005011489

На правах рукописи

Зиганшина
Татьяна Александровна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РОНКОЛЕЙКИН И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НИЖНЕГО ОТДЕЛА РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКОПЛАЗМАМИ

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология
14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

1 0 ФЕВ 2012

Челябинск – 2012

Работа выполнена в НИИ иммунологии и на кафедре дерматовенерологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научные руководители:
Член-корреспондент РАМН
Заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук, профессор **Долгушин Илья Ильич**

доктор медицинских наук, профессор **Ковалёв Юрий Николаевич**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор **Сашенков Сергей Львович**
доктор медицинских наук **Евстигнеева Наталья Петровна**

Ведущая организация: Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Защита состоится «28» февраля 2012 года в 10^{00} часов на заседании диссертационного совета Д-208.117.03 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Автореферат разослан «26» января 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук Л.С. Латюшина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Исследования последнего десятилетия подтверждают тот факт, что в 15–40% случаев, именно генитальные микоплазмы являются причиной воспалительных заболеваний урогенитального тракта [Абидов А.М., 2003; Башмакова М.А., 2006; Герасимова Н.П., 2009; Юрьев С.Ю., 2009; Viscardi R.M., 2009], характер и исход которых во многом определяется состоянием факторов резистентности репродуктивной системы. Изучение клеточных и гуморальных факторов местного иммунитета у инфицированных женщин свидетельствует о выраженных нарушениях антимикробной защиты слизистых оболочек при урогенитальном микоплазмозе, что в свою очередь объясняет недостаточную эффективность антибактериальной терапии, длительные и неоднократные курсы которой приводят к локальным иммунным дисфункциям [Карамова А.Э., 2004; Гомберг М.А., 2009; Евстигнеева Н.П., 2009; Jensen J.S., 2004, 2006].

Поскольку основными клетками цервикального секрета, играющими важную роль в формировании противоинфекционной защиты и клетками, принимающими активное участие в защите от патогенна, являются лейкоциты [Долгушин И.И., 2001; 2008; Ковальчук Л.В., 2005; Кокряков В.Н, 2006; Fuches T.A., 2007], то несомненный интерес представляет разработка методов и анализ терапевтических мероприятий, способных повысить антимикробную защиту слизистой оболочки возникшую на фоне колонизации цервикального канала генитальными микоплазмами.

Такими методами могут быть: цитокиновая терапия, физиотерапевтические воздействия, либо их совместное применение [Балабанов Д.М., 2006; Башмакова М.А., 2006; Бенькович А.С., 2009]. Ранее проведённые экспериментальные и клинические исследования доказали участие физиотерапевтических факторов в процессах активации клеточного и тканевого метаболизма, ведущих к усилению иммунологической реактивности на системном и локальном уровнях [Телешева Л.Ф., 2000; Гизингер О.А., 2010]. Однако иммунологическая эффективность таких терапевтических мероприятий на сегодняшний день находится в стадии изучения [Акопян Б.В., 2005]. Малоисследованными остаются внутриклеточный механизм биостимулирующего действия ультразвука низкой частоты, вопросы биологических изменений в тканях живого организма после его применения, окончательно не изучено влияние ультразвуковой кавитации на факторы врожденного иммунитета [Архандеев А.В., 2000].

Доказанная активность Ронколейкина® в отношении вирусов герпеса, хламидий и микоплазм с учётом спектра его биологической активности [Бекмуратов А.Я., 2003]. [Бурцев О.А., 2008; Герасимова Н.М., 2009] делает возможным его применение в комплексе терапевтических мероприятий при лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта, вызванных M. genitalium. Тем более, что ранее проведёнными исследованиями доказано, что Ронколейкин®, восстанавливая синтез эндогенного rIL-2 активированными CD4+ и CD8+ клетками, приводит к регуляции иммунных механизмов, стимулирует реализацию иммунного ответа, включает синтез IFN, исклю-

чая передозировку, не обладая при этом антигенностью [Василенко А.М., 2000; Герасимова Н.П., 2009].

Вышеперечисленные возможности цитокинотерапии и низкочастотной кавитации делают актуальным изучение клинико-иммунологической эффективности их совместного применения, в комплексных схемах лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, что и определило цель исследования.

Цель работы

Изучение локального воздействие ультразвуковой кавитации и рекомбинантного IL-2 (Ронколейкин®) на факторы местной противоинфекционной защиты и оценка клинико-иммунологической эффективности данного вида терапии в комплексном лечении женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, ассоциированными с генитальными микоплазмами.

Задачи исследования

1. Выявить клинические особенности течения воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта, ассоциированных с генитальными микоплазмами.

2. Исследовать иммунологическую эффективность локального применения препарата Ронколейкин® и ультразвуковой кавитационной терапии на клеточный состав, функции нейтрофилов, динамику гуморальных факторов цервикального секрета женщин с генитальной микоплазменной инфекцией.

3. Провести сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности терапии генитального микоплазмоза и скорости эрадикации возбудителя при различных видах лечебных воздействий.

Научная новизна

Впервые изучены клинические особенности воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта, ассоциированных с генитальными микоплазмами. Установлено, что у больных с данной патологией чаще выявляются признаки цервицита с эктопией шейки матки.

Впервые изучено состояние клеточных и гуморальных факторов цервикального секрета у женщин с генитальным микоплазмозом, выявлены количественные и функциональные изменения клеточных и гуморальных факторов врожденного и адаптивного иммунитета в цервикальном секрете.

Впервые проведена клиническая и иммунологическая оценка эффективности ультразвуковых кавитационных воздействий в комплексном лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта, вызванных M. genitalium. Продемонстрировано положительное действие ультразвука низкой интенсивности на динамику показателей местного иммунитета, преимущественно на фагоцитарное звено, содержание провоспалительных цитокинов, пептидных продуктов нейтрофилов в цервикальном секрете.

Впервые изучена клиническая и этиологическая эффективность комплексного действия ультразвука низкой частоты и рекомбинантного rIL-2 (Ронколейкин®). Установлено, что комплексная терапия с использованием ультразвука и rIL-2 в большем проценте случаев обеспечивает клиническое и этиоло-

гическое выздоровление.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выполненное исследование позволит создать более четкое представление о возможности коррекции дисфункций факторов местной противоинфекционной защиты у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, ассоциированных с генитальными микоплазмами, с помощью локальных ультразвуковых кавитационных воздействий низкой частоты и цитокинотерапии rIL-2. Данные, свидетельствующие о снижении в цервикальном секрете антимикробных пептидов, цитокинов и функций нейтрофилов у женщин с микоплазменной инфекцией, диктуют необходимость проведения иммунологического обследования и использования в комплексной терапии методов, нормализующих выявленные нарушения. Показано, что применение ультраозвученных цитокинсодержащих растворов повышает клинико-иммунологическую эффективность лечения.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в работе ГБУЗ Областного клинического кожно-венерологического диспансера г. Челябинска; Государственного учреждения здравоохранения «Курганский областной кожно-венерологический диспансер», в педагогическом процессе на кафедре дерматовенерологии, микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Апробация работы

Главные положения диссертации и результаты исследования обсуждены на заседаниях общества дерматовенерологов Челябинской области (Челябинск, 2008, 2009, 2010, 2011), IX конференции иммунологов Урала (Челябинск, 2011), IV Всероссийском конгрессе дерматовенерологов и косметологов (Санкт-Петербург 2011), межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Современные проблемы дерматовенеро-логии. Качество и доступность специализированной медицинской помощи» (Екатеринбург, 2011), научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Челябинской области «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (2011), материалах IV междисциплинарной научно-практической конференции «Современные методы диагностики, лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путём» (Казань, 2011), научно-практической конференции дерматологов Центрального федерального округа РФ «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии» (Москва, 2011).

