

О.В. Филиппова¹, И.И. Либина²

ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И ИХ КОРРЕКЦИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ЦИСТИТА

¹Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России,

²ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России

Резюме. Представлены результаты исследования, которые показывают, что дополнительное включение в традиционный лечебный комплекс обострения хронического бактериального цистита двух вариантов фармакологических модулирующих воздействий способствует выраженной коррекции патологии, выявленной на лабораторном уровне, что повышает клинический эффект лечения.

Ключевые слова: хронический цистит, иммунотерапия.

Актуальность. Проблема формирования рецидивирующего хронического цистита связана с гормональной дисфункцией климактерического периода, затяжными неспецифическими и специфическими инфекционными поражениями мочеполовой системы, индукцией сочетанной недостаточности системного и регионального иммунитета. В последние годы наблюдается прогрессивное увеличение частоты инфекционных заболеваний. В мочеполовой сфере, в принципе эта патология является маркером снижения коллективного иммунитета человечества в целом. В основе этой закономерности лежит накопление в популяции неполноценного потомства, пожилых лиц с соответствующими изменениями иммунологической реактивности, частой заболеваемостью, длительным лечением и т.д.; агрессивная внешняя среда, изменчивостью микроорганизмов, их высокая поливалентная резистентность к лекарственным препаратам, широкий спектр диагностических и лечебных воздействий (более 300 видов) иммуносупрессивный эффект традиционных лекарственных средств [1,2].

Актуальность разработки новых методов лечения больных с различными видами гнойных заболеваний мочеполовой сферы обусловлена высокой вероятностью генерализации хирургических инфекций, утратой трудоспособности на длительный срок, общим снижением качества жизни пациентов [3,4,5,6].

Открытие и широкое применение новейших антибактериальных средств не только не разрешило проблему, но напротив, обострило ее, поскольку привело к росту числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, появлению различного рода токсико-аллергических реакций, микстинфицирования, распространению госпитальных инфекций, обусловленных грамположительной, грамотрицательной, условно-патогенной, полирезистентной флорой. Сложившаяся идеология современного лечения инфекций путем воздействия в основном на микробный компонент патологического процесса нуждается в усовершенствовании за счет дополнительного назначения пациентам иммунокорректирующих лекарственных средств [7,8].

Сегодня лечение практически любых заболеваний в том числе и гнойно-воспалительных нельзя признать квалифицированным без использования иммуностимулирующих лекарственных средств [9,10].

Целью исследования было: повышение эффективности базового лечения обострения хронического бактериального цистита за счет дополнительного проведения дифференцированной фармакологической иммунотерапии.

В рамках заявленной цели были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Оценить состояние лабораторного статуса у пациентов с гнойно-воспалительным заболеванием с определением ключевых параметров иммунологических расстройств
2. Охарактеризовать клинико-лабораторную эффективность базового неиммуностимулирующего лечения заболевания и возможность его повышения за счет разнотипной фармакологической иммунотерапии.
3. Определить ранговым методом итоговый рейтинг клинико-лабораторной эффективности многовариантной комплексной иммунокоррекции гнойно-воспалительных заболеваний цистита.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилась группа из 30 здоровых женщин, однократных доноров и 60 пациенток, страдающих обострением бактериального цистита, разделенных на 3 равные подгруппы, по 20 человек в каждой, получающих, соответственно и базовое терапевтическое пособие или дополнительно к нему – модулятор высокомолекулярной ДНК – деринат, стимулирующий образование интерферона и системные, защитные реакции; кипферон – комплексный корректор, состоящий из виферона и трех видов, экранированных от разрушения иммунных глобулинов трех основных классов, а также сочетание обоих фармакологических воздействий.

Все больные до и после лечения подвергались стандартному клинико-лабораторному обследованию и оценкой традиционными методами трех звеньев иммунного статуса – клеточного, гуморального, неспецифического и нескольких про- и противовоспалительных цитокиновых показателей. В числе лабораторных параметров значились – клоны и субклоны лимфоцитов, сывороточные иммунные глобулины основных классов, циркулирующие иммунные комплексы, молекулы средней массы, про- и противовоспалительные цитокины, определенные на лазерном проточном цитофлуориметре, иммуноферментном анализаторе, характеризовался так же фагоцитоз. Использовались так же применялись так же рутинные клинические и лабораторные показатели [11,12].

Достоверность сделанных обобщений и выводов обеспечивалась адекватной математической обработкой полученных клинико-лабораторных данных: рандомизацией больных в группах по избранным показателям,

репрезентативностью их количества, выравниванием цифровых рядов с помощью поправки Йетса, выбором статистических критериев - Стьюдента или Вилкоксона - Манна - Уитни в зависимости от нормальности распределения показателей, интегральной оценкой лабораторных расстройств и эффективности комплексного лечения больных [13,14].

