исследование способности нейтрофилов к адгезии по экспрессии $CD11b$ показало, что до лечения у пациенток обеих групп имела место повышенная экспрессия $CD11b$, что позволяло также косвенно судить об их повышенном апоптозе (рис. 15). В процессе лечения нормализация количества $CD11b^+$ клеток отмечена лишь у больных, получавших топическую цитокинотерапию.

Результаты этих исследований показывают, что восстановление после лечения функциональной активности нейтрофилов эндометриального секрета

наблюдалось только у больных, получавших топическую цитокинотерапию. Вместе с тем у пациенток, находившихся на традиционном лечении, полного восстановления функциональной активности нейтрофилов к окончанию терапии еще не происходило.

Как уже отмечалось, цитокины являются универсальными регуляторами функционального состояния нейтрофилов и, в первую очередь, в очаге воспаления.

Исследование содержания в эндометриальном секрете ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 у больных выявило их повышение в 3, 5, 7 и 20 раз, а также снижение в 2,4 раза уровня ИЛ-4 (табл. 8).

Таблица 8

Динамика уровней цитокинов эндометриального секрета у больных хроническим эндометритом на фоне лечения.

Уровень цитоки- на, пкг/мл	Больные с хроническим эндометритом			
	Контрольная группа (n=15)		Основная группа (n=15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После Лечения
ФНО- α	173,21 $\pm$ 34,63	66,02 $\pm$ 2,39*	173,35 $\pm$ 33,72	47,47 $\pm$ 2,37*
ИЛ-1 β	355,84 $\pm$ 46,15	91,56 $\pm$ 8,16*	357,0 $\pm$ 47,57	59,77 $\pm$ 4,82*
ИЛ-6	117,56 $\pm$ 8,84	23,20 $\pm$ 1,89*	117,95 $\pm$ 8,87	11,38 $\pm$ 2,37*
ИЛ-4	21,80 $\pm$ 1,18	29,12 $\pm$ 1,0*	21,50 $\pm$ 1,0	39,63 $\pm$ 0,88*

Примечание: * $p < 0,001$.

В процессе лечения наблюдалась выраженная положительная динамика этих цитокинов у пациенток обеих групп. Однако, если у больных, получавших топическую цитокинотерапию содержание исследуемых цитокинов достигало нормальных значений, то у пациенток контрольной группы после курса лечения полной нормализации их не происходило (табл. 8).

Как известно, одним из показателей состояния иммунной защиты слизистых репродуктивного тракта являются иммуноглобулины. По данным большинства исследователей у больных хроническим эндометритом, отмечается значительное повышение содержания иммуноглобулинов в эндометриальном секрете (87, 22, 74). В связи с чем, высокие концентрации в секрете из полости матки IgG, IgA и особенно IgM при обострении хронического эндометрита многие авторы предлагают использовать в качестве дополнительного диагностического теста при постановке диагноза хронического эндометрита (155, 96). Причем повышение содержания IgG связывают с прогрессированием воспаления в эндометрии, поскольку антитела класса G могут активировать комплемент и привлекать в очаг воспаления клетки, несущие Fcγ-рецептор (нейтрофилы, макрофаги), что способствует развитию воспалительной реакции и дальнейшему повреждению слизистой оболочки матки (155).

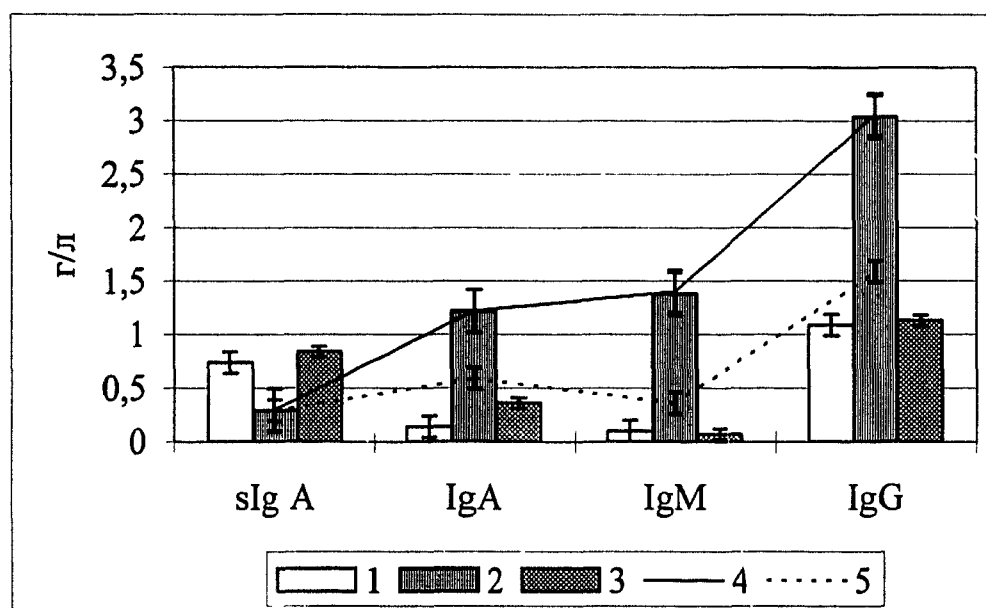


Рисунок 16. Содержание иммуноглобулинов в эндометриальном секрете у больных с хроническим эндометритом на фоне лечения.

Исследование уровня иммуноглобулинов в эндометриальном секрете у пациенток с хроническим эндометритом в фазе обострения показало, что до лечения исходные значения их были повышены (IgA до $1,22 \pm 0,14$ г/л; IgG до

3,06±0,18 г/л и IgM до 1,40±0,06 г/л). При этом содержание sIgA было снижено в 2,5 раза (до 0,30±0,06 г/л), по сравнению с контрольными значениями. Снижение уровня sIgA в эндометриальном секрете следует особенно отметить, так как известно, что именно эти иммуноглобулины имеют определяющее значение в обеспечении иммунной защиты слизистых, блокируя адгезию микроорганизмов к эпителиальным клеткам слизистых оболочек и тем самым, усиливая антибактериальную активность фагоцитов (20, 45, 247).

После курса топической цитокинотерапии содержание секреторного иммуноглобулина А повышалось (с 0,29±0,05 г/л до 0,84±0,02 г/л; $p < 0,001$), а уровни IgA, IgG и IgM снижались до значений нормы (IgA - до 0,36±0,12 г/л; $p < 0,001$; IgG - до 1,13±0,02 г/л; $p < 0,001$; IgM - до 0,07±0,01 г/л; $p < 0,001$).

У больных же контрольной группы, получивших традиционное лечение положительная динамика иммуноглобулинов была статистически значима, но менее выражена (рис. 16). После курса лечения еще оставались несколько повышенными значения IgA (до 0,59±0,11 г/л, $p < 0,001$), IgG (до 0,36±0,12 г/л, $p < 0,001$) и IgM (до 0,36±0,12 г/л, $p < 0,001$). В содержании секреторного иммуноглобулина А у больных этой группы достоверной динамики не выявлено.

Как уже отмечалось ранее, локальное применение препаратов цитокинов сопровождается восстановлением показателей иммунного статуса не только на местном, но и системном уровне.

Поэтому мы исследовали содержание в сыворотке периферической крови до лечения у всех больных количество иммунорегуляторных лимфоцитов (CD4, CD8), их функциональное состояние по экспрессии ранних (CD25) и поздних маркеров активации (HLA-DR), а также уровень про- и противовоспалительных цитокинов.

Было установлено, до лечения у всех больных наблюдалось не только снижение количества иммунорегуляторных ($CD4^+$, $CD8^+$) лимфоцитов, но и

экспрессии ими активационных маркеров ($CD25^+$ и $HLA-DR^+$). Это сочеталось с повышением числа $CD95^+$ клеток (рис. 17, 18).

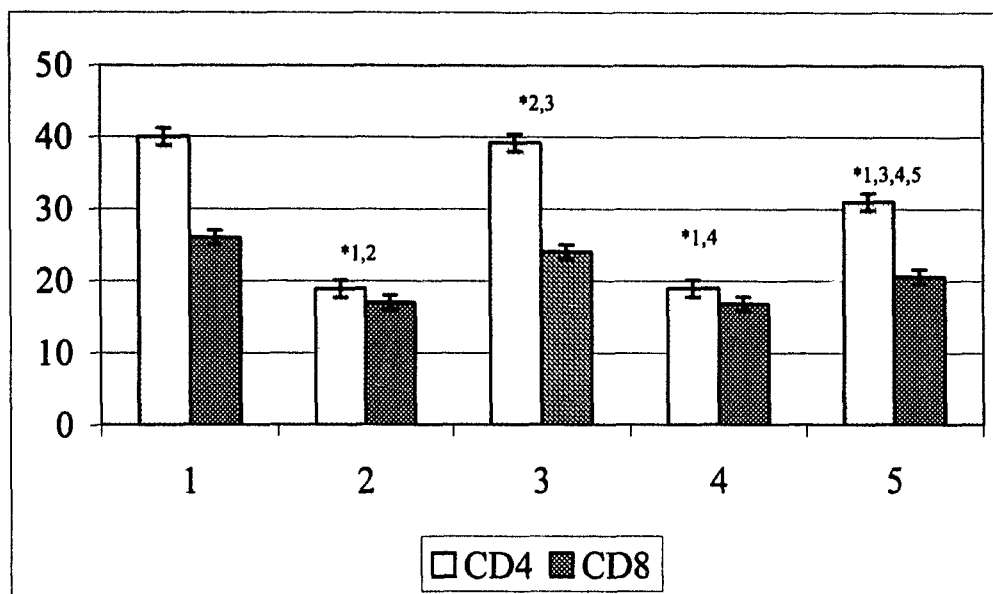


Рисунок 17. Динамика количества иммунорегуляторных лимфоцитов в периферической крови у больных с хроническим эндометритом на фоне лечения.

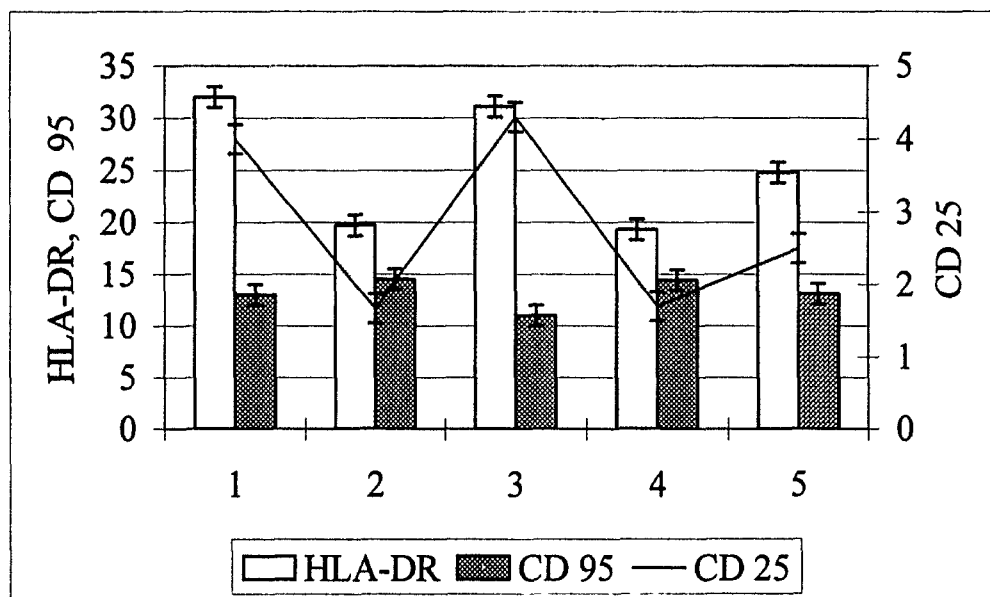


Рисунок 18. Динамика экспрессии активационных маркеров лимфоцитами периферической крови больных с хроническим эндометритом на фоне лечения.

Существенной и статистически достоверной динамики в содержании В-лимфоцитов (CD20⁺) не установлено.

Как видно из данных, представленных на рисунках 17 и 18, в процессе лечения происходила выраженная положительная динамика указанных показателей. Однако, полная нормализация количества CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов и их функциональной активности (по экспрессии CD25⁺ и HLA-DR⁺) выявлена только у больных, получавших топическую цитокинотерапию. Это сочеталось со снижением до контрольных значений числа CD95⁺ клеток.

У пациенток, получавших традиционное лечение, полного восстановления этих показателей до значений нормы не происходило.

Последнее указывало на необходимость назначения иммуотропных препаратов с целью нормализации показателей системного иммунитета. При исследовании уровня цитокинов в сыворотке крови до лечения у всех пациенток выявлено значительное повышение ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 и снижение ИЛ-4 (табл. 9).

Таблица 9

Динамика уровней цитокинов сыворотки крови
у больных с хроническим эндометритом на фоне лечения.

Уровень цитоки на, пкг/мл	Больные с хроническим эндометритом			
	Контрольная группа (n=19)		Основная группа (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО- α	159,83 $\pm$ 30,95	61,50 $\pm$ 2,08*	159,07 $\pm$ 29,72	45,05 $\pm$ 2,24*
ИЛ-1 β	281,14 $\pm$ 41,41	80,98 $\pm$ 4,24*	270,07 $\pm$ 38,71	50,24 $\pm$ 14,15*
ИЛ-6	110,97 $\pm$ 8,09	18,64 $\pm$ 1,19*	110,58 $\pm$ 7,83	7,04 $\pm$ 0,99*
ИЛ-4	25,86 $\pm$ 1,56	30,22 $\pm$ 0,95*	25,65 $\pm$ 1,44	41,30 $\pm$ 1,73*

Примечание: *p < 0,001

После лечения у больных обеих групп отмечена достоверная положительная динамика. Так, у пациенток, получавших топическую цитокинотерапию, содержание исследуемых цитокинов после курса лечения достигало контрольных значений, и лишь уровень ИЛ-6 незначительно превышал границы нормы (табл. 9).

Следует отметить, что у больных контрольной группы, получавших традиционное лечение, полного восстановления «воспалительных» цитокинов до контрольных значений не происходило.

Таким образом, при анализе показателей иммунного статуса у женщин с острым и хроническим эндометритом в стадии обострения выявлены существенные нарушения как в системном иммунитете, так и на уровне иммунной защиты эндометрия. Установлено, что топическая цитокинотерапия способствует более быстрому купированию воспалительного процесса в эндометрии, что убедительно доказано восстановлением исходно нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также цитокинового статуса по сравнению с больными, получавшими традиционное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По современным представлениям воспалительные гинекологические заболевания характеризуются развитием вторичной иммунологической недостаточности и протекают на фоне депрессивного влияния микробных токсинов и антигенов на иммунную систему (87, 7, 89, 69). При этом исход их взаимодействия определяется состоянием эффекторов иммунитета – моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и регулируется каскадным эффектом про- и противовоспалительных цитокинов.