Публикации

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из которых 11 входят в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 175 страницах текста содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы, практически рекомендации, список литературы. Указатель литературы включает 121 отечественных и 92 иностранных источников. Иллюстрации представлены 29 таблицами, 1 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для осуществления поставленной цели в НИИ иммунологии, на кафедре дерматовенерологии, на базе ГБУЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» (ГБУЗ "ЧОККВД") г. Челябинска, за период с 2006 по 2011 г. было проведено клинико-иммунологическое открытое краткосрочное, проспективное, простое, рандомизированное исследование локального влияния ультразвуковой кавитации и препарата Ронколейкин на состояние факторов местного иммунитета репродуктивного тракта у 260 женщин в возрасте от 17 до 35 лет. Пациентки, участвовавшие в исследовании, дали письменное добровольное информированное согласие в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации от 1964 года, дополненной в 1975 г., 1983 г., 1989г., 2000 г., 2002 г., с основами законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ». Протокол исследования и текст информированного согласия одобрены этическим комитетом ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (выписка из протокола заседания этического комитета № 23 от 2006 г.).

Диагноз был выставлен врачом-дерматовенерологом ГБУЗ "ЧОККВД" на основании клинико-лабораторных методов исследования. При обследовании мочеполовых органов оценивалось: состояние слизистой оболочки и кожи преддверия влагалища, наружного отверстия уретры, перианальной области, пахово-бедренных и межъягодичных складок; обращалось внимание на наличие свободных выделений, их цвет, характер, а также оценивалось состояние слизистой оболочки влагалища. По показаниям проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза. При постановке диагноза были учтены требования, изложенные в "Методических материалах по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи". Протоколы ведения больных МЗ РФ, ГУ ЦНИКВИ МЗ РФ (2001), МКБ-10. Согласно МКБ-10 диагноз урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, кодировался следующим образом: N72.0 Воспалительная болезнь шейки матки и А63.8 Другие уточнённые заболевания, передающиеся преимущественно половым путем.

Критерии включения в исследование: предоставление письменного информированного согласия и наличие возможности выполнять назначенные

процедуры и контрольные исследования; наличие, M. genitalium в соскобах с уретры, цервикального канала, выявленного методом ПЦР; возраст 17–35 лет; отсутствие соматических заболеваний, требующих назначения антибактериальных препаратов или средств с иммуномодулирующим действием; отсутствие местной или системной терапии антибактериальными или иммуномодулирующими препаратами в течение предшествующего месяца.

Диагностика урогенитальных микоплазм проводилась согласно медицинской технологии ФС № 2010/007 «Показания и тактика терапии пациентов с урогенитальной микоплазменной инфекцией в зависимости от генетической вариабельности генитальных микоплазм», рекомендованной ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии».

В зависимости от комплекса применяемых терапевтических мероприятий 210 женщин с инфекцией, вызванной M. genitalium были разделены на группы. Контрольная (1 группа) состояла из 50 практически здоровых женщин без ИППП (средний возраст 26,0±1,11 лет), отобранных при проведении профилактических осмотров, не имевшими в анамнезе декомпенсированных системных заболеваний. Группу 2 «Базис» составили 50 женщин, с моноинфицированием урогенитального тракта M. genitalium (средний возраст 25,11±1,52 года), которым проводилась только этиотропная терапия, включающая джозамицин 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Группа 3 «Базис+Ронколейкин®» состояла из 45 женщин с моноинфицированием урогенитального тракта M. genitalium (средний возраст 26,31±1,99 года), которым проводилось базисное лечение и терапия влагалища и шейки матки раствором rIL-2 (препарата Ронколейкин®) по 500 тыс. ЕД, разведенного в 5,0 мл физиологического раствора и введенного на гинекологическом тампоне на 2 часа ежедневно №10. Группа 4 «Базис+ультразвуковые орошения, изотоническим раствором NaCl генерируемые аппаратом «Кавитар», без применения препарата Ронколейкин®» (далее «Базис+УЗ») представлена 60 пациентками с моноинфицированием урогенитального тракта M. genitalium (средний возраст 26,50±1,41 года), пролеченных этиотропными препаратами с использованием орошений влагалища и шейки матки ультраозвученным физиологическим раствором в течение 10 минут ежедневно № 10. Группа 5 «Базис+ультразвуковые орошения раствором препарата Ронколейкин® (далее «Базис+комплекс УЗ/Ронколейкин®»), генерируемые аппара-том «Кавитар» состояла из 55 женщин с моноинфицированием урогенитального тракта M. genitalium, средний возраст 23,41±1,23, которые наряду с базисной терапией получали местное орошение влагалища и шейки матки ультраозвученным раствором rIL-2 (препарата Ронколейкин®) по 500 тыс. ЕД разведенного в 100,0 мл 0,9% физиологического раствора в течение 10 минут ежедневно № 10.

В качестве материала для исследования был выбран цервикальный секрет, забор которого для проведения иммунологических исследований осуществлялся до лечения и через 4 недели после его окончания. Контроль элиминации возбудителя проводился методом ПЦР с использованием тест-систем «АмпліСенс M.genilalium» производства ФГУН «Центральный научно-исследовате-

льский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва) через 4 недели и через 8 недель после его завершения.

Клинико-анамнестический анализ включал сбор жалоб и анамнестических данных больных: становления менструальной функции, особенностей детородной функции, перенесённых и сопутствующих заболеваний. Сбор анамнестических данных у 210, инфицированных женщин позволил проанализировать частоту и длительность перенесённых и имеющихся на момент лечения экстрагенитальных заболеваний (ОРЗ, ангины, хронического тонзиллита, гриппа) и сделать заключение о том, что у инфицированных генитальными микоплазмами женщин, частота встречаемости вышеперечисленных заболеваний достоверно выше, чем в группе контроля. Заболевания желудочно-кишечного тракта были представлены хроническим гастритом, дискинезией желчевыводящих путей, дисбактериозом кишечника в среднем у 15,20% инфицированных генитальными микоплазмами женщин. Изучение анамнестических данных показала значительную распространенность экстрагенитальной патологии у инфицированных генитальными микоплазмами женщин, что согласуется с данными исследований других авторов [Кисина В.И., 2007; Анкирская А.С., 2010; Cohen, C.R., 2002, 2005].