Соблюдалась строгая стандартизация методов, сроков проведения клинико-лабораторного мониторинга больных, их базового лечения, регламентация введения лекарственных препаратов, трактовки полученных данных.

Для определения типовых изменений клинико-лабораторного статуса у пациентов в остром периоде данного заболевания провели мониторинг суммарной группы больных при поступлении в стационар и сравнили полученные данные с нормативными параметрами здоровых лиц из группы сравнения. Учету подлежали статистически достоверные отличия средних значений параметров от заданного уровня, что характеризовало количественные критерии динамики показателей.

Полученные результаты и их обсуждение. Как следует из полученных данных, у пациентов в остром периоде заболевания наблюдаются достоверные отличия от уровня нормы средних значений 17 показателей из 30 изученных. При этом вариации рутинных гематологических параметров – лейкоцитов, лимфоцитов, незрелых и зрелых гранулоцитов, эозинофилов и моноцитов оказались несущественными, что, как бы свидетельствует отсутствие реакции этих параметров на хроническое воспаление.

Кроме изменений рутинных лабораторных, была показана существенная вариация 18 иммунологических тестов со стимулирующим и супрессирующим векторами. В результате установлены отличия от нормативного уровня - лейкоцитов, Т-клеток, Т-цитотоксических клеток, Т-регуляторов, цито токсичных НК-клеток, носителей маркера апостола, IA и G, циркулирующих иммунных комплексов, молекул средней массы, фагоцитарного показателя спонтанного и активированного тестов, интерлейкина 4, фактора некроза опухолей альфа. При этом Т-зависимые параметры оказались подавленными на 80%, вариации киллерных и цитокиновых тестов варьировали разнонаправленно - на 65-68%, В - активированными на 80%, фагоцитарные т сниженными - на 60%.

В качественном плане у пациентов с обострением с хронического бактериального цистита регистрировалась лимфопения, прямая и опосредованная супрессия клеточных, активация гуморальных защитных реакций, включая накопление факторов индуцирующих аутоагрессивные и токсические реакции, дисбаланс поглотительной и метаболической способности фагоцитов, про- и противовоспалительных цитокинов, накопление цитотоксических и Т-зависимых киллеров, носителей маркеров апоптоза.

С помощью коэффициента корреляции с модульной величиной более 0,6 были определены связяющие ключевых слагаемых ФРИС с другим лабораторными параметрами.

Так, иммунные глобулины класса G были положительно ассоциированы с тяжелыми иммунными белками класса M и отрицательной - T-регуляторами. Величина активированного теста с нитросиним тетразолием образовала позитивную связь с концентрацией молекул средней массы и негативную - с НСТ спонтанным. Образование провоспалительного цитокина - фактора некроза опухолей альфа, как выяснилось находилось под положительным контролем T-супрессоров и отрицательным - противовоспалительным интерлейкином 4 и T-хелперов. Общее число сильных связей 7 было значительно меньшим, чем у тех же иммунологических параметров, но у здоровых лиц (10), см. рис 5. В их числеставились -ТВ-клетки, их регуляторная субпопуляция, иммунные глобулины класса M, ЦИК, тесты, характеризующие поглотительную и метаболическую способность фагоцитов, интерлейкин4, общие недифференцированные лимфоциты.

Итоги определения мобильного эффекта базового неиммуотропного лечения по динамике средних величин параметров от исходного уровня свидетельствуют, что из 24 изученных показателей лишь 3 (иммунные глобулины класса A, провоспалительные интерлейкины 6 и 8) достоверно увеличились от фоновых значений. В результате по 19 лабораторным тестам (лимфоцитам, зрелым гранулоцитам, T-хелперам, T-цитотоксическим супрессорам, T-активным, T-регулирующим клеткам, цитотоксическим натуральным киллерам, носителям маркера апоптоза, иммунным глобулинам основных трех классов, циркулирующим иммунным комплексам, молекулам средней массы, фагоцитарному показателю, спонтанному НСТ-тесту, интерлейкинам 4, 6, 8, фактору некроза опухолей альфа отмечались математически значимые отличия от нормативного уровня здоровых лиц. Напомним, что таких показателей в до лечения было несколько меньше - 17. Налицо некое отягощение изменений слагаемых иммуно-лабораторного статуса в процессе традиционного лечения.

