

Б 017
29 APR 1997

На правах рукописи

Герасимова Нина Михайловна

Состояние универсальных защитных и регуляторных систем организма женщин, больных урогенитальным хламидиозом, и роль их нарушений в патогенезе постхламидийных осложнений

14.00.16-патологическая физиология

А в т о р е ф е р а т

**диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук**

Москва - 1997

Работа выполнена в Уральской государственной медицинской академии
Министерства здравоохранения и медицинской промышленности
Российской Федерации.

Научные консультанты:

Член-корр. РАЕН докт. мед. наук, профессор **Г.А.Дроздова**
Докт.мед. наук, профессор **Л.К.Глазкова**

Официальные оппоненты:

Докт. мед. наук, профессор **Е.А.Демуров**
Докт. биол. наук, профессор **Г.А.Дмитриев**
Докт. мед. наук, профессор **А.А.Подколзин**

Ведущее учреждение: Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Защита диссертации состоится « 23 » апреля 1997г.
на заседании диссертационного совета (Д 053.22.01) в Российском
университете дружбы народов, по адресу: г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 8, корпус медицинского факультета

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского
университета дружбы народов, Москва, ул.Миклухо-Маклая, 6.

Автореферат разослан « 21 » марта 19 97г.

Ученый секретарь диссертационного совета

профессор

Г.А.Дроздова

1. Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Урогенитальный хламидиоз - одно из наиболее распространенных заболеваний, передающихся половым путем. По данным ВОЗ, в 1995 году в мире зарегистрировано 89 млн. новых случаев; в Европейском регионе, охватывающем 830 млн. жителей, ежегодно отмечается около 10 млн., в США - 4 млн. больных хламидийной инфекцией в год. По экстраполированным данным, частота урогенитального хламидиоза в бывшем СССР ежегодно превышала 1,5 млн. случаев [А. Шаткин, 1990], а в России составляет 1 млн. новых случаев ежегодно [А. Shatkin, 1992].

Причинами такого динамического распространения этой инфекции являются субъективно бессимптомное или малосимптомное клиническое течение, сложность и нетрадиционность диагностики, проблемность лечения, отсутствие эффективных мер профилактики. Несмотря на бессимптомную или малосимптомную клинику, инфекция вызывает тяжелые последствия. Развиваются постинфекционные (реактивные) артриты, включая синдром Рейтера, увеличивается частота внематочной беременности, наблюдаются хронические абдоминальные боли, невынашивание беременности, патология новорожденных. Особое значение имеют хламидийный сальпингит и воспаление тазовой брюшины, приводящие к трубному и перитонеальному бесплодию.

Кроме прямых проблем здоровья, хламидийная инфекция также является причиной экономических затрат, обусловленных бесплодием, лечением, медицинским обслуживанием.

Доказано, что индивидуумы с генитальной хламидийной инфекцией более чувствительны к вирусу иммунодефицита человека, а штаммы ВИЧ-инфекции, выделенные от таких больных, более вирулентны.

В настоящее время в мировой практике разработаны достаточно чувствительные и специфичные методы лабораторной диагностики хламидиоза, определены клинические критерии постановки диагноза, проведены обширные эпидемиологические

исследования, предлагаются все новые методы и средства лечения, тем не менее, заболеваемость продолжает расти, а уровень рождаемости неуклонно снижается. Становится очевидным, что проблема хламидиозов имеет не только медицинское значение, но также негативные социально-демографические и экономические последствия.

В соответствии с требованиями эпидемиологической ситуации и рекомендациями Европейской группы ВОЗ, основными задачами по предупреждению хламидийной инфекции являются: интеграция действий специалистов - дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, педиатров, бактериологов, биологов, иммунологов; разработка федеральной программы по предупреждению инфекций, передаваемых половым путем, включая хламидиоз; научный поиск во всех аспектах исследований хламидийной инфекции, особенно направленных на предупреждение развития постхламидийных осложнений [М. Доливо, 1990; В.С. Полканов, 1994].

Эпидемиологические, фундаментальные, диагностические, клинические аспекты генитальной хламидийной инфекции отражены в исследованиях отечественных и зарубежных ученых [А.А.Шаткин и И.И. Мавров, 1983; Н.М. Овчинников и соавт., 1987; Л.К. Глазкова, 1992; А.Л. Машкиллейсон, М.А. Гомберг, 1994; Л.К. Глазкова и соавт., 1994; Ю.К. Скрипкин и соавт., 1995; J.Schachter, G.R. Dawson, 1978; J.D. Oriel et al., 1986; P.A. Mardh et al., 1989; J. Schachter, 1992; G.L. Ridgway, 1992; J.D. Oriel, 1994].