Оценка локального иммунного статуса включала подсчёт качественного и количественного состава лейкоцитов, абсолютное и относительное содержание жизнеспособных клеток в 1 л секрета [Долгушин И.И. с соавт., 2008]. При оценке функциональной активности нейтрофилов слизи, изучали их фагоцитарную и лизосомальную активность [Фрейдлин И.С., 1984], кислородзависимый метаболизм и функциональный резерв в НСТ-тесте [Маянский А.Н., Виксман М.Е., 1979]. Определение содержания цитокинов (IL-1α, IL-1β, RAIL-1, IL-8, TNF-α, IFN-γ), концентрацию Ig A, Ig M, Ig G, дефенсинов, белка BPI в цервикальном секрете проводилось с использованием соответствующих тест-систем для иммуноферментного анализа (ТОО «Цитокин», Санкт-Петербург; ООО «Вектор-Бест», Новосибирск; «Hycult biotechnology», Нидерланды).

Ультразвуковые низкочастотные орошения ультраозвученными растворами были выполнены при помощи аппарата «Кавитар». Регистрационное удостоверение №ФСР 2010/09177 от 9 ноября 2010 года; Сертификат соответствия № РОСС. АЮ45.В00467 выданный органом по сертификации ОСПУ АНО «Южно-уральский инженерный центр». Сеансы ультразвуковой терапии проводились в амбулаторных условиях, в специально оборудованном кабинете согласно «Санитарным нормам и правилам устройства и эксплуатации электроустановок потребителей» № 5804-91. При работе с аппаратом использовали рекомендации и параметры воздействия, изложенные в «Национальном руководстве по физиотерапии» (Москва, 2009).

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0» с вычислением средней арифметической и её стандартной ошибки. О достоверности различий средних величин судили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистические процедуры, используемые для анализа качественных признаков, включали построение таблиц сопряженности с вычислением

одностороннего точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$ [Гланц С., 1999; Бабич П.Н., 2003].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первой задачей нашего исследования стало изучение клинических особенностей течения воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта, ассоциированных с генитальными микоплазмами. Основными жалобами больных с генитальной микоплазменной инфекцией нижнего отдела репродуктивного тракта до начала терапии были (табл.1): патологические выделения из половых путей, отмечаемые у 100% пациенток в группе «Базис», у 100% в группе «Базис+Ронколейкин®», у 91,66 % в группе «Базис+ ультразвуковые орошения раствором NaCl без препарата Ронколейкин®», у 94,54% в группе «Базис+ ультразвуковые орошения раствором препарата Ронколейкин®». Тянущие боли внизу живота у пациенток, инфицированных M. genitalium, были зарегистрированы в 22,0%, 26,0%, в 20%, 17,3% у больных, и не выявлены в контрольной группе. Зуд половых органов отмечался у 36% группе «Базис», 42,22% в группе «Базис+Ронколейкин®», 30% в группе «Базис+ ультразвуковые орошения раствором NaCl», 32,72% у женщин из группы «Базис+орошения ультраозвученным раствором препарата Ронколейкин®». Учащенное и болезненное мочеиспускание, сопровождаемое резями, отмечали в среднем по группам инфицированных в среднем у 21,15%. Из всех обследованных женщин, инфицированных M. genitalium, 10,22 % не предъявляли никаких жалоб, что подтверждает данные исследователей о том, что эта инфекция может протекать бессимптомно [Башмакова М.А., 2006; Герасимова Н.М., 2009].

На этапе клинического обследования был оценён характер выделений у женщин с генитальной микоплазменной инфекцией нижнего отдела репродуктивного тракта (табл. 2). Чаще всего у пациенток, инфицированных M. genitalium, отмечались умеренные, при этом мутные (57,14), слизистые (50,84%) выделения из половых путей. Гнойный характер выделений был зарегистрирован в 14,86 %, в 4,31% отмечен кровянисто-сукровичный характер. В 10,24% выделения имели гомогенный характер, в 30,74% были молочно-беловатые, в 24,50% имели желтоватый цвет. Запах выделений, усиливающийся перед менструацией отмечали в среднем 8,72% пациенток с генитальной микоплазменной инфекцией, у женщин контрольной группы жалобы на выделения с запахом отсутствовали.

Обследование гениталий женщин показало, что клиническая картина характеризовалась многоочаговостью. Наиболее частым клиническим проявлением урогенитального микоплазмоза у женщин репродуктивного возраста являются воспалительные заболевания мочеполовых органов, что доказывает этиологическую роль M. genitalium в их возникновении (табл. 3).

Таблица 1

Жалобы обследованных пациенток с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, обусловленных M. genitalium

Жалобы	Стат. показ.	Здоровые Группа №1 n =50	Женщины с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, обусловленные M. genitalium				
			Базис Группа № 2 n=50	Базис+ Ронколейкин® Группа № 3 n=45	Базис+УЗ Группа № 4 n=60	Базис+комплекс УЗ/Ронколейкин® Группа № 5 n=55	Среднее значение
Патологические выделения	n1	0,00	50	45	55	52	50,05
	%	0,00	100,00	100,00	91,66	94,54	96,55
	P		$p_{(1-2)}$=0,0001	$p_{(1-3)}$=0,001	$p_{(1-4)}$=0,001	$p_{(1-5)}$=0,001	
Тянущие боли внизу живота	n1	0,00	11	12	12	9	11
	%	0,00	22,0	26,0	20,0	17,30	21,32
	P		$p_{(1-2)}$=0,001	$p_{(1-3)}$=0,001	$p_{(1-4)}$=0,002	$p_{(1-5)}$=0,003	
Зуд половых органов	n1	1	18	19	18	18	18,25
	%	2,94	36,0	42,22	30,0	32,72	35,24
	P		$p_{(1-2)}$=0,016	$p_{(1-3)}$=0,001	$p_{(1-4)}$=0,034	$P_{(1-5)}$=0,0029	
Рези при мочеиспускании	n1	0,00	12	11	11	11	11,25
	%	0,00	24,00	24,44	18,33	20,00	21,19
	P		$p_{(1-2)}$=0,001	$p_{(1-3)}$=0,001	$p_{(1-4)}$=0,001	$p_{(1-5)}$=0,001	

Примечание: n1 – число больных, имеющих данный признак. % – процент встречаемости в данной группе p – достоверность отличий между группами ($p<0,05$).

Таблица 2

Характеристика выделений из половых путей пациенток с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, обусловленных M. genitalium

Жалобы	Стат. показ.	Здоровые Группа №1 n =50	Женщины с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, обусловленные M. genitalium				
			Базис Группа №2 n=50	Базис+ Ронколейкин® Группа №3 n=45	Базис+УЗ Группа №4 n=60	Базис+комплекс УЗ/Ронколейкин® Группа №5 n=55	Среднее значение
Слизистые	n1	0,00	29	26	22	24	26,25
	%	0,00	58,00	57,78	36,67	50,91	50,84
	P		$p_{(1-2)}$=0,001	$p_{(1-3)}$=0,001	$p_{(1-4)}$=0,001	$p_{(1-5)}$=0,001	
Гнойные	n1	0,00	8	7	8	8	7,75
	%	0,00	16,00	15,56	13,33	14,55	14,86
	P		$p_{(1-2)}$=0,017	$p_{(1-3)}$=0,001	$p_{(1-4)}$=0,018	$p_{(1-5)}$=0,001	
Кровянисто-сукровичные	n1	0,00	2	2	2	3	2,25
	%	0,00	4,00	4,44	3,33	5,45	4,31
	P		$p_{(1-2)}$=0,001	$p_{(1-3)}$=0,001	$p_{(1-4)}$=0,001	$p_{(1-5)}$=0,001	
Мутные	n1	0,00	28	30	33	28	29,75
	%	0,00	56,0	66,67	55	50,91	57,14
	P		$p_{(1-2)}$=0,001	$p_{(1-3)}$=0,001	$p_{(1-4)}$=0,001	$p_{(1-5)}$=0,001	

Примечание: n1- число больных, имеющих данный признак. % - процент встречаемости в данной группе p – достоверность отличий между группами ($p<0,05$).