Таким образом установлено, полное отсутствие мобильного действия базового лечения на гематологические, T-зависимые и фагоцитарные показатели, минимальное влияние на гуморальные параметры, среднее - на киллерные клетки и цитокины. При этом нормализующий эффект лечения, был ориентирован на 30-40% на гематологических, киллерных, фагоцитарных тестов, на 80-100% - на T-B- зависимые реакции и цитокины. В качественном плане по итогам динамики средних значений у больных с данным заболеванием из контрольной группы при выписке из стационара регистрируется воспаление, сенсбилизация, накопление цитотоксических естественных киллеров, супрессия T-, активация B-, дисбаланс фагоцитоза и цитокинового звена иммунитета.

Под влиянием комбинации базового лечения обострения бактериального цистита с дополнительным введением дерината произошло достоверное изменение 7 показателей из 30 изученных - T-лимфоцитов, T-хелперов, регулирующих НК-клеток, активированного НСТ-теста с стимулирующим и - ЦИК, МСМ, ФНО - с

супрессирующим вектором. Сопоставление величин иммуно-лабораторных параметров у пациентов после проведенного лечения с нормативными выявило достоверные отличия по 8 тестам: лимфоцитам, Т-клеткам регуляторам (снижение); Т-цитотоксическим лимфоцитам, НК-клеткам с регулируемыми функциями, обладателям кластера дифференцировки CD 95+, иммунным глобулинам классов М и G, спонтанному тесту с нитросиним тетразолием (повышение). В результате от исходного уровня у пациентов динамики гематологических показателей не было совсем, Т-зависимые реакции, киллерные клетки, фагоциты оказались увеличенными на 22- 41 %, гуморальное звено и цитокины - уменьшенными на 22-31%. В результате гематологические и цитокиновые показатели не отличались от нормативных, Т-звено иммунитета было подавлено на 40%, В-, фагоцитарное звено и киллеры - активированными на 20-70%.

Установлено, что комплексное иммуномодулирующее воздействие с кипфероном на больных с обострением хронического бактериального цистита обусловило достоверное изменение от исходного уровня 9 лабораторных показателей из 30 изученных: двух Т-зависимых, одного -киллерного, двух -гуморальных, одного -фагоцитарного, одного цитокинового, а также клеток - носителей кластера дифференцировки CD95+. В результате нормализующий эффект данного варианта лечения гнойно-воспалительного заболевания оказался следующим: 24 параметра не отличались от их значений у здоровых лиц, 6 -недифференцированные лимфоциты, Т-активные клетки, естественные киллеры с регулируемыми функциями, В-лимфоциты, периферические фагоциты с дифференцировочным антигеном CD11b были стимулированными. В числе активированных параметров значились недифференцированные лимфоциты, незрелые и зрелые гранулоциты, Т-хелперы, Т-активные лимфоциты, натуральные киллеры регуляторы, молекулы средней массы - маркеры токсических состояний, противовоспалительный цитокин интерлейкин 4.

Уменьшенным было: содержание Т-цитотоксических лимфоцитов, НК-регуляторных и цитотоксических клеток, носителей CD95+, тяжелых иммунных глобулинов класса М первичного антительного ответа, молекул средней массы. Обращает на себя внимание феномен дифференцированной (стимулирующей, супрессирующей) динамики от уровня нормы у разных больных с обострением хронического бактериального цистита количества естественных киллеров с регулируемыми свойствами (у 32 и 21% пациентов) и МСМ (у 32 и 30% больных), что, по-видимому, свидетельствует о различном патогенезе данного заболевания или неучтенных вторичных патологических процессах.

В качественном плане показана стимуляция двух гематологических показателей (лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов), двух клеточных (Т-лимфоцитов, Т-активных клеток), одного киллерного (НКк), одного цитокина - интерлейкина 4, что сочеталось с супрессией двух гуморальных параметров (иммунных глобулинов класса М, циркулирующих иммунных комплексов – свидетелей аутоагрессивных реакций).

При этом цитокиновые тесты у больных нормализовались полностью, гематологические - в 85%, Т-зависимые, киллерные, фагоцитарные - примерно в 80%, гуморальные - в 70%. Иначе говоря, позитивный эффект воздействия генферона на лабораторный статус больных с обострением ХБЦ оказался весьма высоким.

При сравнении эффективности воздействий установлен наивысший мобильный эффект от исходного уровня при анализе динамики средних значений параметров и вариаций отдельных звеньев иммунитета у больных с данным заболеванием был достигнут при использовании фармакологического препарата дерината, далее кипферона, одного неиммунотропного лечения.

В целом следует признать, что дополнительное включение в традиционный лечебный комплекс обострения хронического бактериального цистита двух вариантов фармакологических модулирующих воздействий способствует выраженной коррекции патологии, выявленной на лабораторном уровне, способствует таким образом повышению клинического эффекта лечения и снижению риска рецидивирования заболевания у больных в будущем.