В последние годы, с учетом участия цитокинов в патогенезе воспалительных процессов различного генеза и локализации, разработано новое направление в иммунофармакологии – цитокиноterapia.

Однако, с учетом того, что цитокины оказывают преимущественно короткодистантное воздействие с быстрой реализацией биологической активности через рецепторы клеток-мишеней, был разработан метод локальной цитокинотерапии (33), клинический эффект которой показан при воспалительных процессах различной локализации. При этом отмечены общие закономерности ее влияния на течение воспаления, характеризующиеся быстрым купированием признаков воспаления, ранней эпителизацией, анальгезирующим эффектом, ограничением применения антибактериальных препаратов, достижением стойкой ремиссии (77, 196, 197).

С учетом изложенного, целью работы явилось клинко-иммунологическое обоснование применения топической цитокинотерапии и оценка ее эффективности в комплексном лечении эндометритов.

Для достижения поставленной цели ставились следующие задачи.

1. Исследовать показатели системного иммунитета и иммунной защиты эндометрия у больных острыми и хроническими эндометритами.
2. Изучить *in vitro* влияние препарата Суперлимф на молекулярные механизмы бактерицидной и цитотоксической активности фагоцитов (активность НАДФ-Н-оксидазы нейтрофилов и NO-синтазы макрофагов).

3. Изучить противовирусную активность препарата Суперлимф.
4. Оценить клиническую эффективность топической цитокиноterapiи в комплексном лечении эндометритов.
5. Исследовать влияние топической цитокиноterapiи на динамику показателей иммунного статуса больных эндометритами.

С учетом важной роли ПЯЛ и продуцируемых ими медиаторов в развитии воспалительного процесса, а также данных ряда авторов о цитокиновой регуляции системы нейтрофильных гранулоцитов (120), в экспериментальной части работы нами было изучено влияние препарата Суперлимф (представляющего комплекс природных полипептидов с активностью цитокинов, включая интерлейкины 1, 2, 6, фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β , фактор, ингибирующий миграцию макрофагов и др.) на молекулярные механизмы бактерицидной и цитотоксической активности фагоцитов.

Ранее проведенными исследованиями было показано, что Суперлимф обладает антибактериальными свойствами (196, 197) и является мощным активатором кислородного метаболизма фагоцитарных клеток (81). Как известно, выработка активных форм кислорода, наряду с другими механизмами, обеспечивает цитотоксическую активность фагоцитов в отношении бактерий и вирус-инфицированных клеток (135, 106, 159).

В связи с этим нами было изучено действие Суперлимфа на активность НАДФ-Н-зависимой оксидазы и индуцированной NO-синтазы – ферментов, запускающих выработку кислородных радикалов в фагоцитах.

Для изучения действия препарата, клетки предварительно инкубировали с примирующим агентом – Суперлимфом в концентрациях 0,05-5 мкг/мл в течение 10-15 мин.

В результате проведенных экспериментов была установлена четкая зависимость между скоростью НАДФ-оксидазной реакции и концентрацией препарата. При этом активность фермента в гомогенате клеток взрослых до-

норов возрастала с увеличением концентрации примирующего агента. Оптимальная концентрация Суперлимфа для ПЯЛ взрослых доноров, при которой наблюдалась максимальная скорость реакции, составила 1,5 мкг/мл.

Таким образом было показано, что Суперлимф стимулирует механизмы кислородзависимого метаболизма фагоцитов, следствием чего является повышение их бактерицидной активности.

В последние годы установлено, что оксид азота является одним из основных факторов антипатогенной активности клеток (макрофагов/моноцитов, нейтрофилов, эпителиоцитов и др.), вызывающих гибель вирусов, бактерий, грибов, хламидий, токсоплазм, микобактерий и других микроорганизмов (137, 244).

С учетом этого, нами было изучено влияние Суперлимфа на продукцию оксида азота перитонеальными макрофагами мышей (см. главу 2).

Как уже отмечалось, секретируемый ПЯЛ оксид азота выполняет в основном роль противоопухолевого и антипатогенного агента, вызывая задержку деления и гибель чужеродных клеток (135, 21, 137, 159). Соответствующий белок – индуцируемая NO-синтаза (iNOs) в норме практически не обнаруживается в клетках. Однако ее синтез стимулируется под действием провоспалительных и антипатогенных факторов – ИФН- γ , ФНО- α , бактериального липополисахарида (137).

С учетом того, что наиболее эффективная стимуляция iNOs обеспечивается воздействием комбинации цитокинов, мы исследовали действие Суперлимфа (природного комплекса цитокинов) на индукцию экспрессии iNOS. При этом было показано, что стимулирующий эффект достигается при обработке клеток Суперлимфом в диапазоне концентраций от 0,1 до 50 мкг/мл. Максимальная продукция NO наблюдалась при воздействии на клетки 1 мкг/мл препарата (рис. 2). Это дало основание сделать вывод о том, что, стимулирующий эффект Суперлимфа осуществляется за счет цитокинов, входящих в его состав и запускающих через свои специфические рецепторы

каскад реакций, приводящих к активации факторов транскрипции. Так как предварительная инкубация клеток с ингибитором синтеза белка – циклогексимидом подавляла продукцию оксида азота.

Кроме этого было установлено, что Суперлимф стимулирует *de novo* синтез индуцибельной NO-синтазы макрофагов. Продукция NO ведет, во-первых, к прямому киллингу вирус-инфицированных клеток, во-вторых, к повышению секреции ИЛ-12, который способен многократно увеличивать активность ЕК-клеток и индуцировать ими секрецию ИФН- γ . Помимо этого, ИЛ-12 стимулирует дифференцировку наивных CD4 лимфоцитов в Th1, продуцирующих ИФН- γ , и наивных CD8 в функционально активные цитотоксические лимфоциты (137).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что молекулярный механизм действия препарата Суперлимф заключается в активации двух ферментов фагоцитов НАДФН-оксидазы и NO-синтазы, результатом чего является совместная генерация активных форм кислорода и NO – определяющих факторов противомикробной и противовирусной защиты.

Важным аспектом действия Суперлимфа является не только регуляция иммунных и регенераторных процессов, но и контроль спектра микрофлоры (бактерий, внутриклеточных патогенов, в том числе вирусов), что подтверждается положительным лечебным эффектом при некоторых бактериальных и вирусных инфекциях (76, 80, 81).

По данным многочисленных исследований, проведенных в последние годы, более 70% акушерской и гинекологической патологии обусловлено персистирующими урогенитальными инфекциями вирусной и бактериальной природы. Причем, изучение роли вируса простого герпеса (ВПГ) в генезе эндометритов показало, что в 28 % случаев он является единственным инфекционным агентом при данной патологии, а в 56 % обнаруживается в ассоциациях с бактериями и другими микроорганизмами (50, 69, 223, 250).

Учитывая это, а также действие Суперлимфа на клетки макрофагально-

моноцитарного ряда и выработку цитокинов, с целью расширения показаний и экспериментального обоснования локального применения препарата при воспалительных заболеваниях матки и ее придатков нами были проведены исследования по изучению противовирусной активности препарата Суперлимф в отношении вирусов простого герпеса (ВПГ).

Для этого была использована культура клеток эндотелия, полученная из пупочной вены новорожденных с помощью ферментного диспергирования. В динамике культивирования оценивали уровень репродукции вируса в культуральной жидкости (см. Глава 2).

Результаты проведенных экспериментов показали, что Суперлимф, используемый в концентрациях 25 мкг/мл и 10 мкг/мл задерживал репродукцию вируса в клетках, причем этот эффект был более выражен с меньшей дозой препарата (см. табл. 3).

Полученные результаты дают основание утверждать, что препарат в зависимости от дозы, задерживает или практически полностью ингибирует репродукцию ВПГ-1 в первичной культуре эндотелиальных клеток человека. Противовирусная активность Суперлимфа вероятно обусловлена комплексом природных цитокинов и, в частности, ФНО и ИЛ-1, входящих в его состав, так как в ряде работ показан синергизм действия различных цитокинов (ФНО- α , ФНО- β , ИФН- γ) в ингибировании репликации вируса простого герпеса (60, 51, 29).

Противовирусное действие препарата Суперлимф может быть опосредованным также через активацию цитотоксических клеток-эффекторов (макрофагов, натуральных киллеров и др.), так как ранее было выявлено иммуномодулирующее действие препарата Суперлимф на активность натуральных киллеров доноров (80).

Таким образом, в результате экспериментальных исследований установлено, что Суперлимф способствует активации кислородзависимого метаболизма фагоцитов и, как следствие, повышению их бактерицидной активно-

сти, а также в зависимости от дозы, задерживает или практически полностью ингибирует репродукцию ВПГ-1 в первичной культуре эндотелиальных клеток человека.

Полученные данные явились экспериментальным обоснованием локального применения Суперлимфа в комплексном лечении воспалительных заболеваний матки и ее придатков.

Патогенетическим обоснованием применения топической цитокинотерапии (ТЦТ) при эндометритах было наличие вторичной иммунологической недостаточности как в системном иммунитете, так и на уровне иммунной защиты эндометрия, сопровождающейся дисбалансом продукции цитокинов и усугубляющейся повторными курсами антибактериальной терапии.

Клиническими показаниями назначения топической цитокинотерапии являлась неэффективность или малая эффективность традиционного лечения.

Топическая цитокинотерапия применена нами в комплексном лечении 48 пациенток с эндометритами, из них у 27 – острыми и у 21 – хроническими. Для проведения топической цитокинотерапии был разработан способ введения в полость матки через кубитальный катетер препарата Суперлимф в дозе 100 мкг на 2-5 мл физиологического раствора, в зависимости от размеров полости матки, ежедневно в течение 3-5 дней. Больным с классическим течением эндометрита топическую цитокинотерапию проводили с 5-6 дня лечения, а с вялотекущим течением острого и обострением хронического – параллельно с началом традиционного лечения. Контрольную группу составили 45 женщин с эндометритами (26 – острыми и 19 – хроническими), получавшими традиционное лечение (антибактериальные и десенсибилизирующие препараты, инфузионную терапию, местное противовоспалительное и физиолечение).

Эффективность лечения оценивали по данным динамики клинических симптомов эндометрита, УЗИ, гистероскопии, а также показателям системного и местного иммунитета.

Клинические симптомы эндометрита оценивали в 4-х балльной системе по совокупности следующих симптомов: выраженности интоксикации, лихорадки, болей внизу живота и при бимануальном исследовании матки, характеру и количеству выделений из половых путей (табл. 2).

Как уже отмечалось, среди больных с острым эндометритом выделяли группу женщин с вялотекущим течением, рефрактерным к антибактериальной терапии и пациенток с классическим течением эндометрита.

У пациенток с вялотекущим течением острого эндометрита в анамнезе было 1-2 и более курсов антибактериальной терапии. Показанием к назначению топической цитокинотерапии у них являлась неэффективность или малая эффективность предшествующего лечения. До лечения у больных обеих групп отмечалась незначительная интоксикация, выражавшаяся в слабости, недомогании, субфебрильная температура, незначительные боли внизу живота, серозно-гнойные выделения из половых путей. Выраженность симптомов эндометрита до лечения составила в основной группе $5,62 \pm 0,52$ балла и $5,38 \pm 0,65$ – в контрольной. По данным УЗИ пациентки обеих групп до лечения имели аналогичную УЗ-картину, характеризующуюся субинволюцией матки, внутриматочными гиперэхогенными включениями, инфильтрацией миометрия, расширенными радиальными и спиральными сосудами миометрия, расширенной полостью матки с наличием жидкостного содержимого. При гистероскопии выявлены изменения, характеризующиеся большими размерами полости матки и количеством кровяных сгустков, наличием отпадающих пластов децидуальной оболочки, препятствующих нормальному оттоку содержимого полости, на стенках визуализировались рыхлые фибриновые отложения, слизистая отечная, цианотичная с обилием инъецированных, легко кровоточащих сосудов, наличием фибринового налета, с примесью гноя от грязно-белого до желтовато-зеленого тонов.

К 5-6 суткам топической цитокинотерапии у 92,3 % больных указанные выше симптомы полностью регрессировали. Положительная динамика кли-

нических симптомов эндометрита сочеталась у 92 % пациенток с полной регрессией признаков воспалительного процесса в матке по данным УЗИ (исчезновение отека, уменьшение размеров матки и диаметра спиральных и радиальных артерий, М-эхо приобретало четкие контуры).

Иная картина наблюдалась у больных, получавших традиционное лечение (контрольная группа). К указанным выше срокам лечения выраженность симптомов эндометрита у этих больных составила по сумме баллов $1,92 \pm 0,68$ балла, при этом у 46,1 % пациенток еще сохранялся субфебрилитет и болезненность при бимануальном исследовании матки, у 70,7 % – серозные выделения из половых путей. По данным УЗИ полной регрессии воспалительного процесса в матке к 5-6 дням лечения не происходило и только к 10-12 дням у 94 % пациенток, получавших традиционное лечение, было констатировано полное купирование воспалительного процесса (рис.4).

Больным с классическим течением эндометрита топическую цитокино-терапию применяли с 5-6 дня традиционного лечения, динамику клинической картины оценивали на 9-10 сутки лечения и при выписке.

Эффективность топической цитокинотерапии сравнивали с больными контрольной группы, получавшими только традиционное лечение. У больных обеих групп до лечения отмечалась выраженная интоксикация, лихорадка, боли в животе, обильные гнойные и серозно-гнойные с примесью крови выделения из половых путей. Выраженность клинических симптомов по сумме баллов до лечения составила $10,87 \pm 1,54$ в основной группе и $11,23 \pm 1,31$ – в контрольной. При оценке динамики клинических симптомов на 9-10 дни лечения установлено, что выраженность симптомов эндометрита в группе больных, получавших топическую цитокинотерапию, составила $0,29 \pm 0,14$ балла, а в контрольной – $5,46 \pm 0,79$ балла, $p < 0,001$ (рис. 5). Причем в основной группе только у одной пациентки отмечалась субфебрильная температура, незначительная болезненность матки при бимануальном исследовании, серозные выделения из половых путей. При этом положительная

клиническая динамика была подтверждена данными УЗИ и гистероскопией. При гистероскопии у этих больных отмечалась нормализация размеров матки, отсутствие отека и гиперемии слизистой, полностью исчезал гнойный фибриновый налет, слизистая приобретала бледно-розовую окраску с явлениями регенерации. При УЗИ также выявлено уменьшение размеров матки и ее отека, диаметра спиральных и радиальных артерий, М-эхо приобретало четкие контуры.