Таблица 3

Клинические проявления воспалительных заболеваний нижнего отдела урогенитального тракта, обусловленных M. genitalium

Клиниче-ские Проявления	Стат. показ.	Здоровые Группа №1 n =50	Женщины с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, обусловленные M. genitalium				
			Базис Группа №2 n=50	Базис+ Ронколейкин® Группа №3 n=45	Базис+УЗ Группа №4 n=60	Базис+ комплекс УЗ/Ронколейкин® Группа №5 n=55	Среднее значение
Кольпит	n1	0,00	39	40	41	39	40,00
	%	0,00	78,00	88,89	70,00	70,91	76,95
	p		p(1-2)=0,0001	p(1-3)=0,0019	p(1-4)=0,003	p(1-4)=0,0018	
Уретрит	n1	0,00	38	36	33	35	35,50
	%	0,00	76,00	80,00	55,00	63,64	68,66
	p		p(1-2)=0,0001	p(1-3)=0,0021	p(1-4)=0,00055	p(1-4)=0,0018	
Цервицит	n1	0,00	45	41	54	49	46
	%	0,00	90,00	91,00	90,50	91,00	90,32
	p		p(1-2)=0,0041	p(1-3)=0,0019	p(1-4)=0,0013	p(1-4)=0,0028	

Примечание: n1– число больных, имеющих данный признак. % – процент встречаемости в данной группе, p – достоверность отличий между группами ($p<0,05$).

Анализ клинических проявлений показал, наличие у пациенток с генитальной микоплазменной инфекцией уретрита. У женщин с генитальным микоплазмозом была отмечена гиперемия, отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры; слизисто-гнойные, слизистые, сукровичные выделения из уретры, зуд и жжение, при массаже уретры выделялось небольшое количество отделяемого в виде слизистой капли. При выдавливании или в утренние часы обнаруживалось наличие слизистых нитей в моче, при этом губки уретры, как правило, были без изменений.

Достоверно чаще у пациенток всех групп сравнения с колонизацией мочеполовой системы генитальными микоплазмами был выявлен цервицит (90,32% в среднем по группам). Нами было отмечено, что явления кольпита также сопутствуют генитальной микоплазменной инфекции у 78,0%, 89,0%, в 70,0%, 91,0% больных, и не выявлены у женщин контрольной группы. Слизистая оболочка влагалища инфицированных генитальными микоплазмами женщин была, как правило, умеренно гиперемирована с застойно-синюшным оттенком, в заднем своде определялось умеренное количество мутноватых выделений выделения из половых путей, по характеру слизистых или слизисто-гнойных, иногда беловатых.

Учитывая, что воспалительный процесс, этиологическим агентом которого является M. genitalium, достоверно чаще локализован в шейке матки – месте наибольшей иммунологической активности репродуктивного тракта [Долгушина В.Ф., 1998; Телешева Л.Ф., 2000] мы посчитали необходимым исследовать состояние местной противоинфекционной защиты цервикального канала, проведя для этого исследования клеточных и гуморальных факторов при различных схемах лечения, в том числе с использованием ультразвуковой, цитокинотерапии, базисной схемы и, в соответствии с поставленными задачами, изучить возможность устранения выявленных дисфункций с помощью препарата Ронколейкин® и физиотерапевтических факторов.

Клеточный состав цервикального секрета представлен, в основном, нейтрофильными гранулоцитами. Учитывая преобладание нейтрофилов, в цервикальной слизи инфицированных, нами была подробна изучена функциональная активность данных клеток и динамика показателей, характеризующих состояние факторов врождённого иммунитета при различных видах терапии (табл. 4).

До начала лечения у женщин с урогенитальным микоплазмозом выявлена дисфункция клеточных факторов местной противоинфекционной защиты выраженная в увеличении количества лейкоцитов в цервикальном секрете, повышении % жизнеспособных нейтрофилов, усилении лизосомальной активности, кислородозависимого метаболизма, снижении функционального резерва нейтрофилов, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов слизи. Полученные данные полностью согласуются с результатами, приведенными в работах ряда исследователей [Долгушина В.Ф., 1998; Телешева Л.Ф., 2000; Андреева Ю.С., 2005; Гизингер О.А., 2010; Atkinson, Y.H., 2008], свидетельствующих о дисфункции клеточных факторов местной противоинфекционной защиты при воспалении гениталий различной этиологии.

Таблица 4

Сравнительный анализ влияния различных видов терапии на клеточные факторы цервикального секрета женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, ассоциированными с M. genitalium (M ± m)

Показатели	Здоровые n=50	Базис Группа №2 n=50		Базис+ Ронколейкин® Группа №3 n=45		Базис+УЗ Группа №4 n=60		Базис+комплекс УЗ/Ронколейкин® Группа №5 n=55	
		До	После	До	После	До	После	До	После
	Группа 1	Группа 2а	Группа 2б	Группа 3а	Группа 3б	Группа 4а	Группа 4б	Группа 5а	Группа5б
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Общее количество нейтрофилов, 10^9/л	6,47±0,40	11,82±0,52 p(1-2а)=0,001	8,99±0,24 p(2а-б)=0,001	10,1±0,37 p(1-а)=0,001 p(3а-б)=0,002	6,78±0,30 p(3а-б)=0,011 p(2б-3б)=0,02	11,91± 0,59 p(1-4а)=0,001	7,88±0,3 p(4а-б)=0,001 p(2б-б)=0,031 p(1-4б)=0,001	10,11±0,37 p(15а)=0,001 p(2б5а)=0,01	6,51±0,39 p(5б4б)=0,01 p(2б5б)=0,01 p(5а5б)=0,01
Количество жизнеспособных нейтрофилов, 10^9/л	3,47±0,28	7,99 ± 0,22 p(1-2а)=0,001	4,72±0,25 p(2а-б)=0,001	71,88±1,30 p(1-3а)=0,021 p(3а-б)=0,001	61,06±2,60 p(3б-б)=0,005 p(2б-б)=0,001	7,61±0,50 p(1-а)=0,001	3,97±0,1 p(4а4б)=0,001 p(2б-б)=0,001 p(1-4б)=0,001	7,38 ± 0,30 p(15а)=0,001 p(2б5а)=0,01	3,59±0,19 p(5б4б)=0,03 p(2б5б)=0,02 p(5а5б)=0,01
Количество жизнеспособных нейтрофилов, %	59,21±2,79	64,31± 1,51 p(1-2а)=0,001	62,11±2,4 p(2а-б)=0,001	4,98±1,39 p(1-3а)=0,001 p(3а-б)=0,002	3,97±0,10 p(3а-б)=0,021 p(2б-б)=0,001	63,52 ±1,70 p(1-4а)=0,001	60,1±2,6	64,42±1,40 p(15а)=0,15 p(2б5а)=0,01	59,31±2,37 p(5б4б)=0,01 p(2б5б)=0,02 p(5а5б)=0,01
Лизосомальная активность нейтрофилов, %	18,24±1,39	67,05± 1,79 p(1-2а)=0,001	30,6±1,12 p(2а-б)=0,001	66,20±2,90 p(1-3а)=0,001 p(2б-а)=0,001	19,5±1,40 p(3а-б)=0,001 p(2б-б)=0,001	66,10± 2,39 p(1-4а)=0,001	30,54±1,40 p(4а4б)=0,001 p(2б-б)=0,001 p(1-4б)=0,001	65,97±2,90 p(15а)=0,001 p(2б5а)=0,01	18,44±1,44 p(3б4б)=0,03 p(2б5б)=0,01 p(5а5б)=0,01