Однако, до настоящего времени остаются не ясными особенности взаимодействия микро- и макроорганизма при развитии хламидийной инфекции, в том числе, в сочетании с другими возбудителями болезней, передаваемых половым путем; не полностью раскрыты механизмы формирования бесплодия, обусловленного генитальной хламидийной инфекцией; не разработаны параклинические критерии развития постхламидийных осложнений; нуждается в научном обосновании этиопатогенетическая терапия сочетанных генитальных инфекций.

Исходя из вышеизложенного, были определены цель и задачи представленных исследований.

Цель: Дать характеристику состояния важнейших защитных и регуляторных систем организма женщин при хламидийной инфекции для концептуального обоснования рациональной патогенетической терапии и предупреждения постхламидийных осложнений.

Задачи:

- Изучить неспецифические факторы защиты организма женщин (фагоцитарные реакции, бактериальную флору половых путей) при урогенитальной хламидийной инфекции;

- Оценить иммунный статус и его динамику у больных урогенитальным хламидиозом женщин при моно- и микстинфекции, а также при сочетании с нарушением репродуктивной функции;

- Определить в крови и отделяемом половых органов состояние процессов перекисного окисления липидов, жирнокислотный спектр мембранных фосфолипидов и антиоксидантный статус женщин при сочетании хламидийной инфекции с другими болезнями, передаваемыми половым путем (кандидоз, уреаплазмоз, гарднереллез, гонорея, трихомониаз);

- Изучить содержание цикло- и липооксигеназных продуктов перекисного окисления арахидоновой кислоты (тромбоксаны, простаглицин, лейкотриены) в плазме крови больных урогенитальным хламидиозом женщин;

- Дать характеристику состояния гормональной и эндогенной обратной регуляции при хламидиозе у женщин;

- Выяснить роль сорбционных и пролиферативно-активных свойств среднемолекулярных пептидов плазмы в патогенезе трубного и гормонального бесплодия женщин с хламидийной инфекцией;

- Разработать методику приготовления влагалищных смывов для исследования содержания продуктов перекисного

окисления липидов и общей антиокислительной активности отделяемого половых органов у больных и здоровых женщин;

• Определить лабораторные критерии развития постхламидийных осложнений.

Научная новизна исследования заключается в установлении особенностей патогенетического взаимодействия возбудителя хламидиоза и организма больных женщин, что послужило основанием для разработки более эффективных методов лечения и восстановления репродуктивной функции.

Комплексными лабораторными исследованиями у больных урогенитальным хламидиозом установлены нарушения в универсальных защитных и регуляторных системах организма (фагоцитарной, иммунной, бактериальной флоры половых путей, гормональной, эндогенной опиятной). Выявлено преобладание иммунопатологических процессов над иммунопротективными при формировании бесплодия при хламидиозе.

Биохимическими исследованиями у больных урогенитальным хламидиозом женщин установлены разнонаправленные изменения процессов свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантного статуса, которые выражались снижением активности антирадикальных и антиперекисных ферментов (супероксиддисмутазы, пероксидазы, каталазы), а также начальных продуктов перекисного окисления мембранных липидов (диеновых конъюгатов, гидроперекисей, малонового диальдегида), но возрастанием содержания в плазме крови продуктов липо- и циклооксигеназного путей перекисления арахидоновой кислоты (лейкотриенов, тромбоксана, простаглицлина). Указанные изменения могли произойти в результате конформационной перестройки биомембран клеток.

Уточнены молекулярные механизмы повреждения мембран, заключающиеся в снижении процентного содержания легкоокисляющихся фракций жирных кислот мембранных липидов и накоплении трудноокисляющихся, что свидетельствовало о структурной жесткости биомембран, их

ригидности и иммобильности, и обуславливало высокую восприимчивость к внутриклеточным инфекциям.

Степень выявленных нарушений коррелировала с тяжестью течения хламидийной инфекции. Доказана роль перечисленных изменений в формировании бесплодия, что послужило обоснованием разработки параклинических критериев развития постхламидийных осложнений.

Практическое значение работы: разработаны клинико-биохимические и иммунологические критерии тяжести и прогнозирования течения урогенитального хламидиоза, патогенетически послужившие обоснованием новых методов и средств лечения и профилактики осложнений с использованием трансфузий ультрафиолетом облученной аутокрови, низкочастотного ультразвукового воздействия, низкоэнергетического электромагнитного поля на очаги поражения; средств, потенцирующих действие антибиотиков на уровне биомембран; антиоксидантов.