У больных же контрольной группы динамика клинических симптомов была менее выражена. Так, купирование интоксикации и нормализация температуры к 9-10 дню лечения отмечалась только у 30,8 % пациенток, у 69,2% еще сохранялась незначительная интоксикация, субфебрилитет, болезненность при пальпации матки наблюдалась у всех женщин, у 90,3 % – серозные выделения из половых путей, причем у 20,7 % – гнойно-кровянистого характера. По данным УЗИ и гистероскопии к этим срокам лечения также не наблюдалось значительной положительной динамики, причем первоначальная УЗ-картина сохранялась еще в течение 2-3-х недель. Только к моменту выписки на 16-17 день лечения у 89,4 % пациенток констатировано выздоровление. Следует отметить, что полное выздоровление у 92,6 % женщин, получавших топическую цитокинотерапию было достигнуто на 9-10 день лечения.

Оценка эффективности топической цитокинотерапии проведена также у 21 пациентки (средний возраст $27,1 \pm 1,2$ лет) с хроническим эндометритом в стадии обострения. Контрольную группу составили 19 женщин с хроническим эндометритом (средний возраст $26,8 \pm 1,4$ лет), получавших традиционное лечение.

Большинство женщин имели отягощенный гинекологический анамнез. Так у 66,6 % (14 женщин) основной и 52,6 % (10 женщин) контрольной групп наблюдались межменструальные кровянистые выделения и гипоменструальный синдром, у 2 пациенток (9,5 %) основной и 1 (5,2 %) контроль-

ной групп возникла вторичная аменорея на протяжении 3–4-х месяцев в результате выскабливания полости матки по поводу самопроизвольного выкидыша или медицинского аборта.

Детальный анализ генеративной функции женщин, страдающих хроническим эндометритом, показал, что 21 пациентка основной группы имели 44 беременности. Из них только 10 (22,7%) – закончились родами (первородящих было 6, а повторнородящих – 2 женщины), медицинские аборты отмечались в 54,5 % случаев (24 беременности), самопроизвольное прерывание беременности (привычные выкидыши) – в 15,9 % (7), замершая беременность – 6,8 % (3). Кроме этого, развитию хронического воспалительного процесса в матке предшествовали внутриматочные средства контрацепции – у 6,8 % пациенток (3), а 10 женщин (22,7 %) страдали вторичным бесплодием, возникшим после медицинского аборта и самопроизвольного прерывания беременности.

У 19 больных контрольной группы прослеживались аналогичные данные. Так, из 42 беременностей у этой группы женщин родами закончились 11 (26,1%), причем только 2 женщины были повторнородящими. Медицинским абортom завершились 26 беременностей (61,9%), самопроизвольным прерыванием – 4 (9,5%) и 1 беременность была замершей (2,3%). Вторичным бесплодием, возникшим также после медицинского аборта и самопроизвольного выкидыша, страдали 8 пациенток (19%), ВМС в анамнезе имели 4 женщины (9,5 %).

При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала у 40 больных обеих групп с одинаковой частотой были выделены условно-патогенные микроорганизмы (у 15–71,4 % и 13– 68,4%, соответственно): эпидермальный стафилококк, кишечная палочка, грибы рода кандида. Методом ПЦР у пациенток обеих групп в каждом четвертом случае выявлялась вирусная инфекция, а в каждом третьем – ассоциация бактериального и вирусного возбудителей. При этом в обеих группах обнаруживались

уреаплазмы (у 4 – 19 % и у 5 – 26,3%, соответственно), микоплазма (у 2–9,5% и у 3–15,7%), хламидии (у 1–4,7 % и у 2–10,5%).

Характерными УЗ–признаками обострения хронического эндометрита являлись: неоднородная толщина эндометрия в верхней, средней и нижней трети полости матки, прерывистая линия М-эхо, отсутствие четкого контура между миометрием и эндометрием, повышенная эхогенность стенок матки и эндометрия, расширение спиральных сосудов, наличие петрификатов.

В группе больных с хроническим эндометритом в стадии обострения мы выделяли 2 гистероскопических варианта эндометрита.

При первом, гиперпластическом варианте, при ГС визуализировалась утолщенная слизистая матки, легко ранимая, кровоточащая, ярко-красной окраски с пятнистым рисунком вследствие наличия мелкоточечных кровоизлияний. Кроме этого отмечались множественные участки неравномерного отторжения функционального слоя эндометрия, гноевидный налет, внутриматочные синехии I-II ст. При данном варианте мы прибегали к хирургическому удалению патологических тканей. Этот вариант чаще наблюдался у пациенток с эндометритом на фоне ВМС, у которых при бактериологическом исследовании выделялись уреаплазмы, грибы рода *Candida*, *E. Coli*.

При втором – гипопластическом варианте, отмечалось тотальное снижение пролиферативно-генеративной способности эндометрия, расширение сосудов, наличие участков кровоизлияний и отечность базального слоя эндометрия, пристеночные синехии, ярко-красный цвет слизистой.

Этот вариант хронического эндометрита выявлялся нами преимущественно у больных, при обследовании которых обнаруживались хламидии и генитальный герпес.

При поступлении выраженность симптомов эндометрита составила $7,10 \pm 1,67$ балла у пациенток основной группы и $7,56 \pm 0,97$ балла – контрольной. На фоне проводимой цитокинотерапии к 5-6 дням лечения выраженность клинических симптомов у 95,3% больных снизилась до $0,1 \pm 0,09$ балла

(рис.6). При УЗ-исследовании мы наблюдали исчезновение отека, уменьшение размеров матки и диаметра спиральных и радиальных артерий, М-эхо приобретало четкие контуры.

Положительная динамика купирования воспалительного процесса в этой группе больных была подтверждена и гистероскопическим исследованием. Так, уже к 5-6 суткам от начала лечения мы отмечали уменьшение или исчезновение отека слизистой, гнойного налета, гиперемии, сужение сосудов, регенеративно-пролиферативные изменения слизистой, которая приобретала бледно-розовый оттенок.

У больных же, получавших традиционное лечение, выраженность симптомов эндометрита к 5-6 дням лечения еще составляла $4,11 \pm 0,5$ балла, $p < 0,001$. У большинства пациенток этой группы наблюдалась более медленная регрессия воспалительного процесса в эндометрии и полное купирование его было достигнуто у 94,6 % больных только на 16-17 день пребывания в стационаре. При УЗИ и гистероскопическом исследовании выявлялась практически первоначальная картина.

Эффективность топической цитокинотерапии у больных эндометритом иллюстрирована выписками из историй болезни, приведенными в главе 4.

Таким образом, топическая цитокинотерапия с препаратом Суперлимф сопровождается более быстрым и стойким купированием воспалительного процесса в матке, позволяет повысить чувствительность к антибактериальной терапии, а также сократить сроки лечения больных.

По современным представлениям воспалительные заболевания матки сопровождаются нарушениями системного иммунитета и факторов местной защиты слизистых репродуктивного тракта (16, 131, 4, 118), в связи с чем их коррекция может существенно влиять на течение и исход заболевания.

Учитывая это, а также полученные нами данные экспериментальных исследований об иммуномодулирующей активности препарата Суперлимф, мы провели анализ показателей системного и локального иммунитета на фо-

не топической цитокинотерапии у больных эндометритами.

Известно, что нейтрофильные гранулоциты играют ведущую роль в развитии воспалительного процесса, а их функциональное состояние во многом определяет его течение и исход. В связи с этим нами была изучена динамика функциональной активности нейтрофилов эндометриального секрета на фоне различных методов лечения эндометритов.

Как известно, реализация эффекторного потенциала нейтрофильных гранулоцитов зависит от состояния кислородного метаболизма, а именно от «респираторного взрыва». Хемилюминесценция позволяет объективно оценивать и изучать ранние стадии метаболических изменений, развивающихся в нейтрофилах при их активации и количественно оценивать их активность (164, 165). Показано, что хемилюминесценция нейтрофилов является информативным методом оценки тяжести течения, прогноза воспалительного процесса, позволяющим также контролировать эффективность лечения (14, 167, 187).

Учитывая это, нами был проведен анализ хемилюминесценции нейтрофилов эндометриального секрета, показавший, что до лечения у 68 % пациенток как в контрольной, так и в основной группах имел место исходно высокий уровень спонтанной и стимулированной хемилюминесценции (рис. 7). В тоже время у 32% больных выявлено снижение показателей спонтанной и стимулированной хемилюминесценции (рис. 8), что вероятно обусловлено исходным нарушением генерации фагоцитами активных форм кислорода.

При исследовании хемилюминесценции нейтрофилов эндометриального секрета у больных контрольной и основной групп была отмечена положительная динамика, характеризующаяся снижением исходно повышенного уровня спонтанной и стимулированной хемилюминесценции и повышением исходно сниженных значений данных показателей (рис. 7, 8).

Однако у больных контрольной группы после лечения показатели спонтанной и стимулированной хемилюминесценции нейтрофилов лишь

только приближались к контрольным значениям, но полной нормализации их не происходило.

В то время как у пациенток, получавших топическую цитокинотерапию, наблюдалась нормализация как спонтанной, так и стимулированной хемилюминесценции «местных» нейтрофилов. При этом следует отметить модулирующий эффект Суперлимфа на показатели хемилюминесценции. Так, у больных с исходно повышенной спонтанной и стимулированной хемилюминесценцией нейтрофилов, после курса лечения эти показатели снижались до значений нормы, а у пациенток с исходно сниженными показателями хемилюминесценции отмечалось их повышение.

При изучении фенотипа нейтрофилов эндометриального секрета у больных обеих групп была выявлена гиперэкспрессия (CD95) Fas- рецепторов, отражающих готовность клеток к апоптозу, наиболее выраженная у пациенток с классическим течением эндометрита (до $19,31 \pm 1,07\%$). Это сочеталось со снижением количества нейтрофилов, экспрессирующих CD16 (до $9,27 \pm 1,15\%$). Как известно, сокращение количества CD16-рецепторов, сбрасывающихся с поверхности нейтрофилов при апоптозе, отражает один из механизмов реализации апоптозной программы нейтрофилов (21, 106, 231).

При исследовании данных показателей после традиционного лечения и топической цитокинотерапии наблюдалась положительная динамика, наиболее выраженная у пациенток в основной группе (рис. 9).

Иная картина отмечалась у больных, получавших топическую цитокинотерапию, у которых после окончания курса лечения отмечена нормализация экспрессии как CD95, так и CD16 положительных клеток.

В последние годы изучена роль нейтрофильных гранулоцитов в генезе нарушений микроциркуляции при воспалительных процессах различной локализации, в том числе в матке, характеризующихся повышенной способностью нейтрофилов адгезировать к эндотелию сосудов микроциркуляторного русла с последующим высвобождением лизосомальных гидролаз и повреж-

дением капилляров (135, 229, 257). Кроме этого, в литературе приводятся данные о том, что адгезия нейтрофилов на эндотелии усиливает их апоптоз (107, 159).

В связи с этим мы исследовали экспрессию CD11b – одного из рецепторов адгезии, на нейтрофилах эндометриального секрета в процессе лечения. Установлено, что у больных острым эндометритом как с вялотекущим, так и с классическим течением до лечения имела место повышенная экспрессия CD11b. После лечения отмечена достоверная положительная динамика данного показателя в контрольной и основной группах. При этом статистически достоверных значений нормы экспрессия CD11b на нейтрофилах достигала только у пациенток, получавших топическую цитокинотерапию (рис. 9).

На основании исследования вышеуказанных показателей, характеризующих функциональную активность нейтрофилов, можно сделать вывод о том, что топическая цитокинотерапия с препаратом Суперлимф оказывает модулирующее влияние на продукцию активных форм кислорода нейтрофилами, их адгезию, апоптоз, что обеспечивает возможность регулирования выхода нейтрофильных гранулоцитов в ткани, торможения повреждения эндотелия и увеличения количества функционально активных полноценных клеток, обеспечивающих эффективную защиту от микроорганизмов в очаге воспаления, что в совокупности влияет на интенсивность воспалительного процесса в эндометрии.

Исследованиями последних лет установлено, что цитокины являются универсальными регуляторами функциональной активности нейтрофилов, в первую очередь, в очаге воспаления. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов может приводить к морфологическим изменениям экссудативных нейтрофилов, сопровождающимся нарушением экспрессии мембранных рецепторов на их поверхности и реактивности к рецепторзависимым стимулам (120, 15, 257).

Определение провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1 β ,

ИЛ-6 и ФНО- α имеет диагностическое и прогностическое значение, а также используется при оценке эффективности проводимой терапии (110, 43).

В связи с этим, нами исследовано содержание провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов в эндометриальном секрете у больных обеих групп до лечения. При этом выявлено значительное повышение уровня ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и снижение ИЛ-4, по сравнению со стандартными значениями для биологических жидкостей (табл. 5).

После курса топической цитокинотерапии отмечено выраженное снижение содержания в эндометриальном секрете ИЛ-6, нормализация ФНО- α и ИЛ-1 β , а также увеличение до контрольных значений ИЛ-4. У пациенток контрольной группы, получавших традиционное лечение, содержание исследуемых цитокинов изменялось статистически достоверно в позитивную сторону, но значений нормы они не достигали. При этом у большинства больных это сочеталось с неполной клинической динамикой купирования воспалительного процесса в матке (см. Глава 4).

Как известно, в обеспечении иммунной защиты слизистых репродуктивного тракта существенное значение имеют иммуноглобулины, и особенно секреторный иммуноглобулин А, способный блокировать адгезию микроорганизмов к эпителиальным клеткам слизистых и усиливать антибактериальную активность фагоцитов (109, 45, 240).

В эндометриальном секрете здоровых женщин обнаруживаются в основном IgG и IgA, причем в небольших количествах, а уровень IgM определяется в 3 раза меньшей концентрации, чем IgG и IgA (35, 155).

При исследовании уровня иммуноглобулинов в эндометриальном секрете у больных обеих групп до лечения выявлено повышение sIgA (до $1,20 \pm 0,06$ г/л), IgA (до $0,54 \pm 0,07$ г/л) и IgG (до $1,74 \pm 0,19$ г/л). IgM не определялся у 47 % пациенток, а у 53 % обнаруживались лишь «следовые» количества. Полученные нами данные согласуются с результатами многих исследо-

вателей (87, 140, 166). Отсутствие IgM в содержимом полости матки, вероятно, можно расценивать как результат воздействия содержащихся в слизистой матки супрессорных клеток, подавляющих пролиферацию В-лимфоцитов при воспалении (155, 154). Повышенный уровень IgA и IgG может быть обусловлено активацией В-клеток памяти, проникающих в эндометрий при воспалении из периферических лимфоидных органов, не претерпевая стадии пролиферации для выработки этих антител (87, 166).

После курса топической цитокинотерапии содержание sIgA, IgA и IgG в эндометриальном секрете достигало нормальных значений. У больных же контрольной группы положительная динамика уровня иммуноглобулинов была статистически значима, но менее выражена (рис. 10).