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
НСТ-тест спонтанный, %	28,72±1,4	49,33 ± 2,01 p(1-2а)=0,001	36,70±1,33 p(2а-2б)=0,021 p(1-2б)=0,001	51,50±1,11 p(1-3а)=0,001 p(2б-3а)=0,001	37,10±0,10 p(1-3б)=0,001 p(3а-3б) =0,001	49,70± 2,03 p(14а)=0,001	32,04±0,10 p(4а-4б)=0,0011 p(2б-4б)=0,001 p(1-4б)=0,001	51,50 ± 1,11 p(1-5а)=0,001 p(2б5а)=0,041	29,70±1,40 p(5б-б)=0,011 p(2б-б)=0,001 p(5а-б)=0,009
НСТ-тест спонтанный, у.е.	0,33±0,02	0,75 ± 0,04 p(1-2а)=0,001	0,37±0,02 p(2а-)=0,021 p(1-б)=0,001	0,72±0,22 p(1-а)=0,001 p(2б-3а) =0,001	0,69±0,15 p(1-б)=0,001 p(3а-3б) =0,001	0,77 ± 0,04 p(14а)=0,001	0,29±0,05 p(4а4б)=0,0011 p(2б-4б)=0,001 p(1-4б)=0,004	0,71 ± 0,03 p(1-5а)=0,001 p(2б5а)=0,026	0,35±0,02 p(5б-б)=0,001 p(2б-б)=0,012 p(5а-б)=0,001
НСТ-тест активированный,%	52,50±1,0	62,8 ± 2,02 p(1-2а)=0,001	54,20±1,90 p(2а-2б)=0,022 p(1-2б)=0,001	60,52±1,07 p(2б-3а)=0,001	58,10±1,20 p(1-3б)=0,001 p(3а-3б) =0,001	63,80 ± 2,0 p(14а)=0,032	50,0±1,20 p(4а4б)=0,0011 p(2б-4б)=0,001 p(1-4б)=0,001	64,52 ± 1,07 p(1-5а)=0,001 p(2б5а)=0,023	53,52±1,90 p(5б-б)=0,017 p(2б-б)=0,001 p(5а-б)=0,001
НСТ-тест активированный, у.е.	0,69±0,03	1,07 ± 0,05 p(1-2а)=0,001	0,75±0,04 p(2а-2б)=0,001 p(1-2б)=0,001	1,12±0,05 p(1-3а)=0,001 p(2б-3а) =0,001	0,65±0,09 p(1-3б)=0,001 p(3а-3б)=0,001	1,09 ± 0,05 p(1-4а)=0,001	0,65±0,09 p(4а4б)=0,0011 p(2б-4б)=0,001 p(1-4б)=0,001	1,12 ± 0,05 p(1-5а)=0,001 p(2б5а)=0,001	0,71±0,03 p(5б-б)=0,001 p(2б-б)=0,001 p(5а-б)=0,001

Примечание: В таблице приведены достоверные различия между сравниваемыми группами, $p_{(1\text{-}2а,\text{-}3а)}$-достоверность по отношению к показателям до лечения; $p_{(2а\text{-}2б)}$ -достоверность между показателями до и после лечения в группе «Базис»; $p_{(3а\text{-}3б)}$ -достоверность между показателями до и после лечения в группе «Базис+Ронколейкин®»; $p_{(2б\text{-}3б)}$ -достоверность между показателями в группе «Базис» после лечения и «Базис+Ронколейкин®» после лечения, $p_{(4а\text{-}4б)}$ достоверность между показателями до и после лечения в группе «Базис+Ультразвук»; $p_{(2б\text{-}5б)}$ -достоверность между показателями в группе «Базис» после лечения и «Базис+УЗ/Ронколейкин®» после лечения$p_{(5а\text{-}5б)}$ -достоверность между показателями в группе «Базис+УЗ/Ронколейкин®» до лечения и «Базис+УЗ/Ронколейкин®» после лечения $p_{(4б\text{-}5б)}$ -достоверность между показателями в группе «Базис+УЗ» после лечения и «Базис+УЗ/Ронколейкин®» после лечения.

Отмечаемый нами дисбаланс клеточных факторов местной антимикробной защиты может служить основанием для включения в комплексную терапию генитальной микоплазменной инфекции орошения ультраозвученным раствором рекомбинантного IL-2, локального воздействия раствором препарата Ронколейкин или ультразвуковых орошений шейки матки физиологическим раствором на фоне базисной этиотропной терапии как возможного средства повышения местной неспецифической защиты при воспалительных заболеваниях урогенитального тракта, вызванных генитальными микоплазмами.

Анализ влияния различных вариантов терапевтических мероприятий у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, вызванных генитальными микоплазмами на функциональную и секреторную активность нейтрофильных гранулоцитов, показал, что кавитационная и цитокинотерапия позитивно влияет на иммунопатологические процессы в цервикальном канале женщин с M. genitalium, способствуя устранению дисбаланса в системе нейтрофильных гранулоцитов.

Сопоставление динамики изменения иммунологических факторов позволяет отметить, что после терапии с использованием как ультразвука, так и рекомбинантного IL-2, были зарегистрированы более значимые позитивные изменения факторов врождённого иммунитета (лизосомальная активность нейтрофилов, активность и интенсивность нейтрофилов по НСТ-тесту, фагоцитарная активность нейтрофилов), по сравнению показателями, полученными после применения только базисной и ультразвуковой кавитации с физиологическим раствором, и только с локальным применением раствора ронколейкина. Вполне возможно, что активируя функции фагоцитов в очаге воспаления комплексная ультрозвуковая и цитокинотерапия значительно повышая эффективность фагоцитоза, тем самым способствует элиминации возбудителя под действием этиотропной терапии.

У пациенток с генитальной микоплазменной инфекцией нижнего отдела репродуктивного тракта, пролеченных по базисной методике, отмечено нарастание локальных иммунологических расстройств к моменту проведения контрольного исследования.