Определен и внедрен в практику наиболее информативный малозатратный комплекс иммунологических и биохимических исследований у больных женщин, на основании которых строится прогноз развития постхламидийных осложнений и способности к восстановлению репродуктивной функции. Результаты исследования внедрены в научную, учебную и лечебную деятельность кафедры кожных и венерических болезней Уральской государственной медицинской академии, Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, кожно-венерологические и акушерско-гинекологические учреждения г.Екатеринбурга, Свердловской и Челябинской областей. Они используются в учебном процессе на кафедрах кожных и венерических болезней 38 Мед. ВУЗов России и СНГ. Результаты научных исследований легли в основу двух методических рекомендаций для практического здравоохранения, руководства для врачей, двух методических пособий для слушателей ФУВа.

Апробация материалов исследования: основные материалы диссертации были представлены на Всесоюзной конференции АН СССР "Биоантиоксидант" (Черноголовка, 1986); Всесоюзной конференции АМН СССР "Ультрафиолетовое облучение крови в медицине" (Владивосток, 1987); VI Всероссийском съезде дермато-венерологов (Челябинск, 1989); республиканской научно-практической конференции дермато-венерологов и акушеров-гинекологов "Актуальные вопросы бесплодного брака, обусловленного болезнями, передающимися половым путем" (Свердловск, 1989); Всесоюзном совещании по хламидиозу (Москва, 1991); IX Всесоюзном съезде дерматологов и венерологов (Алма-Ата, 1991); Втором совещании Европейского общества исследователей-хламидиологов (Стокгольм, 1992); научно-практических конференциях дермато-венерологов Урала, Сибири и Дальнего Востока ("Актуальные вопросы дерматологии и венерологии" - Свердловск, 1982, 1984, 1991, 1994, 1997); зональной научно-практической конференции "Репродуктивная функция в супружеской паре" (Екатеринбург, 1994); Всемирном конгрессе врачей-венерологов "СПИД и другие болезни, передающиеся половым путем" (Сингапур, 1995); заседании Свердловского филиала Всероссийского общества дермато-венерологов (Екатеринбург, 1995); VII Всероссийском съезде дермато-венерологов (Казань, 1996); на III Европейском конгрессе исследователей-хламидиологов (Вена, 1996).

По теме диссертации опубликовано 46 работ.

Объем и структура работы:

Диссертация изложена на 274 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, методической главы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 204 отечественных и 183 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 34 рисунками.

2. Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе задач были изучены клинико-лабораторные показатели 646 женщин. Из них 456 больных с воспалительными заболеваниями гениталий, посещавших консультативный кабинет по диагностике, лечению и профилактике инфекций, передаваемых половым путем при кафедре кожных и венерических болезней Уральской государственной медицинской академии; 90 женщин, больных гонорей и 60 - трихомониазом, лечившихся в стационаре Свердловского областного кожно-венерологического диспансера; 40 здоровых фертильных женщин, проходивших медицинский осмотр, как лица декретированных профессий на базе Екатеринбургского городского смотрового кабинета.

Среди обследованных в консультативном кабинете основной контингент составили лица с урогенитальной хламидийной инфекцией - 337 (73,9%), причем у 32,93% из них процесс был обусловлен моноинфекцией, у остальных (67,07%) - сочетанием с другими возбудителями. Наиболее часто (14,84%) с гарднереллами, а также с уреаплазмами и гарднереллами (13,65%). Клиническое своеобразие характеризовалось хроническим течением и субъективно-бессимптомной формой заболевания у большинства больных.

Почти половина женщин (49,0%) имели в анамнезе различные гинекологические заболевания, 44,7% отмечали перенесенные в прошлом болезни, передаваемые половым путем.

Основной контингент заболевших (76,08%) составили лица молодого возраста - до 35 лет, причем самой многочисленной группой были 20-25-летние женщины (32,8%). В период от 26 до 30 лет у 36,8% из них формировались различные нарушения репродуктивной функции, в том числе: у 21,9% - бесплодие, у 5,3% - привычное невынашивание беременности.

Клинико-лабораторные методы

2.1. Для обнаружения хламидий использовали метод прямой для иммунофлуоресценции с применением моноклональных антител

("Хламисет-антиген" фирмы Орион - Финляндия), для обнаружения антител к хламидиям - метод иммуноферментного анализа («Антитела ЕІА-хламисет», той же фирмы), реакции непрямой иммунофлуоресценции (тест-система «Хламифлюоскрин» совместного предприятия "Ниармедик", Россия), для идентификации хламидий по их ДНК использовали метод ДНК-зондовой гибридизации [Е. Ворошилина, 1995].

Для диагностики уреаплазмоза использовались жидкие и плотные питательные среды института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи АМН РФ. В клинических образцах уреаплазмы и микоплазмы определялись при помощи теста на уреазу в жидкой среде с последующим культивированием на плотной среде. Через 24 часа культура пересевалась для получения второй генерации и исключения влияния дополнительной флоры на окрашивание среды.

Диагностика герднереллеза осуществлялась нахождением "ключевых клеток" при исследовании нативного препарата или при окраске по Граму; применением пробы с КОН, согласно методическим рекомендациям "Урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, гарднереллез" (М., 1988).