Принимая во внимание данные литературы о том, что локальное применение препаратов цитокинов сопровождается восстановлением иммунологической реактивности не только на местном, но и системном уровне (86, 196, 200), мы исследовали динамику показателей системного иммунитета на фоне различных методов лечения.

Так было установлено, что до лечения у всех больных наблюдалось уменьшение в периферической крови количества иммунорегуляторных $CD4^+$ $CD8^+$ лимфоцитов, а также клеток, экспрессирующих ранние и поздние маркеры активации ($CD25^+$ и $HLA-DR^+$). Это сочеталось с повышением числа $CD95^+$ лимфоцитов (табл. 6).

Причем более выраженные нарушения отмечались у пациенток с классическим течением эндометрита (рис. 11, 12).

Существенных и статистически достоверных отклонений в содержании В-лимфоцитов ($CD 20^+$) нами не выявлено.

В процессе лечения наблюдалась положительная динамика исследуемых показателей. Так, на фоне топической цитокинотерапии происходило повышение до нормальных значений $CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитов, по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение, у которых полной

нормализации этих показателей не отмечено (табл. 6). Это сочеталось с усилением экспрессии активационных маркеров и снижением до нормы числа CD95⁺ клеток.

Как уже отмечалось, адекватная продукция цитокинов на присутствие бактериальных и вирусных антигенов является важным фактором предотвращения воспалительных процессов различной локализации. При этом провоспалительные цитокины могут выступать в качестве медиаторов острой фазы воспаления, индуцирующих развитие лихорадки, изменение функциональной активности лимфоцитов, нейтрофилов и других клеток (81, 275).

Учитывая это, мы исследовался уровень ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-4 в сыворотке крови больных до и после лечения. Было установлено, что у всех пациенток до лечения в сыворотке крови была значительно повышена концентрация ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и снижено содержание ИЛ-4 (табл. 7).

Причем, изменения этих медиаторов воспаления соответствовали тяжести клинического течения эндометрита и были наиболее выражены у больных с классическим течением заболевания.

Как показали результаты исследования, после курса топической цитокинотерапии у больных с вялотекущим течением эндометрита (на 5-6 сутки) и классическим течением (на 9-10 сутки) лечения уровни ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-4 достигали нормальных значений. И лишь содержание ИЛ-6 незначительно превышало границы нормы.

У пациенток, получавших традиционное лечение, как в группе с вялотекущим, так и классическим течением воспалительного процесса в эндометрии, содержание исследуемых цитокинов в сыворотке крови превышало нормальные значения (табл. 7). Причем это сочеталось с неполной регрессией воспалительного процесса по данным клиники (см. Главу 4).

Таким образом, проведенные исследования показали, что топическая цитокинотерапия с препаратом Суперлимф способствует более быстрому

восстановлению у больных острым эндометритом показателей системного и местного иммунитета слизистых репродуктивного тракта, что имеет важное значение в купировании воспалительного процесса в эндометрии.

В настоящее время доказана существенная роль иммунных нарушений в патогенезе хронического эндометрита (106, 96, 155, 66). Учитывая это, мы провели оценку влияния топической цитокинотерапии на показатели иммунной защиты слизистых эндометрия и системного иммунитета у больных хроническим эндометритом в стадии обострения.

Известно, что одними из главных участников развития воспалительного процесса являются нейтрофилы, дисфункция которых определяет одну из основных причин вторичного иммунодефицита при хронических воспалительных процессах различной локализации, в том числе, в эндометрии. Поэтому исследование различных показателей функциональной активности «местных» нейтрофилов позволяет прогнозировать течение воспалительного процесса и контролировать эффективность лечения.

Анализ показателей хемилюминесценции нейтрофилов эндометриального секрета показал, что до лечения у 57,9 % пациенток контрольной и 57,1 % – основной группы отмечался исходно высокий уровень спонтанной и стимулированной хемилюминесценции (рис. 13). Исходно сниженная хемилюминесценция выявлена у 42,1 % пациенток контрольной и у 42,9 % – основной групп (рис. 14)

В результате исследования хемилюминесцентного ответа нейтрофилов на фоне топической цитокинотерапии выявлено, что выравнивание показателей «респираторного взрыва» нейтрофилов происходило лишь у больных основной группы (рис. 13,14).

При изучении фенотипа нейтрофилов эндометриального секрета у больных обеих групп была отмечена превышающая в 1,9 раза контрольные значения экспрессия (CD95) Fas – рецепторов в сочетании со снижением CD16⁺ клеток, что позволяло предположить повышенный апоптоз «местных»

нейтрофилов. При исследовании этих показателей после лечения выявлена положительная динамика, наиболее выраженная у пациенток в основной группе (рис. 15).

Кроме этого, исследование способности нейтрофилов к адгезии по экспрессии CD11b показало, что до лечения у пациенток обеих групп имела место повышенная экспрессия CD11b, что позволяло также косвенно судить об их повышенном апоптозе (рис. 15). В процессе лечения нормализация количества CD11b⁺ клеток отмечена лишь у больных, получавших топическую цитокинотерапию.

Результаты этих исследований показывают, что восстановление после лечения функциональной активности нейтрофилов эндометриального секрета наблюдалось только у больных, получавших топическую цитокинотерапию. Вместе с тем у пациенток, находившихся на традиционном лечении, полного восстановления функциональной активности нейтрофилов к окончанию терапии еще не происходило.

Как уже отмечалось, цитокины являются универсальными регуляторами функционального состояния нейтрофилов и, в первую очередь, в очаге воспаления.

Исследование содержания в эндометриальном секрете ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 у больных выявило их повышение в 3, 5, 7 и 20 раз, а также снижение в 2,4 раза уровня ИЛ-4. В процессе лечения наблюдалась выраженная положительная динамика исследуемых цитокинов у пациенток обеих групп. Однако, если у больных, получавших топическую цитокинотерапию содержание их достигало нормальных значений, то у пациенток контрольной группы после курса лечения полной нормализации цитокинов в эндометриальном секрете не наблюдалось (табл. 8).

Как известно, одним из показателей состояния иммунной защиты слизистых репродуктивного тракта являются иммуноглобулины. По данным большинства исследователей у больных хроническим эндометритом, отмеча-

ется значительное повышение содержания иммуноглобулинов в эндометриальном секрете (87, 22, 74). В связи с чем, высокие концентрации в секрете из полости матки IgG, IgA и особенно IgM при обострении хронического эндометрита многие авторы предлагают использовать в качестве дополнительного диагностического теста при постановке диагноза хронического эндометрита (155, 96). При этом повышение содержания IgG связывают с прогрессированием воспаления в эндометрии, поскольку антитела класса G могут активировать комплемент и привлекать в очаг воспаления клетки, несущие Fcγ-рецептор (нейтрофилы, макрофаги), что способствует развитию воспалительной реакции и дальнейшему повреждению слизистой оболочки матки (155).

Исследование уровня иммуноглобулинов в эндометриальном секрете у пациенток с хроническим эндометритом в фазе обострения показало, что до лечения исходные значения их были повышены, но при этом содержание sIgA было снижено в 2,5 раза, по сравнению с контрольными значениями. Снижение уровня sIgA в эндометриальном секрете следует особенно отметить, так как известно, что именно эти иммуноглобулины имеют определяющее значение в обеспечении иммунной защиты слизистых, блокируя адгезию микроорганизмов к эпителиальным клеткам слизистых оболочек и тем самым, усиливая антибактериальную активность фагоцитов (20, 45, 247).

В процессе лечения, после курса топической цитокинотерапии, содержание секреторного иммуноглобулина A повышалось, а уровни IgA, IgG и IgM снижались до значений нормы. У больных же контрольной группы, получавших традиционное лечение, положительная динамика иммуноглобулинов была статистически значима, но менее выражена (рис. 16). После курса лечения еще оставались несколько повышенными уровни IgA, IgG и IgM. В содержании секреторного иммуноглобулина A у больных этой группы достоверной динамики не выявлено.

Как уже отмечалось ранее, локальное применение препаратов цитоки-

нов сопровождается восстановлением показателей иммунного статуса не только на местном, но и системном уровне.

Поэтому мы исследовали содержание в сыворотке периферической крови больных хроническим эндометритом количество иммунорегуляторных лимфоцитов (CD4, CD8), их функциональное состояние по экспрессии ранних (CD25) и поздних маркеров активации (HLA-DR), а также уровень про- и противовоспалительных цитокинов.

Было установлено, до лечения у всех больных наблюдалось снижение количества иммунорегуляторных (CD4⁺, CD8⁺) лимфоцитов, что сочеталось с повышением числа CD95⁺ клеток (рис. 17, 18).

В процессе лечения происходила выраженная положительная динамика указанных показателей. Однако, нормализация числа CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов и их функциональной активности (по экспрессии CD25⁺ и HLA-DR⁺) выявлена только у больных, получавших топическую цитокинотерапию. Это сочеталось со снижением до контрольных значений количества CD95⁺ клеток.

У пациенток же, получавших традиционное лечение, полного восстановления этих показателей до значений нормы не отмечено.

При исследовании уровня цитокинов в сыворотке крови до лечения у всех больных наблюдалось значительное повышение ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 и снижение ИЛ-4 (табл. 9).

После лечения у больных обеих групп отмечена достоверная положительная динамика. Так, у пациенток, получавших топическую цитокинотерапию, содержание исследуемых цитокинов после курса лечения достигало контрольных значений, и лишь уровень ИЛ-6 незначительно превышал границы нормы. Но у больных, получавших традиционное лечение, нормализации уровня «воспалительных» цитокинов в сыворотке крови еще не происходило.

Таким образом, при анализе показателей иммунного статуса у больных

с острым и хроническим эндометритом в стадии обострения выявлены существенные нарушения как в системном иммунитете, так и на уровне иммунной защиты эндометрия. Установлено, что топическая цитокиноterapia способствует более быстрому и стойкому купированию воспалительного процесса в эндометрии, что убедительно доказано восстановлением исходно нарушенных показателей клеточного, гуморального иммунитета и цитокинового статуса, как на системном, так и локальном уровне, а также положительной динамикой клинической, ультразвуковой и гистероскопической картины .

ВЫВОДЫ.

1. Острые и хронические эндометриты в стадии обострения сопровождаются выраженными изменениями показателей иммунной защиты эндометрия: нарушением функциональной активности «местных» нейтрофилов (снижением кислородзависимого метаболизма и повышением апоптоза), уровня иммуноглобулинов (увеличением sIgA, IgA, IgG – при остром эндометрите; снижением sIgA, увеличением IgA, IgG, IgM – при обострении хронического эндометрита), а также повышением содержания в эндометриальном секрете ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и снижением ИЛ-4.
2. Для острого и хронического эндометрита в стадии обострения характерно уменьшение в периферической крови количества иммунорегуляторных (CD4, CD8) лимфоцитов, экспрессии ими активационных маркеров (CD25, HLA-DR), повышение числа CD95⁺ клеток, дисбаланс «воспалительных цитокинов» в сыворотке крови (повышение уровня ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и снижение ИЛ-4).
3. Препарат Суперлимф *in vitro* вызывает активацию двух ферментов фагоцитов НАДФ-Н-оксидазы нейтрофилов и NO-синтазы макрофагов, следствием чего является совместная генерация активных форм кислорода и оксида азота – определяющих факторов противомикробной и противовирусной защиты.
4. Установлена *in vitro* противовирусная активность препарата Суперлимф в отношении вирусов простого герпеса 1 типа в культуре эндотелиальных клеток человека.
5. Топическая цитокиноterapia с препаратом Суперлимф является эффективным методом лечения острых и хронических эндометритов в стадии обострения, позволяющим, по сравнению с традиционным лечением, более быстро купировать воспалительный процесс в эндометрии и сократить на 3-5 дней сроки лечения больных.

6. Топическое применение препарата Суперлимф у больных с острыми и хроническими эндометритами в стадии обострения способствует устранению дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4) в сыворотке крови и эндометриальном секрете, восстановлению в периферической крови количества иммунорегуляторных (CD4, CD8) лимфоцитов и экспрессии ими активационных маркеров (CD25, HLA-DR), а также нормализации функциональной активности нейтрофилов эндометриального секрета.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Топическую цитокинотерапию (ТЦТ) с препаратом Суперлимф рекомендуется применять в комплексном лечении острых и хронических эндометритов в стадии обострения с целью ускорения купирования воспалительного процесса в эндометрии и сокращения сроков лечения. Для проведения ТЦТ препарат Суперлимф в дозе 100 мкг разводят (в зависимости от размеров полости матки, определяемой с помощью УЗИ) в 2-5 мл физиологического раствора и вводят в полость матки через кубитальный катетер ежедневно в течение 3-5 дней. ТЦТ рекомендуется назначать при остром эндометрите (классическом течении) с 5-6 суток традиционного лечения, вялотекущем течении острого и обострении хронического – параллельно с началом традиционного лечения. Показанием к назначению ТЦТ является неэффективность или малая эффективность традиционного лечения. Противопоказанием – наличие остатков децидуальной оболочки или плацентарной ткани в полости матки, полипов, гематометра. У этих больных ТЦТ применяется только после удаления патологического субстрата из полости матки.

Список литературы

1. Абелев, Г. И. Воспаление /Г. И. Абелев //Соросовский образовательный журнал. - 1996. - № 10. – С. 28-32.
2. Абубакирова, А. М. Обоснование применения плазмафереза у больных хроническим сальпингоофоритом и нарушением репродуктивной функции /А. М. Абубакирова, Т. А. Федорова //Арх. клинич. и эксперим. медицины. - 1997. – Т.3, № 1. – С. 3-8.
3. Авдеев, Ю. В. Клинико-микробиологические особенности эндометрита после кесарева сечения /Ю. В. Авдеев //Акушерство и гинекология. – 1987. - № 8. – С. 52-55.
4. Алешкин, В. А. Состояние местного иммунитета при воспалительных заболеваниях женских половых органов и влияние на него иммуномодулятора кипферона /В. А. Алешкин, О. В. Макаров, К. А. Шайкова // Иммунология. – 2000. - № 5. – С. 41-44.
5. Анохова, Л. И. Некоторые аспекты диагностики и лечения послеродового эндометрита /Л. И. Анохова, Т. Г. Новопашина //Матер. 3-го Рос. науч. форума «Мать и дитя» (Москва, 2001 г.) – М., 2001. – С. 283-284.
6. Анохова, Л. И. Способ лечения родильниц с эндометритом после кесарева сечения /Л. И. Анохова, Э. Д. Загородная //Охрана здоровья матери и ребенка: Тез. докл. - Москва, 2000. – С. 30-32.
7. Антонова, Л. В. Исследование иммунного статуса у больных острыми воспалительными заболеваниями придатков матки, ассоциированных с разными комбинациями микроорганизмов /Л. В. Антонова, К. Н. Прозоровская, И. В. Семенова // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 1996. – № 1. – С. 49-53.