Тем не менее, достоверные позитивные изменения свойств нейтрофилов шеечного секрета имели одинаковую направленность и заключались в усилении их функциональной и секреторной активности, что может косвенно свидетельствовать о сходных ответных клеточных реакциях, обеспечивающих адекватный ответ в пределах гомеостатического регулирования [Гизингер О.А., 2010].

Исследование содержания иммуноглобулинов в цервикальном секрете женщин с генитальным микоплазмозом показало повышение концентрации Ig A, при снижении содержания sIg A. Данные иммуноглобулины являются наиболее важными антителами внешней секреции, обеспечивающими защиту на уровне поверхностей слизистых, важнейшей функцией которых является предотвращение инициации воспаления на поверхности слизистых оболочек урогенитального тракта, где постоянно происходит взаимодействие антигенов и антител [Теплова С.Н., Алексеев Д.А., 2002], и дисбаланс их выработки, зарегистрированный нами, возможно, является одним из факторов, провоцирующих дисфункции антимикробной защиты слизистой оболочки цервикального канала (табл. 5).

Таблица 5.

Сравнительный анализ влияния различных видов терапии на содержание гуморальных факторов цервикального секрета женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, ассоциированными с M. genitalium, (M ± m)

Показатели	Здоровые n=50	Базис Группа №2 n=50		Базис+ Ронколейкин® Группа №3 n=45		Базис+УЗ Группа №4 n=60		Базис+комплекс УЗ/Ронколейкин® Группа №5 n=55	
		До	После	До	после	До	После	До	После
	Группа 1	Группа 2а	Группа 2б	Группа 3а	Группа 3б	Группа 4а	Группа 4б	Группа 5а	Группа5б
Ig A,г/л	0,67± 0,08	0,99 ± 0,20 p(1-2a)=0,001	0,89± 0,03 p(2a-2б)=0,001 p(1-2б)=0,001	0,27±0,11 p(1-3a)=0,001 p(2б-3a)=0,001	0,53±0,10 p(1-3б)=0,001 p(3a-3б)=0,001	1,81 ± 0,20 p(1-4a)=0,001	0,90 ± 0,06 p(2a-4б)=0,001 p(4a-4б)=0,001	2,07 ± 0,20 p(1-5a)=0,01 p(2б5a)=0,011	0,68± 0,10 p(5a-5б)=0,001 p(4б-5б)=0,001
slgA,г/л	0,98±011	0,51±0,12 p(1-2 a)=0,001	0,72±0.18 p(1-2б)=0,001 p(2a-2б)=0,001	0.60±0.08 p(1-3a)=0,001 p(2б-3a)=0,001	0.76±0.18 p(1-3б)=0,001 p(3a-3б)=0,001	0,60±0,08 p(1-4a)=0,001	0,76±0.18 p(1-4б)=0,001 p(4a-4б)=0,001	0,61±011 p(1-5a)=0,01 p(2б5a)=0,011	0,95±0,11 p(5a-5б)=0,001 p(4б-5б)=0,001
Ig G,г/л	3,28± 0,31	5,40 ± 0,78 p(1-2a)=0,001	3,70 ± 0,20 p(2a-2б)=0,001 p(1-2б)=0,001	5,99±0,28 p(1-3a)=0,001 p(2б-3a)=0,001	3,45±0,19 p(1-3б)=0,001 p(3a-3б)=0,001	5,85 ± 0,78 p(1-4a)=0,001	3,93 ± 0,11 p(2a-4б)=0,001	5,98 ± 0,78 p(1-5a)=0,001 p(2б-5a)=0,01	3,25 ± 0,12 p(5a-5б)=0,001 p(4б-5б)=0,001
IL-1α, пг/мл	3,41 ± 0,21	0,17 ± 0,03 p(1-2a)=0,001	2,61±0,22 p(2a-2б)=0,001 p(1-2б)=0,001	0,19±0,05 p(1-3a)=0,001 p(2б-3a)=0,001	3,11±0,16 p(3a-3)=0,001	0,16 ± 0,05 p(1-4a)=0,003	3,01±0,12 p(4a-4б)=0,001 p(2б-4б)=0,001	0,19 ± 0,05 p(1-5a)=0,001 p(2б-5a)=0,01	3,42± 0,21 p(5a-5б)=0,001 p(4б-5б)=0,001
IL-8, пг/мл	0,93 ± 0,11	11,38 ± 3,37 p(1-2a)=0,001	6,44±0,10 p(2a-2б)=0,001 p(1-2б)=0,001	11,22±0,70 p(1-3a)=0,001 p(2б-3a)=0,001	4,93±0,46 p(1-3б)=0,001 p(3a-3б)=0,001 p(2б-3б)=0,001	12,48 ± 3,37 p(1-4a)=0,001	4,23±0,96 p(4a-4б)=0,001 p(2б-4б)=0,001	12,72 ± 3,37 p(1-5a)=0,001 p(2б5a)=0,001	0,44 ± 0,15 p(5a-5б)=0,001 p(4б-5б)=0,001
TNF-α, пг/мл	19,22 ± 1,53	1,43 ± 0,41 p(1-2a)=0,001	11,12 ± 1,54 p(2a-2б)=0,001 p(1-2б)=0,001	1,54±0,37 p(1-3a)=0,001 p(2б-3a)=0,001	5,40±1,00 p(1-3б)=0,001 p(3a-3б)=0,001 p(2б-3б)=0,001	1,38 ± 0,51 p(1-4a)=0,001	12,20 ± 1,50 p(4a-4б)=0,001 p(2б-4б)=0,001	1,54 ± 0,37 p(1-5a)=0,001 p(2б5a)=0,001	18,40 ± 1,70 p(5a-5б)=0,001 p(4б-5б)=0,001

Примечание: аналогичные таблице 4

Исследование уровня иммуноглобулина G в цервикальном секрете показало, что при урогенитальной микоплазменной инфекции его концентрация в цервикальном секрете была повышена в 1,7 раза по сравнению с концентрацией Ig G в секрете здоровых женщин. Через месяц концентрация исследуемого иммуноглобулина нормализовалась только в группе, где в комплекс терапевтических мероприятий был включён ультраозвученного раствора препарата Ронколейкин®. При динамическом изучении нами не выявлено достоверных различий в концентрациях Ig M на протяжении всего периода наблюдений.

Изучение цитокинового профиля цервикального секрета и содержания пептидных продуктов нейтрофилов показало, что у здоровых цервикальная слизь характеризуется высоким уровнем провоспалительных цитокинов, которые выполняют функцию основных иммунорегуляторных медиаторов развития местной воспалительной реакции, острофазового и иммунного ответа организма. Возможными продуцентами цитокинов являются нейтрофилы цервикального секрета, лимфоциты и макрофаги слизистой оболочки, эпителиальные клетки шейки матки [Долгушина В.Ф., 1998; Телешева Л.Ф., 2000]. У женщин урогенитальным микоплазмозом выявлен дисбаланс цитокинов, проявляющийся в снижении содержания IL-1, TNF–α, IFN-γ, повышении IL-8.