Выводы

1. При обострении хронического бактериального цистита у пациентов обнаружено подавление Т-, стимуляция В- и киллерного звеньев иммунитета, дисбаланс поглотительной, метаболической функции фагоцитов, про- и противовоспалительных цитокинов.

2. Традиционное лечение заболевания реализует у больных невыраженный мобильный эффект и не обуславливает существенной нормализации лабораторных параметров.

3. Дополнительное назначение лицам, страдающим ХБЦ дерината или кипферона способствовало преимущественному дифференцированному устранению иммунологических расстройств.

Практические рекомендации.

Включение в базовое лечение больных с обострением хронического бактериального цистита способствует коррекции иммуно-лабораторных расстройств.

Детальный анализ состава, рассчитанных формул мишеней иммунокоррекции (ФМИ) различных модулирующих воздействий позволил определить конкретные лабораторные показания для выбора их вариантов.

1. Дефицит Т-лимфоцитов, угнетение резервного кислородного метаболизма нейтрофилов и накопление в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов является основанием для назначения больным с обострением хронического бактериального цистита дерината.

2. Недостаточность образования противовоспалительного интерлейкина 4, лимфопения на фоне накопления Т-супрессоров успешно корригируется включением в базовый лечебный комплекс модулятора кипферона.

Литература

1. Хаитов Р.М, Иммунология: учебник /Р.М.Хаитов, Г.А.Игнатъева, И.Г.Сидорович. – М., Медицина, - 2000.
2. Иммунология: учебное пособие для врачей/ А.М. Земсков, В.А. Земскова, В.И. Попов, А.В. Караулов, А.И. Конопля. Учебное пособие для врачей. – Воронеж: Научная книга, 2013. – 594 с.
3. Авдеев А.И. Озонотерапия в комплексном хирургическом лечении больных острым пиелонефритом. /автореф, дис. ...канд. мед.наук. Воронеж. –2005.
4. Бабурина Е.В. Нарушения иммунологического статуса и их коррекция глутоксимом у больных с острым и обострением хронического сальпингоофоритов./Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Курск. – 2008.
5. Бутырина Е.А. Иммуно-клиническая эффективность использования суперлимфа, дерината и их комбинаций в комплексном лечении воспалительных заболеваний женской половой сферы / Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Курск, 2005.
6. Из опыта профилактики заболеваний и укрепления иммунной системы организма// Андронов А.В., Ким Т.Д.Н., Попов В.И., Хруленко В.Н. –Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. Т. 12. № 3. – С. 771-776.
7. Нараева Н.Ю. Клинико-лабораторное применение ридостина и ликопида в комплексном лечении обострения хронического пиелонефрита./Автореф. дис. ... канд.мед.наук.Курск.– 2008.
8. Принципы диагностики и лечения иммунологической недостаточности./ А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.И. Золоедов, Н.П. Мамчик, П.Е. Чесноков, В.И. Попов, М. А. Земсков, В.А. Земскова. – Воронеж: Истоки, 2014. – 180 с.
9. Киселева А.В. Клинико-лабораторное обоснование использования суперлимфа, ридостина, их комбинаций в лечении хронического среднего отита./Автореф. дис. ...канд.мед.наук. Курск. – 2006.
10. Иммунодепрессия – парадоксальный вариант естественного развития иммунного ответа на инфекционные антигены?/ Ушаков И.Б., Парфенов А.Н., Попов В.И./Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. Т. 12. № 1. – С. 230-232.
11. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология /под редакцией академика РАМН А.А.Воробьева. М., МИА. – 2008.
12. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: пособие для врачей – лаборантов /Б.В.Пинегин. -М.,2001.
13. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер.с англ. М.:Практика.1998.-459 с.
14. Глас Дж. Статистические методы в психологии и педагогике: Пер. с англ. М.: Рогресс.-1976.-496 с.

Abstract.

O.V. Filippova, I.I. Libina

EVALUATION OF IMMUNOLOGICAL DISORDERS AND THEIR CORRECTION IN EXACERBATIONS OF CHRONIC BACTERIAL CYSTITIS

First Moscow state medical University named after I. M. Sechenov

Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko

This paper presents the results of studies that show that the additional inclusion of traditional medical complex exacerbation of chronic bacterial cystitis two options pharmacological modulation effects contributes to severe pathology correction, identified at the laboratory level, which increases the clinical effect of the treatment.

Keywords: chroniccystitis, immunotherapy.

Сведения об авторах: Ольга Всеволодовна Филиппова – д.м.н., профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Ирина Ивановна Либина – к.б.н., старший преподаватель кафедры общей гигиены ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.