8. Аpekпepов, P. T. Иммуная система и регенераторные процессы / P. T. Аpekпepов, Л. И. Мягкова // Клинич. медицина. - 1991. - № 6. - С. 17-23.
9. Апоптоз и пролиферация как альтернативные формы ответа Т-лимфоцитов на стимуляцию / М.Ф. Никонова, М.М. Литвина, М.И. Варфоломеева и др. // Иммунология. - 1999. - №2. - С. 20-23.
10. Асадов, Ч.Д. Связь между фагоцитарной функцией и цитохимическими показателями нейтрофилов крови / Ч.Д. Асадов, Л.С. Нуменова, М.Э. Мирзоева // Лаб. дело. - 1990. - № 11. - С.19-21.
11. Афанасьев, С. С. Итоги клинического применения иммуноглобулиновых препаратов в педиатрии, акушерстве и гинекологии /С.С. Афанасьев, О. В. Рубальский, В. А. Алешкин //Новые лекарственные препараты. - 1998. - Вып. 3. - С. 8-13.
12. Афонина, Г.Б. Клинические аспекты применения хемилюминесцентного анализа / Г.Б. Афонина, В.Г. Майданник // Врачеб. дело. - 1990. - № 9. - С. 73-77.
13. Баев, О. Р. Резидентная флора генитального тракта и этиология инфекционных осложнений беременности и послеродового периода /О. Р. Баев, А. Н. Стрижаков // Акушерство и гинекология - 1999. - № 6. - С. 3-7.
14. Басин, Б. Л. Исследование ферментативной активности нейтрофилов в диагностике эндометрита после кесарева сечения / Б. Л. Басин, Н. И. Косых, М. П. Тагильцева //Акушерство и гинекология - 1987. - № 10. - С. 66-67.
15. Батрак, М. В. Сравнительная характеристика продукции цитокинов фагоцитарными клетками на системном и локальном уровне у здоровых фертильных женщин /М. В. Батрак, Н. Ю. Сотникова //Междунар. Науч.-практ. Конф. «Цитокины. Воспаление. Иммуни-

- тет» (23-26 июня 2002 г. Санкт-Петербург). – СПб., 2002. – № 2. – С. 146.
16. Батырова, А. К. О диагностическом и прогностическом значении иммунологических исследований у женщин с воспалительными процессами придатков матки / А. К. Батырова, Н. И. Мезинова, Л. Б. Шаронина // Акушерство и гинекология - 1991. – № 5. – С. 71-73.
 17. Белобородов, В. Б. Эндотоксины Гр-бактерий, цитокины и концепция септического шока: современное состояние проблемы /В. Б. Белобородов, О. Ш. Джексенбаев // Анестезиология и реаниматология. - 1991. – № 4 – С. 41-43.
 18. Белокриницкая, Т. Е. Провоспалительные цитокины в ранней диагностике эндометрита после кесарева сечения /Т. Е. Белокриницкая, Ю. А. Витковский // Клинич. лаб. диагностика. – 1999. - № 4. – С. 30-34.
 19. Белоцкий, С. Роль опсонизации *Staph. aureus* в развитии местного воспаления и системного ответа /С. Белоцкий, Э. Рубинштейн //Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 1996. – Т. 122, № 9. – С. 298-300.
 20. Беляков, И.М. Иммунная система слизистых /И.М. Беляков //Иммунология. – 1997. – №4. – С.7-12.
 21. Бережная, Н.М. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз. / Н.М. Бережная – Киев: Наук. думка, 1988. – 192 с.
 22. Бухарин, О. В. Персистенция патогенных бактерий /О. В. Бухарин // М.: Медицина, 1999. – 367 с.
 23. Быкова, В. П. Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек /В. П. Быкова // Арх. патологии. - 1995. – № 1. – С. 11-16.
 24. Ванько, Л. В. Фактор некроза опухоли в иммунологии репродукции /Л. В. Ванько, Г. Т. Сухих // Акушерство и гинекология - 1993. – № 6. – С. 9-11.

25. Варюшина, Е. А. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 β . Повышение продукции провоспалительных цитокинов в очаге воспаления под влиянием интерлейкина-1 β /Е.А. Варюшина, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Иммунология. – 2000. – №4. – С. 45–48.
26. Вдовиченко, Ю. П. Внутриматочное использование метранидазола с целью профилактики и лечения эндометрита после родов и операции кесарева сечения /Ю. П. Вдовиченко //Педиатрия, акушерство и гинекология. – 1991. - № 2. – С. 48-50.
27. Вершигора, А.Е. Клеточные и молекулярные основы местного иммунитета / А.Е. Вершигора, В.В. Овод // Успехи соврем. биологии. – 1981. – №3. – С. 393–408.
28. Ветров, В. В. Эфферентная терапия в реабилитации женщин с после родовыми инфекциями / В. В. Ветров, Е. Л. Лукина, Н. А. Татарова и др. //Тез. 6-го Международ. конгр. по иммунореабилитации и реабилитации в медицине.- 2002.- Т.2, №2. - С.77.
29. Волкова, М. А. Основные представления об интерферонах /М. А. Волкова // Гематология и трансфузиология. - 1999. –Т. 44, № 4. – С. 32-37.
30. Воложин, А. И. Дисрегуляция иммунологических механизмов и фагоцитарной активности лейкоцитов – ведущая причина острого воспаления /А. И. Воложин // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1997. – № 2. – С. 29-31.
31. Воронцов, Ю. М. Применение аутокрови, облученной ультрафиолетовыми лучами, для лечения послеабортных эндометритов /Ю. М. Воронцов // Физиология и патология репродуктивной функции женщины. – Харьков, 1984. – С. 75-77.
32. Вялов, С.Л. Современные представления о регуляции процесса заживления ран (обзор литературы) / С.Л. Вялов, К.П. Пшениснгов, П.

- Куиндоз // *Анналы пласт., реконструктив. и эстет. хирургии.* – 1999. – №1. – С. 49-56.
33. Ганковская, Л.В. Локальная цитокилотерапия: от механизма в клинику / Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук // *Russian Journal of Immunology.* – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 62.
 34. Генноинженерный человеческий интерферон альфа-2 (Реаферон) в виде мази при лечении некоторых заболеваний кожи и слизистых оболочек / В.В. Парфенов, В.Н. Гребенюк, Е.И. Абрамова и др. // *Антибиотики и химиотерапия.* – 1990. – Т. 35, №9. – С. 38-40.
 35. Говалло, В. И. Иммунология репродукции / В. И. Говалло. – М.: Медицина, 1987. – 304 с.
 36. Грищенко, В. И. Фетальная клеточная и тканевая терапия: результаты и перспективы применения в акушерстве и гинекологии / В. И. Грищенко, Н. А. Щербина, О. П. Танько. // *Акушерство и гинекология* - 2001. – № 2. – С. 6-8.
 37. Гуртовой, Б. Л. Гнойно-воспалительные заболевания в акушерстве / Б. Л. Гуртовой // *Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.* –1994. – Т.1, № 10. – С. 16-20.
 38. Гуртовой, Б. Л. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии / Б. Л. Гуртовой, В. Н. Кулаков, С. Д. Воропаев. – М., 1996. – 246с.
 39. Дейкина, Н. В. Возможности локального курсового воздействия цефалоспоринов на процесс острого бактериального воспаления придатков матки / Н. В. Дейкина, Л. А. Ураков, Г. И. Ижевская // VI Рос. Нац. Конгр. «Человек и лекарство» – М., 1999. – С. 54.
 40. Демидова, Е. М. Ведение женщин с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом / Е. М. Демидова, А. С. Анкирская, А. А. Земляная // *Акушерство и гинекология* – 1996. – № 4. – С. 45-47.

41. Дергачева, Т. И. Субпопуляционный состав лимфоцитов слизи цервикального канала у женщин с острыми воспалительными заболеваниями матки и придатков в процессе лечения /Т. И. Дергачева, Н. В. Юкляева, А. А. Родионченко // Акушерство и гинекология - 1999. – № 1. – С. 46-47.
42. Добрица, В. П. Современные иммуномодуляторы для клинического применения: Руководство для врачей / В. П. Добрица, Н. М. Ботерашвили, Е. В. Добрица. – СПб.: Политехника, 2001. – 251с.
43. Долгушин, И. И. Сравнительное исследование уровня провоспалительных цитокинов в различных биологических жидкостях /И. И. Долгушин, Л. Ф. Телешова, Э. М. Ахкямов //International journal of immunorehabilitation. - 1999. – №12. – С. 15.
44. Долгушин, И. И. Цитокины цервикального секрета как показатели «местного иммунитета» репродуктивного тракта женщин /И. И. Долгушин, Л. Ф. Телешова, В. Ф. Долгушина //Междунар. науч.-практ. конф. «Цитокины. Воспаление. Иммунитет» (23-26 июня 2002 г., г. Санкт-Петербург). – СПб., 2002. – № 2. – С. 147.
45. Долгушина, В. Ф. Клиническое значение исследования местного иммунитета репродуктивной системы у женщин /В. Ф. Долгушина, Л. Ф. Телешова, В. В. Сахарова // Новые технологии в медицине: матер. междунар. конф. (14-16 сент. 1996г., г. Трехгорный) – Трехгорный, 1996. – С. 73-75.
46. Дранник, Г. Н. Иммуотропные препараты / Г. Н. Дранник, Ю. А. Гриневич, Г. М. Дизик. – Киев.: Здоров'я, 1994. – 288с.
47. Дубоссарская, З. М. Интерферон в комплексном лечении больных хроническими воспалительными процессами внутренних гениталий /З.М. Дубоссарская, В. П. Кузнецов // Акушерство и гинекология. – 1991. - № 12. – С. 38-40.

48. Егоров, А. М. Иммуномодулирующие свойства антибиотиков /А. М. Егоров, А. В. Никитин, Т. В. Смолкина // 4-й конгр. РААКИ «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (29-31 января 2001г., г. Москва). – М., 2001. – №.1 - С. 427-456.
49. Егорова, В.Н. Монотерапия острых гнойных синуситов при местном применении Ронколейкина – рекомбинантного интерлейкина-2 человека / В.Н. Егорова, М.С. Плужников, Г.В. Лавренова // TERRA MEDICA. – 2000. - №1(17). – С. 29-31.
50. Емельянова, А. И. Этиологические особенности послеродового эндометрита и его этиотропная терапия /А. И. Емельянова, А. К. Балтрашевич, М. В. Кушнарева // Акушерство и гинекология. – 1983. - № 12. – С. 62-64.
51. Ершов, Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. / Ф.И. Ершов – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
52. Ефремов, М. М. Эфферентные методы и биорегуляция в интенсивной терапии послеродового эндометрита (клинико-иммунологическое исследование): Автореф. дис....канд. мед. наук: (14.00.01) М. М. Ефремов. – М., 1999. – 15с.
53. Жамсаранова, Ж. Д. Коррекция местного иммунитета при воспалительных заболеваниях нижнего отдела женских половых органов /Ж. Д Жамсаранова //VI Рос. Нац. Конгресс «Человек и лекарство». – М., 2001. – С. 390.
54. Зазерская, И. Е. Применение ронколейкина в комплексной терапии гнойных заболеваний в послеродовом периоде / И. Е. Зазерская, И. Г. Рябцева, В. С. Яковлева // V Рос. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». – М., 1998. – С.487.

55. Зак, И. Р. Послеродовый эндометрит: клиника, диагностика и лечение /И. Р. Зак, И. Н. Сучильникова, Ф. А. Смекуна //Акушерство и гинекология. – 1985. - № 11. – С.71-74.
56. Зиганшина, Л. Е. Возможности лекарственной регуляции воспаления /Л. Е. Зиганшина, А. У. Зиганшин // Казан. мед. журн. - 1996. – № 3 – С. 212-216.
57. Зимин, Ю. И. Внутривенные иммуноглобулины при иммунной недостаточности /Ю. И. Зимин // Клинич. фармакология и терапия. - 1994. – № 4. – С. 32-36.
58. Зиновьев, А. С. Хроническое воспаление слизистых оболочек: интеграция иммунитета и регенерации /А. С. Зиновьев, А. В. Кононов //Арх. патологии. – 1997. – Т.59, № 3. – с.18-24.
59. Зуев, В. М. Озон в биологии и медицине / В. М. Зуев //Тез. докл. 1-й Всерос. науч.-практ. конф. – Н. Новгород, 1995. – С. 62-63.
60. Зуева, В. С. Антиоксическая активность препаратов интерферона / В. С. Зуева, С. Б. Пашутин, В. П. Кузнецов // Антибиотики и мед. биотехнология . - 1985. - № 9. - С. 855—863.
61. Зуева, В. С. Подавление интерфероном развития стафилококковой инфекции / В. С. Зуева, В. П. Кузнецов, Н. Я. Спивак //Антибиотики и мед. биотехнология. - 1985. - №11. - С. 861-869.
62. Иванян, А. Н. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения водорастворимым антиоксидантом мексизолом /А. Н. Иванян, С. Б. Крюковский, Т. А. Густоварова. // Охрана здоровья матери и ребенка: Сб. науч. трудов – М., 2000. – С.125-127.
63. Иммуномодулирующие свойства лейкинферона / Н.Д. Ющук, А.В. Змызгова, И.В. Тутова. // Сов. медицина. – 1990. - №7. – С. 11-14.
64. Исаева, М. А. Глутоксим в лечении заболеваний женских тазовых органов /М. А. Исаева. // Глутоксим. Новая идеология сопровождения

антибактериальной, противовирусной и противоопухолевой терапии: Мет. матер. для врачей. - М.: Геллапринт, 2002. - 59с.