Включение ультраозвученного раствора препарата Ронколейкин® в комплекс терапевтических мероприятий способствует скорейшей нормализации исследуемых межклеточных медиаторов. На момент проведения контрольного исследования в группе, где пациентки были пролечены с использованием только базовой методики, наблюдалась лишь тенденция к нормализации концентраций исследуемых цитокинов. Содержание IFN-γ, IL-1, TNF –α, в цервикальной слизи женщин, сниженное до начала терапевтических мероприятий, после лечения повысилось во всех сравниваемых группах. Степень нормализации IFN-γ, IL-1, TNF-α, оказалась более выраженной в группе «Базис+комплекс Ультразвук/Ронколейкин®», где мы наблюдали полное восстановление исследуемого показателя. Сопоставление динамики иммунологических факторов цервикального секрета, при действии различных видов терапии показывает однонаправленные позитивные изменения содержания Ig G, Ig A, sIg A, IFN-γ, IL-1, TNF-α, IL-8, дефенсинов, направленные на их нормализацию. Однако у пациенток, получавших терапию с использованием ультраозвученного раствора препарата Ронколейкин®, такие позитивные изменения были более выражены.

Эффективность проведённой терапии была оценена нами по показателям этиологического и клинического выздоровления женщин и нормализации их клинико-лабораторных показателей. Клиническим выздоровлением считалось стойкое исчезновение всех симптомов воспалительного процесса, ассоциированного с генитальными микоплазмами, эрадикация возбудителя и восстановление показателей локальных иммунных факторов.

Клиническая картина на момент завершения комплекса терапевтических мероприятий с применением низкочастотной ультразвуковой кавитации или комплекса, состоящего из воздействий ультрозвученным раствором препарата Ронколейкин сопровождается улучшением клинической симптоматики: разрешением цервицита, вагинита, уретрита, исчезновением патологических выде-

лений при скорейшей нормализации их характера, полному прекращению резей при мочеиспускании, явлений диспареунии. Оценка эффективности различных видов терапии генитальной микоплазменной инфекции нижнего отдела репродуктивного тракта, выполненная дважды: через 4 недели по завершению антибиотикотерапии и через 1 месяца после первого контроля, на основании контроля этиологической излеченности с помощью ПЦР показала, что включение в комплекс терапевтических мероприятий ультразвуковой кавитации и цитокинотерапии достоверно повышает этиологическую эффективность терапии воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта, вызванных генитальными микоплазмами.

ВЫВОДЫ

1. У женщин, с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, ассоциированными с M. genitalium, цервицит выявлен в 90,32%, кольпит в 76,95%, уретрит в 68,66% случаев. У 10,22% обследуемых женщин генитальная микоплазменная инфекция характеризовалась отсутствием жалоб и клинических проявлений.

2. Применение препарата Ронколейкин® с целью местной иммунокоррекции при лечении генитального микоплазмоза, оказывает нормализующее действие на клеточные факторы местной противоинфекционной защиты цервикального секрета. Это выражается в снижении общего числа нейтрофилов, лизосомальной активности, нормализации их спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности, функционального резерва нейтрофилов, повышении активности и интенсивности фагоцитоза этих клеток.

3. Включение ультразвуковых кавитационных воздействий в комплекс терапевтических мероприятий женщин с генитальной микоплазменной инфекцией нижнего отдела репродуктивного тракта способствует восстановлению функциональной активности нейтрофилов и гуморальных факторов шеечной слизи: уровня Ig A, Ig G, содержания провоспалительных цитокинов, дефенсинов.

4. Динамика факторов антимикробной защиты цервикального секрета женщин, инфицированных M. genitalium под влиянием, как ультразвуковой кавитации, так и препарата Ронколейкин® имеет однонаправленный характер, проявляющийся в восстановлении иммунологических показателей через 1 месяц после окончания лечения.

5. Включение низкочастотных ультразвуковых воздействий в комплексе с цитокинотерапией в схему лечения женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, вызванными генитальными микоплазмами способствует исчезновению большего числа клинических проявлений по сравнению с применением только ультразвуковой кавитации.

6. Эрадикация M.genitalium через 1 месяц после применения ультразвуковой кавитации и цитокинотерапии зарегистрирована у 98% пациенток с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, цитокинотерапии 92%, после использования только низкочастотного ультразвукового излучения – у 94%, у женщин, пролеченных базисной схеме – в 88%.

Используемая методика позволяет повысить эффективность этиотропной терапии генитального микоплазмоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При генитальной микоплазменной инфекции для оценки уровня антимикробной защиты репродуктивной системы рекомендуется проводить исследование иммунных факторов цервикального секрета.

2. Для коррекции иммунологических нарушений, у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, вызванными генитальными микоплазмами целесообразно применять локальные ультразвуковые кавитационные орошения в течение 10 минут №10 препаратом Ронколейкин® (рекомбинантный IL-2) с первого дня базисной терапии. Рабочая резонансная частота ультразвуковой энергии 29 кГц, амплитуда колебаний 525Гц. Для проведения кавитационной терапии препарат Ронколейкин® по 500 тыс. ЕД необходимо разводить в 100,00 мл 0,9% физиологического раствора.

3. Нормализация факторов местного иммунитета, выраженная в снижении общего числа нейтрофилов, лизосомальной активности, норма-лизации их спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности, функционального резерва нейтрофилов, повышении активности и интенсивности фагоцитоза этих клеток может служить одним из критериев эффективности проводимого лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гизингер, О.А. Оценка влияния препарата лавомакс на факторы мукозального иммунитета при хламидийно-микоплазменной инфекции у женщин репродуктивного возраста/ О.А.Гизингер, О.И.Летяева, О.Р.Зиганшин, Т.А. Зиганшина //Материалы юбилейной научной сессии кафедры акушерства и гинекологии ФПК ГОУ ВПО УрГМА Росздрава и ФГУ «НИИ ОММ» Минсоцразвития России «Успешная репродукция: путь от врача к пациенту»-.Екатеринбург.-2010,С.97-99.

2. Гизингер, О.А. Использование препарата лавомакс в комплексной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза/ О.А. Гизингер, О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин, Т.А. Зиганшина //Материалы юбилейной научной сессии кафедры акушерства и гинекологии ФПК ГОУ ВПО УрГМА Росздрава и ФГУ «НИИ ОММ» Минсоцразвития России «Успешная репродукция: путь от врача к пациенту».-Екатеринбург.-2010,С.33-34.

3. Гизингер, О.А. Анализ клинико-иммунологической эффективности ультра-звуковых воздействий низкой частоты в комплексной терапии урогенитального микоплазмоза/ О.А. Гизингер, О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин, Т.А.Зиганшина, И.В. Семенова// Материалы IV междисциплинарной научно-практической конференции «Современные методы диагностики, лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путём».-Казань.-2010.С.19-28.

4. Гизингер, О.А. Влияние индукторов эндогенных интерферонов на антимикробную резистентность при микоплазменной инфекции генитального тракта у женщин/ О.А. Гизингер, О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин, Т.А. Зиганшина, И.В. Семе-

нова// Материалы IV междисциплинарной научно-практической конференции «Современные методы диагностики, лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путём».-Казань.-2010.С. 42-50.