65. Использование полиоксидония в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии / А. В. Удодова, А. В. Некрасов, Н. П. Пучкова, А. С. Сараф // 2-й Нац. Конгр. Рос. Ассоц. аллергологов и клинич. иммунологов (РААКИ) «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (21-24 сент. 1998 г., г. Москва). - М., 1998. - С.316.
66. Каграмова, Ж. А. Клинико-иммунологическое обоснование применение виферона при обострении хронического воспаления придатков матки /Ж. А. Каграмова, В. В. Малиновская, В. С. Сулова, Д. С. Якубович // Матер. 3-го Рос. форума «Мать и дитя».(г. Москва, 2001 г.). - М., 2001. - С. 93-97.
67. Каграмова, Ж.А. Клиническое значение цитокинов в диагностике гнойных воспалительных заболеваний придатков матки / Ж.А. Каграмова, Д.В. Якубович // Матер. 4-го Рос. Форума «Мать и дитя».(г. Москва, 2001 г.). - М.: Мик., 2002. - С. 170-171.
68. Казачков, Е. Л. Локальная иммунокоррекция при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза женщин / Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова // International journal of immunorehabilitation. - 2000. - Т.2, № 2. - С.70.
69. Казачкова, Э.А. Особенности микробного пейзажа внутренних гениталий при воспалительных заболеваниях матки и придатков на современном этапе / Э.А. Казачкова, Б. И. Медведев, Е. Л. Казачков //Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. - М., 2001. - С. 79-80.
70. Качалина, Т. С. Применение медицинского озона в комплексном лечении острых воспалительных заболеваний внутренних половых ор-

- ганов женщин /Т. С. Качалина, Н. М. Шахова, А. Л. Невмятуллин //Акушерство и гинекология. - 1999. - № 5. - с.20-23.
71. Кетлинский, С.А. Современные аспекты изучения цитокинов // Russian Journal of Immunology. - 1999. - Vol. 4, №1. - С. 46-52.
 72. Кетлинский, С.А. Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. - СПб.: Гиппократ, 1992. - 254с.
 73. Кетлинский, С. А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина // Иммунология. -1995. - № 5. - С. 30-37.
 74. Ковалев, М. И. Проблемы профилактики эндомиометрита после кесарева сечения в современной акушерской практике /М. И. Ковалев. Рос. Вест. акушеров-гинекологов. - 2001 - № 4. - С. 20-24.
 75. Ковальчук, Л.В. Медиаторы иммунной системы / Л.В. Ковальчук, В.В. Галактионов. - М. Медицина, 1981. - 109 с.
 76. Ковальчук, Л.В. Локальная иммунокоррекция цитокинами / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская // Аллергология и клинич. иммунология. - 1999. - №1. - С. 64-71.
 77. Ковальчук, Л.В. Локальная иммуноцитокинотерапия в лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Т.П. Иванюшко // Иммунология. - 2000. - №1. - С. 46-49.
 78. Ковальчук, Л.В. Новые возможности лечения цитокинами: препараты, патология, перспективы /Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская //Иммунология. - 1996. - №2. - С. 67.
 79. Ковальчук, Л. В. От аутолимфокинотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимфу / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Е. Н. Долгина //Аллергия, астма и клинич. иммунология. - 2001. - № 6 - С. 28-33.

80. Ковальчук, Л. В. Система цитокинов. /Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, М. В. Рубакова Э.И. – М. Изд-во Рос. мед. ун-та, 2000. – 64 с.
81. Ковальчук, Л.В. Механизмы цитокининдуцированной активации фагоцитов / Л.В. Ковальчук //Russian Journal of immunology. – 1999. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 36.
82. Ковальчук, Л.В. Новые возможности лечения цитокинами: иммуноцитокины в локальной иммунокоррекции /Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Г.И. Клебанов //Intern. Journal of Immunorehabilitation. – 1997. - № 6. – С. 57-60.
83. Козлов, В. К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорригирующая эффективность и клиническое применение / В. К. Козлов. – СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2002. – 84 с.
84. Козлова, В. И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий /В. И. Козлова, А. Ф. Пухнер. – М.: ЮНИТИ, 1995.- 85с.
85. Корабельников, А. И. Влияние озонотерапии на свойства крови у больных с острыми воспалительными заболеваниями матки / А. И. Корабельников, В. Л. Любинский, А.Е. Тажиева // Матер. 3-го Рос. науч. форума «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии». – М., 2001. – С. 97-98.
86. Коршиков, В.Н. Эффективность цитокинотерапии при острых воспалительных заболеваниях верхнечелюстных пазух: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. /В. Н. Коршиков. – Курск, 2000. – 22 с.
87. Костючек, Д. Ф. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у гинекологических больных с тяжелыми формами гнойно-септических заболеваний /Д. Ф. Костючек, А. И. Джагинян //Акушерство и гинекология. - 1987. – № 11. – С. 20-23.
88. Краснопольский, В. И. Возможности гистероскопии в диагностике и лечении послеродового эндометрита /В. И. Краснопольский, И. Р.

- Зак, Ф. А. Смекуна //Акушерство и гинекология. – 1987. - № 8. – С. 55-58.
89. Краснопольский, В. И. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина. – М.: МЕДпресс, 1998. – 233с.
 90. Крюковский, С. Б. Применение препарата «Суперлимф» в комплексной терапии послеродового эндометрита /С. Б. Крюковский, А. И. Аванян, И. М. Майорова и др. // Матер. 3-го Рос. науч. форума «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии». – М., 2001. –С.102.
 91. Кузнецов, В.П. Интерфероны как средство иммуномодуляции /В.П. Кузнецов //Иммунология. – 1987. – №4. – С. 30–33.
 92. Кузнецов, В.П. Концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических заболеваниях / В.П. Кузнецов, Д.Л. Беляев, А.А. Бабаянц // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1996. – №5. – С. 104–108.
 93. Кузнецов, В. П. Дисбаланс цитокинов как фактор патогенеза гнойно-септических заболеваний и иммунокорригирующие эффекты лейкоинферона /В. П. Кузнецов, В. П. Маркелова, В. А. Лазанович //Мед. иммунология. - 2002. – Т.4, № 1. – С. 11-20.
 94. Кузнецов, В. П. Иммунокорригирующая профилактика лейкоинферонном воспалительных осложнений у родильниц / В. П. Кузнецов, Д. Л. Беляев, У. Р. Хамадьянов // Иммунология. - 1993. - № 5. – С. 5-7.
 95. Кузнецов, В. П. Лейкинферон – механизмы терапевтического действия и тактика иммунокоррекции /В.П. Кузнецов, А.В. Караулов //International journal of immunorehabilitation. - 1998. – № 10. – С. 66-74.

96. Кузнецова, А. В. Хронический эндометрит /А. В. Кузнецова // Арх. патологии. - 2000. – Т.62, № 3. – с.48-52.
97. Куперт, А. Ф. Лечение послеродового эндометрита с применением протеолитических ферментов /А. Ф. Куперт, М. А. Куперт // Вестн. Рос. Ассоц. акушеров-гинекологов. – 2000. - № 3. – С. 86-89.
98. Лавренова, Г.В. Монотерапия «Ронколейкином» острых гнойных синуситов / Г.В. Лавренова, Е.Б. Катинас // Матер. науч. конф. БелГИ-УВ «Современная фармакотерапия: цитокины». – Минск, 2000. – С. 8-13.
99. Лакуста, Н. М. Иммунный статус рожениц, страдающих воспалительными процессами репродуктивных органов / Н. М. Лакуста, И. И. Сидорчук, А. М. Юзько // International journal of immunorehabilitation. – 2000. – Т.2, № 2. – С.9.
100. Лебедев, К. А. Физиологические принципы коррекции работы иммунной системы при воспалительных процессах /К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // Физиология человека. - 1997. – Т.23, № 2. – С.124-131.
101. Лопаткин, Н. А. Эфферентные методы в медицине /Н. А. Лопаткин, Ю. А. Лопухин. – М.: Медицина, - 1989. – 325с.
102. Лопухин, Ю. М. Экстракарпоральная иммуносорбция / Ю. М. Лопухин, Д. В. Кулаев, Л. В. Ковальчук // Клинич. медицина. 1985. – №10 – С. 65-71.
103. Малевич, К. И. Лечение и реабилитация при гинекологических заболеваниях /К. И. Малевич, П. Л. Русакевич. – Минск: Выща школа, 1994. – 368с.
104. Матвеева, Н. К. Применение иммунокорректоров в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин /Н. К. Матвеева, Т. Н. Лалик, Е. И. Сотникова // Иммунология. –1995. - № 4. – С. 48-50.
105. Маянский, А.Н. Клинические аспекты фагоцитоза / А.Н. Маянский,

- О.И. Пикуза. – Казань: Магариф, 1993. – 192 с.
106. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. - 2-е изд., перераб. и доп. – Новосибирск: Наука, 1989. – 344 с.
 107. Маянский, А. Н. Апоптоз нейтрофилов /А. Н. Маянский, Маянский, Н. А. Маянский, М. И. Заславская // Иммунология. –1999. - № 6. – С. 11-19.
 108. Маянский, Д. Н. Хроническое воспаление / Д. Н. Маянский. – М.: Медицина, 1991. – 272с.
 109. Медведев, Б. И. Местный противоинфекционный иммунитет половой системы женщины /Б. И. Медведев, В. Ф. Долгушина //Акушерство и гинекология. - 1993. – № 6. – С. 7-9.
 110. Медуницын, Н. В. Содержание цитокинов в иммунобиологических жидкостях /Н. В. Медуницын, Ж. И. Авдеева, С. Е. Акользина // Иммунология. - 1997. – № 2. – С. 42-45.
 111. Медуницын, Н.В. Медиаторы иммунного ответа /Н.В. Медуницын // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 43–46.
 112. Медуницын, Н.В. Сопутствующая цитокиновая активность препаратов интерферона / Н.В. Медуницын, В.П. Кузнецов, О.Р. Крылов // Иммунология. – 1987. – №4. – С. 34–39.
 113. Мельникова, А.Б. Эффективность энтеросорбции в комплексном лечении воспалительных заболеваний придатков матки / А.Б. Мельникова, Н.К. Никифоровский, Е.А. Степанов //VI Рос. Нац. Конгр. «Человек и лекарство». – М.,1999. – С.314.
 114. Миелопептиды /Р. В. Петров, А. А. Михайлова, Л. А. Фолина, Р. Н. Степаненко. – М.: Наука, 2000. – 181с.
 115. Мирон, И. М. Внутриматочный лаваж в лечении и профилактике послеродового эндометрита / И. М. Мирон, Ю. В. Авдеев //Акушерство и гинекология. - 1993. – № 5. – С. 21-24.

116. Михайлов, И. Б. Основы фармакотерапии в акушерстве и гинекологии /И. Б. Михайлов, В. К. Ярославский. – СПб.: Фоллиант, 2001. – 256с.
117. Михайлова, А. А. Регуляторные пептиды костного мозга – иммуномодуляторы нового поколения /А. А. Михайлова //Аллергология и иммунология. - 2001. – N.2, № 1 – С. 46-52.
118. Мурзабекова, Г. С. Факторы риска развития инфекционно-воспалительных послеродовых осложнений /Г. С. Мурзабекова, Р. К. Валиев // Матер. 3-го Рос. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2001. – С.124.
119. Ненов, Д. Клиническое применение плазмафереза /Д. Ненов, Х. Клинкман, А. Добреева. – Новосибирск: Наука. Сиб.отд-ние, 1991. – 110с.
120. Нестерова, И. В. Современная иммунотерапия в клинической медицине / И. В. Нестерова // Russtan Journal of immunology. 2-й съезд иммунологов России. Вводные лекции, тезисы докладов (6-10 сентября, 1999г. г. Сочи). – Сочи, 1999. – С. 217-230.
121. Нестерова, И. В. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов / И. В. Нестерова, Н.В. Колесникова // Гематология и трансфузиология. – 1999. – Т.44, № 2. – С.43-47.
122. Никитин, А. В. Антибиотики как регуляторы механизмов воспалительных реакций организма при инфекционном воспалении /А. В. Никитин // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т.43, № 9. – С.3-4.
123. Никонов, А. П. Новые подходы к терапии послеродового эндометрита /А. П. Никонов, А. С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 1995. - № 5. – С. 35-38.

124. Никонов, А. П. Послеродовый эндометрит как проявление раневой инфекции: Автореф. дис. ... док. мед. наук: (14.00.01) / А. П. Никонов. – М., - 1993. – 39с.
125. Никонов, А. П. Сравнительная эффективность применения амоксициллина/клавулата в терапии послеродового эндометрита /А. П. Никонов, Н. И. Размахнина, Т. Ю. Гурская // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – Т.2, № 3. – С. 81-83.
126. Окулич, В. К. Иммуномодулирующие эффекты антибиотиков / В. К. Окулич, Д. К. Новиков // Тр. 2-й междунар. конф. I съезда БААКИ. «Клиническая аллергология и иммунология, иммунодиагностика и иммунореабилитация.» - Минск – Витебск, 1998. – С. 317-320.
127. Патогенетические принципы иммунореабилитации при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях /А. Н. Трунов, А. В. Ефремов, О. В. Тихонова, Л. А. Трунова // Аллергология и иммунология. - 2001. – Т.2, - №1 – С. 105-109.
128. Петров, Р. В. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего применения /Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, А. В. Некрасов //Аллергия, астма и клинич. иммунология. - 1999. – № 3 – С. 3-6.
129. Пинегин, Б. В. Некоторые терапевтические и практические вопросы клинического применение иммуномодулятора ликопида /Б. В. Пинегин, Т. М. Андропова // Иммунология. – 1998. - № 4. – С. 60-63.
130. Плужников, М.С. Местное применение ронколейкина при острых гнойных синуситах / М.С. Плужников, Г.В. Лавренова, О.В. Галкина //Мед. иммунология. – 1999. – Т.1, №3–4. – С. 128.
131. Погодин, О. К. Коррекция Тактивинном вторичных иммунодефицитов при воспалительных заболеваниях внутренних гениталий женщин /О. К. Погодин, Л. А. Смородинова, Н. К. Матвеева, // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 4. – С. 40-44.

132. Попова, Т. В. Клинико-гистероскопические особенности хронического эндометрита /Т. В. Попова // Акушерство и гинекология. – 1995. - № 6. – С. 45-47.
133. Попова, Т. В. Хронические эндометриты /Т. В. Попова //Акушерство и гинекология. – 1990. - № 8. – С. 13-16.
134. Порядин, Г. В. Иммунная система и воспаление /Г. В. Порядин //5-й конгр. РААКИ «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (12-14 ноября 2002г., г. Москва). – М., 2002. – Т.1 - С. 268-280.
135. Потапнев, М. П. Иммунорегуляция антимикробной активности нейтрофилов человека / М. П. Потапнев, Д. В. Печковский //Иммунология. - 1994. – № 5. – С. 4-6.
136. Применение препарата «Суперлимф» в комплексной терапии послеродового эндометрита /С. Б. Крюковский, А. Н. Иванян, И. И. Майорова, С. С. Томашова // Матер. 3-го Рос. науч. форума «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии» – М., 2001. – С.102.
137. Проскуряков, С. Я. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций /С. Я. Проскуряков, С. И. Бикетов, А. И. Иванников // Иммунология. - 2000. – № 4. – С. 9-18.
138. Репродуктивное здоровье / Под ред. Л. Г. Кейта, Г. С. Бергера, Д. А. Эдельмана: Пер. с англ. - В 2 томах. – М.: Медицина, 1998. – 400 с. Т.1. Общие инфекции.
139. Савельева, Г. М. Значение иммунологических исследований в акушерстве и гинекологии / Г. М. Савельева, Л. В. Антонова, К. Н. Прозоровская. – М.: Медицина, 1981. – 175с.
140. Савельева, Г. М. Острые воспалительные заболевания внутренних половых органов женщин / Г. М. Савельева, Л. В. Антонова. – М.: Медицина, 1987. – 160с.

141. Серов, В. Н. Биологические эффекты эндотоксина и клинико-патогенетические реакции при воспалительных заболеваниях половых органов у женщин /В. Н. Серов, Л. Н. Ильенко // *Акушерство и гинекология*. – 1997. - № 3. – С.11-13.
142. Симбирцев, А.С. Иммунотерапия препаратами рекомбинантного интерлейкина-1 бета / А.С. Симбирцев, А.М. Попович, Е.А. Варюшина // *Russian Journal of Immunology*. – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 248.
143. Симбирцев, А.С. Механизмы иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 // *Медицинская иммунология*. – 1999. – Т.1, №3–4. – С. 133–134.
144. Симбирцев, А.С. Новые подходы к клиническому применению рекомбинантного интерлейкина-1 β человека // *Мед. иммунология*. – 1999. - Т.1, №1–2. – С. 141–146.
145. Сметник, В. П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей /В. П. Сметник. – М.: МКА, 2000. – 592 с.
146. Сотникова, Н. Ю. Системный и локальный иммунитет у женщин с внутренним эндометритом /Н. Ю. Сотникова, Т. А. Соловьева, Ю. С. Анциферова // *Russtan Journal of immunology*. – 1999, Т.4, № 1. – С. 207.
147. Стащук, В. Ф. Лимфогенные методы антибактериальной терапии в неотложной гинекологии /В. Ф. Стащук // *Акушерство и гинекология*. - 1987. – № 11. – С. 73-75.
148. Степаненко, Р. Н. Миелопид: иммунофармакологическая активность при иммунодефицитных состояниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: (14.00.36) /Р. Н. Степаненко. М., 1992. - 38с.
149. Степанова, М. А. Применение иммуномодулятора полиоксидония в виде суппозиторий в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии / М. А. Степанова, А. С. Салаф, А. В. Некрасов // *Современные проблемы аллергологии, им-*

- мунологии и иммунофармакологии: Сб. науч.тр. – М., 2001. – Т.2 - С. 218.
150. Стрижаков, А. Н. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки /А. Н. Стрижаков, Н. М. Подзолкова. – М.: Медицина, 1996. – 256с.
151. Стрижаков, А. Н. Роль иммунных нарушений в патогенезе гнойных хронических воспалительных заболеваний придатков матки /А. Н. Стрижаков, Н. М. Подзолкова, А. В. Ившина // Акушерство и гинекология. - 1994. – № 6. – С. 52-57.
152. Стрижаков, А. Н. Современные методы диагностики и принципы терапии различных форм послеродового эндометрита /А. Н. Стрижаков, В. А. Лебедев, О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 1991. - № 5. – С. 37-42.
153. Стрижова, Н. В. Интерферон в лечении хронических вирусно-микробных инфекций урогенитального тракта / Н. В. Стрижова, Л. В. Ермошенко, Ю. А. Петрунина // Клинич. фармакология и терапия. - 1994. – № 4. – С. 43-44.
154. Сухих, Г. Т. Иммунология репродукции /Г. Т Сухих, Л. В. Ванько, В. И. Кулаков //2-й нац. Конгр. Рос. ассоц. аллергологов и клинич. иммунологов «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (21-24 сентября 1998г., г. Москва). – М., 1998. – С. 465-654.
155. Сухих, Г. Т. Содержание иммуноглобулинов в эндометриальном секрете у больных хроническим эндометритом /Г. Т. Сухих, Т. В. Попова, В. В. Ляхов // Акушерство и гинекология. - 1990. – № 8. – С. 43-44.
156. Тажиева, А. Е. Влияние озонирование растворов на показатели маркеров воспаления у больных с воспалением придатков матки /А. Е.

- Тажиева //Матер. 3-го Рос. науч. форума «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии». – М., 2001. – С. 222.
157. Теплова, С. Н. Функциональная характеристика лейкоцитов у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий /С. Н. Теплова, Б. И. Медведев, Т. В. Астахова //2-й нац. Конгр. Рос. асоц. аллергологов и клинич. иммунологов «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (21-24 сентября 1998г., г. Москва). – М., 1998. – С.429.
 158. Тихомиров, А. Л. Современное значение воспаления в гинекологии /А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания, Ю. Б. Кунькина //Охрана здоровья матери и ребенка: Тез. докладов. – М., 2000. – С. 307-309.
 159. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
 160. Тотолян, А.А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний /Тотолян А.А. // Мед. иммунология. – 1999. – Т.1, №1-2. – С. 75-108.
 161. Трубников, В. С. Аспекты диагностики и тактики лечения воспалительных заболеваний женских половых органов / В. С. Трубников, О. А. Егорова // Матер. 3-го Рос. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2001. – С. 498-499.
 162. Трунов, А. Н. Патогенетические принципы иммунореабилитации при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях /А. Н. Трунов, А. В. Ефремов, О. В. Тихонова //Аллергология и иммунология. –2001. – Т.2, № 1. – С. 105-109.
 163. Уткин, В. М. Значение некоторых показателей периферического и местного иммунитета в ранней диагностике эндометрита после кесарева сечения /В. М. Уткин, Б. И. Глуховец, Ю.В. Авдеев //Акушерство и гинекология. – 1985. - № 8. – С. 38-41.
 164. Фархутдинов, Р.Р. Клиническое применение метода регистрации хе-

- миллюминесценции крови // Клинич. медицина. – 1984. – Т.62, №12. – С. 18–21.
165. Фархутдинов, Р.Р. Хемиллюминесценция крови и мочи в оценке степени эндогенной интоксикации при острой хирургической патологии / Р.Р. Фархутдинов, П.И. Миронов, А.Р. Мирхайдаров //Эфферентная терапия. – 1996. - Т.2, №1. – С. 50-53.
 166. Франчук, А. Е. Вторичный иммунодефицит и его коррекция у больных послеабортным эндометритом /А. Е. Франчук, З. Т. Бендар //Акушерство и гинекология. - 1987. – № 11. – С. 23-25.
 167. Франчук, А. Е. Хемиллюминесцентный анализ в выявлении воспалительного процесса / А. Е. Франчук, А. В. Бойчук // Врачеб. дело. - 1989. – № 7. – С. 11-12.
 168. Фрейдлин, И.С. Диагностическая и прогностическая значимость иммуноцитоклиновых тестов // Аллергология и клинич. иммунология. – 1994. – №1. – С. 58–63.
 169. Фрейдлин, И.С. Кинетика воспаления и иммунного ответа /И.С. Фрейдлин // Мед. иммунология. – 1999. – Т.1, № 3–4. – С. 25–26.
 170. Фрейдлин, И.С. Иммунопатологические механизмы воспаления бронхов и легких /И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян //Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия /Под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб, 1998. – С. 194-307.
 171. Фрейдлин, И. С. Кооперативные эффекты цитокинов /И. С. Фрейдлин, Д. И. Соколов //4-й конгр. РААКИ «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (29-31 января 2001г., г. Москва). – М., 2001. – Т.1 -С. 311-324.
 172. Фрейдлин, И. С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой регуляции /И. С. Фрейдлин // Иммунология. –2001. - № 5. – С.4-15.
 173. Фримель, М. Иммунологические методы. / М. Фримель – М.: Меди-

цина, 1980. – 340 с.

174. Функциональная характеристика лейкоцитов у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий /С. Н. Теплова, Б. И. Медведев, Т. В. Астахова // 2-й Нац. Конгр. Российской ассоц. алергологов и клинич. иммунологов (РААКИ) «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (21-24 сент. 1998г., г.Москва). – М.,1998. – С.429.
175. Хаитов, Р. М. Методические подходы к оценке показателей иммунного гомостаза у женщин репродуктивного возраста /Р. М. Хаитов // Иммунология. - 1989. – № 4. – С. 65-70.
176. Хаитов, Р. М. Современные представления о защите организма от инфекций /Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. –2001. - № 1. – С. 61-64.
177. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения /Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин //Клинич. медицина. – 1996. -№ 8. – С. 7-12.
178. Цраева, И. Б. Восстановление репродуктивной функции у женщин с внематочной беременностью при лечении плазмаферезом и эндовазальным лазерным облучением крови: Дис. ... кан. мед. наук: (14.00.01). /И. Б. Цраева; - М., 1998. –147 с.
179. Чекнев, С.Б. Препараты интерферона и спектр их противовирусного действия / С.Б. Чекнев // Materia Medica. – 1996. – №2 (10). – С. 29–44.
180. Чередеев, А. Н. Апоптоз как важный этап оценки иммунной системы по патогенетическому принципу /А. Н. Чередеев, Л. В. Ковальчук // Клинич. лаб. диагностика. –1997. - № 7. – С. 31-34.
181. Черешнев, В. А. Иммунология локального и системного воспаления /В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко // 5-й конгр. РААКИ «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и

- иммунофармакологии» (12-14 ноября 2002г., г. Москва). – М., 2002. – Т.1 – С. 59-61.
182. Черешнев, В. А. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен /В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев //Междунар. науч. практ. конф. «Цитокины. Воспаление. Иммунитет» (23-26 июня 2002г., г. Санкт-Петербург). – СПб., 2002. Т.1, № 2. – С.17.
 183. Черных, Е.Р. Апоптоз и анергия периферических Т-лимфоцитов при гнойно-септической патологии / Е.Р. Черных, М.Н. Норкин, О.Ю. Леплина // Мед. иммунология. – 1999. - Т.1, № 5. – С. 45-51.
 184. Чикин, В. Г. Патогенез, клиника, принципы диагностики и лечения послеродового эндометрита: Дис. ... докт. мед. наук: (14.00.01) /В. Г. Чикин. М., - 1991. – 46 с.
 185. Чиладзе, А. Лечение послеродового эндометрита местным применением плаферона / А. Чиладзе, Л. Хечуашвили, Н. Чавчанидзе // International journal of immunorehabilitation. – 1997. – № 4. – С.81.
 186. Чурилов, А. В. Прямая длительная эндолимфатическая терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний матки /А. В. Чурилов, С. В. Кушнир, Л. Д. Ли // Охрана здоровья матери и ребенка: Сб. науч. тр. – М., 2000. –С. 342-344.
 187. Шатунова, Е. П. Особенности хемилюминесценции лейкоцитов у больных с воспалением придатков матки /Е. П. Шатунова //Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. – М., 2001. – С. 274-275.
 188. Шехтер, А.Б. Воспаление, адаптивная реакция и регенерация (анализ межклеточных взаимодействий) / А.Б. Шехтер, В.В. Серов //Арх. патологии. – 1991. - № 7. – С. 7-14.
 189. Ширинский, В. С. Проблемы иммуностимулирующей терапии /В. С. Ширинский, Н. М. Старостина, Ю. А. Сенникова //Мед. иммунология. - 2000. – Т.2, № 1 – С. 17-24.

190. Шичкин, В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии / В.П. Шичкин // Иммунология. – 1998. – № 2. – С. 9–12.
191. Шубич, М. Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса /М. Г. Шубич, М. Г. Авдеева //Арх. патологии. – 1997. – Вып.2 – С. 3-8.
192. Шурлыгина, А. В. Динамика тимозина- α_1 у больных неспецифическими воспалительными гинекологическими заболеваниями в зависимости от формы воспалительного процесса и эффективность противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии /А. В. Шурлыгина, Г. И. Литвиненко, Т. И. Дергачева // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – Т.130, № 9. – С. 324-329.
193. Шустрова, К. С. Клиника и тактика лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки /К. С. Шустрова, В. Г. Деньгуб, С. П. Складов // Дальневосточ. мед. журн. - 1996. – № 1. – С. 46-47.
194. Щегловитова, О. Н. Инфицированные ВПГ I типа эндотелиальные клетки человека индуцируют продукцию противовирусных и провоспалительных факторов лейкоцитами периферической крови *in vitro* /О. Н. Щегловитова, Ю. А. Романов, Е. А. Максянина //Russian Journal of immunology. – 2002, Т.7, № 2. – С. 115-123.
195. Юдина, С. М. Клинико-иммунологическая эффективность локальной цитокинотерапии при офтальмогерпесе // С. М. Юдина, Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская //International journal of immunorehabilitation. - 2000. – Т.2, № 1. – С. 74-80.
196. Юдина, С. М. Клиническая эффективность локальной цитокинотерапии у больных хроническим тонзиллитом / С. М. Юдина, И. А. Снимщикова // Мед. иммунология. - 2000. – Т.2, № 4. – С.431-434.
197. Юдина, С. М. Современные подходы к иммунотерапии острых абсцессов легких // С. М. Юдина, И. А. Снимщикова, Ю. П. Селезнев //Мед. иммунология. - 2000. – Т.2, № 2. – С. 241-242.

198. Яглов, В. В. Воспалительные заболевания органов малого таза /В. В. Яглов // Гинекология. 2000. Т.3, № 3. - С.93-97.
199. Яковлев, С. В. Формуляр антибактериальной терапии и профилактики инфекций в акушерстве и гинекологии /С. В. Яковлев //Гинекология. – 2000. – Т.3, № 3. – С. 85-88.
200. Яковлева, А.В. Эффективность локальной цитокинотерапии при некоторых видах глазной патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2000. – 22 с.
201. Яковлева, Н. В. Исследование эфферентных методов в лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки / Н. В. Яковлева, В. М. Крейнес, Г. А. Ушакова // International journal of immunorehabilitation. – 1997. – № 4. – С.81.
202. Ярема, И. В. Местная иммунотерапия в клинической практике / И. В. Ярема, В. В. Евдокимов, Б. М. Уртаев // Аллергология и иммунология. – 2001. - Т. 2, № 1. – С. 125-136.
203. Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии /А.А. Ярилин //Иммунология. – 1997. - № 5. – С. 7-14.
204. Ярилин, А. А. Апоптоз и его место в иммунных процессах /А. А. Ярилин // Иммунология. - 1996. – № 6. –С. 10-22.
205. Abbas, A. Cellular and molecular immunology / A. Abbas, A. Lichtman, J. Pober. - New York, 1991. - 580 p.
206. Albrecht, R.M. Basic and clinical considaration of the monocyte-macrophage system in man / R.M. Albrecht, R. Hong // J. Pediatric. – 1985. – Vol. 88, № 8. – P.751-765.
207. Amenta, J.S. Proteolysis and cell death / J.S. Amenta, F.M. Baccino // Rev. Biol. Cell. – 1989. – Vol. 21. – P. 401-422.
208. Andrews, W.W. Association of post-cesarean delivery endometritis with colonization of the chorioamnion by ureaplasma urealyticum / W.W. An-

- draws, S.R. Shah, R.L. Goldenberg Cliver // *Obstet. Genecol.* – 1995. – Vol. 85, № 4. – P. 509-514.
209. Arends, M.J. Apoptosis. Mechanism and role in pathology / M.J. Arends, A.H. Willie // *Intern. Rev. Exp. Pathol.* – 1991. – Vol. 32. – P. 223-254.
210. Arora, M. Role of Chlamydia trachomatis in pelvic inflammatory disease / M. Arora, S. Malhorta, M. Sharma / *Indean J. Med. Res.* – 1992. – Vol. 95. – P.41-42.
211. Azuma, Y. Molecular mechanisms of apoptosis in the immune system / Y. Azuma, H. Kizaki // *Nippon. Rinsho.* – 1995. – Vol. 53, N. 3. – P. 753-760.
212. Baron, S. The interferons: mechanisms of action and clinical applications / S. Baron, S. Tying, W. Fleischmann // *JAMA.* - 1991. - Vol. 266. - P. 1375—1384.
213. Bellamy, C.O.C. Cell death in health disease: the biology and regulation of apoptosis / C.O.C. Bellamy, R.D.G.Malcomson, D.J. Harrison // *Semin. Cancer Biol.* – 1995. – Vol. 6, N. 1. – P. 3.
214. Bevilacqua, M. Endothelial cell-leukocyte adhesion molecules // *Annu. Rev Immunol.* - 1993. – Vol. 11. – P. 767—773.
215. Bice, P. Immune interferon enhances functional properties of human granulocytes: role of the Fc receptors and effect of lymphotoxin, tumor necrosis factors and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor / P. Bice, M. Kobayashi, M. E. Rossi // *J. Immunol.* - 1987. – Vol. 138, N 5. - P. 765-774.
216. Brandizaeg, P. Molecular and cellular aspects of secretory immunoglobulin system / P. Brandizaeg // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* – 1995. – Suppl. 103. – P. 1-9.
217. Brandtzaeg, P. Regional specialization in mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track / P. Brandtzaeg, I.N. Farstad // *Immunol. Today.* – 1999. – Vol. 30. – P.267-278.