5. Гизингер, О.А. Иммунологические и микробиологические факторы антимикробной защиты репродуктивного тракта женщин с урогенитальным микоплазмозом под действием лазера низкой интенсивности с переменной генерацией импульса/ О.А. Гизингер, О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин, Т.А. Зиганшина, И.В. Семенова// Материалы IV междисциплинарной научно-практической конференции «Современные методы диагностики, лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путём».-Казань.-2010.С. 104-110.

6. Гизингер, О.А. Анализ клинико-иммунологической эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной терапии урогенитального хламидиоза/ О.А. Гизингер, И.И. Долгушин, О.Р. Зиганшин, Т.А. Зиганшина//Современные проблемы дерматологии, иммунологии и медицинской косметологии.-2011.-№2.- С.69-74.

7. Летяева, О.И. Клинико-микробиологическая эффективность иммунокоррегирующей терапии в комплексном лечении микоплазменной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста/ О.И. Летяева, О.А. Гизингер, О.Р.Зиганшин, Т.А.Зиганшина// Современные проблемы дерматологии, иммунологии и медицинской косметологии.-2011.-№1.- С.70-73.

8. Сёменова, И.В. Клинико-иммунологическая оценка эффективности локального применения ультразвука низкой интенсивности в комплексной терапии ХРВВК/ И.В. Семёнова, О.Р. Зиганшин, Т.А. Зиганшина, О.А. Казакова, Ю.А. Семёнов//Вестник уральской медицинской академической науки.-№2/2,(35).-С.64-65.

9. Зиганшина, Т.А.Функциональная активность нейтрофилов цервикального секрета у женщин с микоплазменной инфекцией при действии ультразвука низкой частоты/ Т.А. Зиганшина, О.Р. Зиганшин, И.В. Семёнова, О.А. Казакова, Ю.А. Семёнов//Вестник уральской медицинской академической науки.-№1/2,(35).-С.140-141.

10. Зиганшин, О.Р. Динамика изменений факторов локального иммунитета репродуктивного тракта под воздействием препарата Сафоцид у женщин с гонококковыми цервицитами/ О.Р. Зиганшин, О.И. Летяева, О.А. Гизингер, Т.А. Зиганшина, И.Б. Чередник//Материалы 2-го континентального конгресса дерматологов международного дерматологического общества.-СП-б.-2011.-С.229-230.

11. Зиганшина, Т.А. Клинико-иммунологическая эффективность локальных ультразвуковых воздействий низкой частоты и линимента циклоферона в комплексной терапии урогенитального микоплазмоза/Т.А. Зиганшина, О.А. Гизингер, О.И. Летяева, И.В.Семёнова, О.Р.Зиганшин// Материалы 2-го континентального конгресса дерматологов международного дерматологического общества.-СП-б.-2011.-С.231-232.

12. Летяева, О.И. Влияние комплексного препарата Сафоцид на состояние микробиоценоза генитального тракта у женщин/О.И. Летяева, О.А. Гизингер, Т.А. Зиганшина, О.Р. Зиганшин// Материалы 2-го континентального конгресса дерматологов международного дерматологического общества.-СП-б.-2011.-С.280-281..

13. Чередник, И.Б.иммуномодулирующая терапия в лечении рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста/ И.Б. Чередник, О.И. Летяева, О.А. Гизингер, Т.А. Зиганшина, О.Р. Зиганшин, И.В. Семёнова// Материалы 2-го континентального конгресса дерматологов международного дерматологического общества.-СП-б.-2011.-С.376-377.

14. Летяева, О.И. Возможность иммунокоррекции воспалительных заболеваний урогенитального тракта ассоциированных с микоплазмами у женщин репродуктивного возраста/ О.И. Летяева, О.А. Гизингер, Т.А. Зиганшина, О.Р. Зиганшин, И.В. Семёнова//Вестник дерматологии и венерологии.-№2.-2011.-С20-26.

15. Семёнова, И.В. Использование ультразвуковой кавитации в комплексной терапии хронического рецидивирующего кандидоза/ И.В. Семёнова, Т.А. Зиганшина, О.Р. Зиганшин, Ю.А. Семёнов, Т.Г. Макаридина//Материалы научно-практической конференции дерматологов центрального федерального округа РФ «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии».-Москва.-С. 40-42.

16. Летяева, О.И., Изменение функциональной активности нейтрофилов и динамики содержания дефенсинов у женщин с микоплазменной инфекцией при действии лазера низкой интенсивности /О.И. Летяева, О.А. Гизингер, И.И. Долгушин., Т.А. Зиганшина, О.Р. Зиганшин//Иммунология.-№3.-2011-150-154.

17. Гизингер, О.А. Роль физиотерапевтических факторов в коррекции дисфункций факторов противонфекционной защиты организма/ О.А. Гизингер, О.И. Летяева, Т.А. Зиганшина, И.В. Семёнова// Вести. новых мед. технологий. – 2011. – Т. 18, № 4. – С. 8-12.

18. Семёнова, И.В. Локальное применение ультразвука низкой интенсивности для коррекции дисфункций факторов местного иммунитета у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом/И.В. Семёнова, О.Р. Зиганшин, Т.А. Зиганшина, О.А. Гизингер, Ю.А. Семёнов //Аллергология и иммунология .-2011.Т.12., №3.-С.286-287.

19. Долгушин, И.И. Состояние факторов антимикробной защиты репродуктивного тракта женщин с хламидийной инфекцией до и после терапии с использованием локальных магнитолазерных воздействий/ О.А. Гизингер, О.И. Летяева, Т.А. Зиганшина//Вестник восстановительной медицины.-№5(45). 2011.С.-50-55.

20. Семёнова, И.В. Иммунологическая эффективность локального применения ультразвука низкой интенсивности в комплексной терапии хронического вульвовагинального кандидоза/ И.В. Семёнова, О.А. Гизингер, О.Р. Зиганшин, Т.А. Зиганшина, Ю.А. Семёнов// Вестник уральской медицинской академической науки.-№4/1,(38).2011-С.151-152.

21. Гизингер, О.А. Анализ влияния ультразвуковых воздействий низкой интенсивности на факторы антимикробной резистентности при сочетанной кандидозно-микоплазменной инфекции генитального тракта/ О.А. Гизингер, И.В. Семёнова, О.И. Летяева, Т.А. Зиганшина, О.Р. Зиганшин, Ю.А. Семёнов//Известия высших учебных заведений (Уральский регион).-№4.2011-С136-143.

На правах рукописи

Зиганшина
Татьяна Александровна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РОНКОЛЕЙКИН И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НИЖНЕГО ОТДЕЛА РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКОПЛАЗМАМИ

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология
14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск – 2012

Подписано в печать 25.01.2012 г. Отпечатано в типографии ПРИНТМЕД 26.01.2012 г. Формат 60×84 $^{1}/_{16}$. Гарнитура Times New Roman Cyr. Бумага офсетная. Печать на ризографе. Объем 1 усл. п.л. Тираж 100 экз.