218. Cay, M.H. Therapeutical applications of alfa interferon for Chronic viral hepatatic patients / M.H. Cay, R. Wyllie // Clinic Pediatrics. - 1995.- Vol. 34. – P. 372-379.
219. Cunha, F.O. Mediators inflammation / F.O. Cunha, W.M.S. Cunha-Tamushiro. – 1992. – Vol. 1, № 4. – P. 397-401.
220. Dacker, K. Antibiotische Behaudluny Sdrwerir Infectionen in Gynacologie und Geburtshilfe / K. Dacker, H.A. Hirsch // Gynecol. Prax. – 1989. – Vol. 13, № 1. – P. 1-10.
221. De Maeyer, E. Interferon- γ / E. De Maeyer, J. De Maeyer-Guignard // Current Opinion in Immunol. - 1992. – Vol. 4. – P. 321—326.
222. Degre, M. Interferon effects on infection with enteroinvasive bacteria / M. Degre, G. Bakholm // Interferon and Nonviral Pathogens. - 1988. – Vol.160. - P. 295-309.
223. Delcroix, M. Infections gynecologiques / M. Delcroix. – Paris, 1997. – 342 p.
224. Dinarello, C. The role of interleukin-1 in disease / C. Dinarello, S. Wolff // N. Engl. J. Med. - 1993. – Vol. 328. – P. 106—115.
225. Faro, S. Antibiotic usage in pelvic infections / S. Faro //An overview. J. reprod. Med. – 1998. – Vol. 33, Suppl. 6. – P.566-570.
226. Faro, S. Vaginal flora and pelvic inflammatory disease / S. Faro, M. Matreus, M Maccato // Amer. J. Obstet. – 1993. – Vol. 169. – P.470-474.
227. Figari, S. Regulation of neutrophil migration and superoxide by recombinant tumor necrosis factor α and β – comparison to recombinant interferon- γ and interleukin 1 / S. Figari, V.A. Mori, M.A. Palladino // Blood. – 1987. – Vol. 70., N 4. – P. 979–984.
228. Figueroa-Damian, R. Gynecologic and obstetric infectious caused by aerobic bacteria / R. Figueroa-Damian, E. Angel-Muller, Sosa-Gonzales //Gynec. Obst. Mex. – 1992. – Vol. 60. – P.162-170.
229. Gearing, A. Circulating adhesion molecules in disease / A. Gearing, W.

- Newman // Immunol. Today. - 1993.- Vol.14. - P 506—511.
230. Granowitz, E.V. Haematological and immunomodulatory effects of interleukin-1 receptor antagonist co-infusion during low-dose endotoxemia in healthy humans / E.V. Granowitz, R. Porat, J. Mier // Blood. - 1993. - Vol. 82. - P.2985-2990.
 231. Hamilton, J. Colony stimulating factors, cytokines and monocyte-macrophages — some controversies / J. Hamilton // Immunol. Today. - 1993. - Vol. 14. - P. 18— 23.
 232. Harlan, J. M. Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro. Mechanisms of cell detachment / J. M. Harlan, P. D. Killen, L. A. Harker // J. Clin. Invest. - 1981. - Vol. 68. - P. 1394—1404.
 233. Hershman, M. J. Protective effects recombinant human tumor necrosis factor α and interferon γ against surgically simulated wound infection in mice / M. J. Hershman, J. D. Pietsch, L. Trachtenberg // Brit. J. Surg. - 1989.- Vol. 76. - P. 1282.
 234. Hiroshi, N. Mucosal defense mechanism in health and disease. Role of the mucosal immune system / N. Hiroshi // Acta Pathol. Jap. - 1992. - Vol. 42, № 6. - P. 387-400.
 235. Horan, M.A. Immunosenescence and mucosal immunity / M.A. Horan // Lancet. - 1993. - Vol. 48 - P. 793-794.
 236. Kagnoff, M.E. Mucosal immunology: new frontiers / M.E. Kagnoff // Immunol. Today. 1991. - Vol. 17, № 2. - P.57-59.
 237. Keane, M.P. Chemokines are important cytokines in the pathogenesis of interstitial lung disease / M.P. Keane, T.J. Standiford, R.M. Strieter // Eur. Respir. J. - 1997. - Vol. 10. - P. 1199-1202.
 238. Kendler, J.S. Beta-lactam antibiotics / J.S. Kendler, B.J. B.J. Hartman B.J. // Infectious Disease. / Armstrong D., Cohen J.Ed., London: Mosby. 1999. - P. 311-314.

239. Kottman, L.M. Pelvic inflammatory Disease: Clinical overview / L.M. Kottman // J. Obstet. Genecol. Neonatal. Nurs. – 1995. – Vol. 24. – P.759-767.
240. Kraehenbuhl, J.P. Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces / J.P. Kraehenbuhl, M.R. Neutra // Physiol. Rev. – 1992. – Vol. 72. – P. 853-879.
241. Kroemer, G. Pharmacology of T cell apoptosis // Adv. Immunol. – 1995. – Vol. 58. – P. 211-296.
242. Kutteh, W. Variatious in immunoglobulins and Ig A subclasses of human uterine cervical secretions around the time of ovulation / W. Kutteh, S. Prince, K. Hammond // Clin. Exp. Immunol. – 1996. – Vol. 104, № 3. – P. 538-542.
243. Levy, S.B. Antimicrobial resistance: bacteria on the defence // Dr. Med. J. – 1998. – Vol. 317. – P. 612-613.
244. Liew, F.Y. Nonspecific resistanse mexanisms: The role of nitric oxide. / F.Y. Liew, F. Cox // Immunol. Today. - 1991. - № 12. – P.17-21.
245. Lopez Salva, A., Celorio A., Onorbe F. Enfermedad inflamatoria pelvica. 1. Aspectos epidemiologicos / A. Lopez Salva, A. Celorio, F. Onorbe //Rev. esp. Obstet. Genecol. – 1987. – Vol. 46, № 320. – P. 481-483.
246. Mason, J.C. The clinical importance of leucocyte and endothelial cell adhesion molecules in inflammation / J.C. Mason, D.O. Haskard // Vascular Medicine Review. - 1994. - Vol.5. - P.249-275.
247. McGhee, J.R. Regulation of IgA synthesis and immune response by T cells and interleukins / J.R. McGhee, J. Mestecky, C.O. Elson // J. Clin. Immunol. – 1989. – Vol. 9. – P. 175-199.
248. Messeklinger, W. Die Roller der lateralen Nasenwand in der Pathogenese, Diagnose und Therapie der rezidivierenden und chronischen Rhinosinusi-tis /W. Messeklinger // Laryngol. Rhinol. Otol. – 1987.– Vol.66. – N6. – P. 293–299.

249. Mestecky, J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions / J. Mestecky // J. Clin. Immunol. – 1987. – Vol. 7. – P. 265-276.
250. Mindel, A. Genital Herpes “The Forgotten Epidemic” / A. Mindel // The J. of International Herpes Management Forum. – 1999. – Vol. 2. – P.39-48.
251. Morgan, R.J. Clinical aspects of pelvic inflammatory disease / R.J. Morgan // Amer. Fam. Physican. – 1991. – Vol. 43. – P.1725-1732.
252. Mulligan, M. S. Role of endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in neutrophil-mediated lung injury in rats / M. S. Mulligan, J. Varani, M. K. Dame // J. Clin. Invest. - 1991. - Vol. 88. - P. 1396—1406.
253. Nagata, S. The Fas death factor / S. Nagata, P. Golstein // Science. – 1994. – Vol. 17. – P. 1449-1455.
254. Neutra, M.R. Current concepts in mucosal immunity. V. Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system / M.R. Neutra // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P.785-791.
255. New concepts in the diagnosis and treatment of genital endometriosis / Ed. by Metter Zancaster: Parphenon Publ. Group. Oxford, 1988. 68p.
256. Newton, E.R. Effects of prophylactic antibiotics on endometritis / E.R. Newton, P.A. Wallace // Obstet. Genecol. – 1998. – Vol. 92, № 2. – P. 262-268.
257. Pardi, R. Regulatory mechanisms in leukocyte adhesion / R. Pardi, L. Inverardi, J. Bender // Immunol. Today. - 1992. - Vol. 13. - P. 224—230.
258. Paul, W. Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine // Blood. - 1991. - Vol.77. - P. 1859—1865.
259. Persistent Chlamydia infection of the ovary / M. Toth, D. Patton L. Campbell // IY World Congr. Infect. Immunol. Dis. Obst. Gynec., Oct. 29 - Nov. 5. – Oxford, 1995. – P.143.

260. Pocidalo, J.J. Effects des antibiotiques sur les reponses immunologiguens / J.J. Pocidalo // Zeff. infec. microbial. clin. – 1992. – Vol. 7. – P.252-254.
261. Poll, T. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis / T. Poll, S.J.H. Deventer // Infectious Disease Clinics of North America. – 1999. – Vol. 13. – P. 413-422.
262. Pollach, M. Editorial response: blood exchange and plasmapheresis in sepsis and septic shock / M. Pollach // Clin. Infec. Dis. – 1992. – Vol. 15. – P.431-433.
263. Robbins, R. A. Modulation of neutrophil and mononuclear cell adherence to bronchial epithelial cells / R. A. Robbins, S. Koyama, J. R. Spurzem // Am J Respir. Cell Mol. Biol. - 1992. - Vol. 7. - P. 19-29.
264. Roitt, I.M. Essential Immunology. / I.M. Roitt –Oxford, 1997.– 458 p.
265. Savage, N. Cytokines: role in inflammation and therapeutic possibilities / N. Savage, P.H. Howrth // Lung & Respiraton. – 1994. – Vol. 11, N 2. – P. 9-11.
266. Scheinmann, P. Methods for assessment of airways inflammation: paediatrics / P. Scheinmann, S. Pedersen, J.O. Warner // Eur. Respir. J. – 1998. – Vol. 11. – P. 53-58.
267. Scicchitano, R. A common mucosal immune system revisited / R. Scicchitano, A. Stanisz, P.B. Ernst // Migration and Homing of Lymphoid Cells / Ed. A.J. Husband. – CRC Press, Boca Raton. – 1988. – Vol. 11. – P. 1-15.
268. Seyfarth, M. Zum Verhalten von sekretorischem Immunoglobulin A (S-IgA) im Nasensekret bei normalen und atopischen Verhältnissen / M. Seyfarth, J. Steps // Hno. Prax. – 1988. – Vol. 13. – N1. – P. 73-77.
269. Soper, D.E. Pelvic inflammatory disease / D.E. Soper // Infect. Dis. Clin. North. Amer. – 1994. – Vol. 8. – P.821-840.
270. Springer, T. A. Adhesion receptors of the immune system / T. A. Springer // Nature. – 1990. - Vol. 346. - P. 425—434.

271. Strieter, R.M. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation / R.M. Strieter, S.L. Kunkel, R.S. Bone // Crit. Care Med. – 1993. – Vol. 21. – P.447-463.
272. Strober, W., James S.P. The mucosal immune system /W. Strober., S.P.James //Basic and Clinical Immunology. Appelation and Lange. /Ed. By D.P. Stites, A.I. Ferr, T.G. Parslov. – 1994. – P. 541-551.
273. Sweet, R.L. Pelvic inflammatory Disease // Update in Obst. and Gynecol., 1994. – 26 p.
274. Takahashi, I. Fundamental studies related to plasma exchange / I. Takahashi, O. Otsubo, T. Horiuchi // Therapeutic plasmapheresis / Ed. T. Oda. – Sturrgart: Schattaner, 1989.- P.35-40.
275. Thomson, A.W. The Cytokine Handbook. / A.W. Thomson. - London: Academic Press, 1994. – 615 p.
276. Tilg, H. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators / H. Tilg, Ch. Dinarello, J. Mier // Immunol. Today. - 1997. – Vol. 18. - P. 428-432.
277. Tushinski, R.J. Biology of cytokines: The interleukines / R.J. Tushinski, J.J. Mule // Biologic Therapy of Cancer. – /Eds. V.T. De Vita. - Philadelphia: Lippincott Com. – 1995. – P. 87-94.
278. Van Eeden, S. The role of the neutrophil in inflammatory disease / S. Van Eeden, J.C. Hogg // Lung & Respiraton. – 1994. – Vol. 11, N 2. – P. 11-14.
279. Waage, A. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin-6, interleukin-1 and fatal outcome / A. Waage, P. Brandtzueg, A. Halstensen // J. Exp. Med. - 1989. – Vol. 160. - P. 333—339.
280. Washington, A.E. Preventing pelvic inflammatory disease / A.E. Washington, J. T. Wasserheit // Jama. – 1991. – N 26. – P.2571-2580.
281. Washington, E. Preventing and managing pelvic inflammatory disease:

- key questions, practices and evidence / E. Washington, A.O. Berg // J. Fam. Pract. – 1996. – Vol. 43. – P.283-293.
282. Zeibovich, S.J. A macrophage- dependent factor than stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro / S.J. Zeibovich, R. Ross // Am. J. Pathol. – 1986. – Vol. 84, № 3. – P.501-513.
283. Zynn, W.A. Adjunctive therapy for septic shock: a review of experimental approaches / W.A. Zynn, J. Cohen // Clin. Infec. Dis. – 1995. – Vol. 20. – P.143-158.