Исследования на гонорею и трихомониаз проводили по методикам, разработанным в Центральном кожно-венерологическом институте (приказ МЗ СССР № 936 от 12.06.85).

Бактериологическое исследование цервикальной слизи и вагинального отделяемого проводили количественным методом [Т.С. Агеева, 1982] с использованием набора питательных сред, позволяющих выделить наиболее часто встречающиеся аэробные и некоторые анаэробные бактерии.

Диагностика кандидоза основывалась на данных анамнеза, клинического обследования и лабораторных результатах микроскопии нативных или окрашенных препаратов. Диагностическим критерием являлось обнаружение скоплений почкующихся клеток и нитей псевдомицелия. Для видовой идентификации выявленных грибов проводился посев на среду Сабуро. Все исследования по лабораторной диагностике болезней,

передаваемых половым путем, проводили согласно методическим материалам Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института Минздравмедпрома (М., 1995).

2.2. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали спектрофотометрическим методом у больных по содержанию в плазме крови и отделяемом половых органов диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов полиненасыщенных жирных кислот, ТБК-активных продуктов (малонового диальдегида) [А.А. Романова и соавт., 1977; И.Д. Стальная, 1977; В.А. Костюк и соавт., 1984; D. Armstrong, I. Buchanan, 1978]. Состояние антиокислительной системы оценивали по общей антиокислительной активности плазмы крови [Е.В. Спектор и соавт., 1984] и отделяемого половых органов по оригинальной методике. Влагалищные смывы готовили следующим образом: стерильной градуированной лабораторной пипеткой вводили во влагалище на глубину до 2/3 его длины 5 мл стерильного физиологического раствора и снова набирали его в пипетку, повторяя процедуру не менее 3 раз. Затем смыв тщательно гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера-Эльвегейма и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 15 мин. Полученную надосадочную жидкость, представляющую растворимую фракцию влагалищного отделяемого (концентрация белка составляла 10-14 мг/мл), использовали для биохимического исследования.

Активность антирадикальных (супероксиддисмутаза) и антиперекисных (каталаза, общая пероксидаза) ферментов оценивали по методу М.Д. Подилчака (1967), Г.Н. Попова и Л.А. Нейковской (1971), Е.Е. Дубининой и соавт. (1983).

Определяли концентрацию общих липидов плазмы крови, для относительного пересчета продуктов перекисаации на 1 грамм липидов.

2.3. Спектр жирных кислот фосфолипидов мембран эритроцитов и общих липидов сыворотки крови изучен методом газожидкостной хроматографии. Экстракцию липидов проводили по методу E.G. Bligh, W.J. Dyer (1959), метилировали гидроокисью тетраметиламмония и йодистым метилом [В.С. Полканов и соавт.,

1987]. В хроматограф вводили 2 мкл раствора метиловых эфиров жирных кислот в четыреххлористом углероде. Использовали газовый хроматограф "Цвет-110" с плазменно-ионизационным детектором, со стеклянной колонкой 3,6 м, наполненной 5% DEGS на газохроме Q. Скорость газа-носителя азота 50 мл/мин, водорода 40 мл/мин, воздуха - 300 мл/мин. Температура колонки 180°C. Полученные хроматограммы метиловых эфиров жирных кислот обрабатывали по методу внутренней нормализации. Результаты содержания жирных кислот рассчитывали по площадям пиков и времени удерживания на колонке. Использовали графики, полученные непосредственно с хроматографа и на интеграторе "Hewlett Packard", рассчитанные по площадям пиков, в процентном отношении.

2.4. Определение концентрации в плазме крови метаболитов перекисного окисления арахидоновой кислоты и эндогенных опиоидных пептидов проводили радиоиммунологическим методом. Забор крови производили утром натощак из локтевой вены в предварительно охлажденные на льду силиконированные стеклянные пробирки с добавлением 0,5 М раствора ЭДТА в количестве 1% от объема цельной крови. Сразу после взятия крови пробирки центрифугировали при 760 g в течение 15 минут, отделяли плазму, быстро замораживали и хранили до исследования при температуре -20°C.

Количественную оценку содержания эйкозаноидов в плазме крови проводили с помощью наборов реагентов Amersham (Англия) для ЛТС₄, ЛТВ₄, комплекса лейкотриенов С₄, Д₄ и Е₄ (ЛТС₄ / Д₄ / Е₄); института изотопов (Венгрия), Seragen (США), NSN Research Producte Du Pont (США) для ТхВ₂, 6-к-ПГ F_{1α}. Перед радиоиммунологическим анализом пробы плазмы экстрагировали последовательно двумя объемами ацетона, четырьмя объемами петролейного эфира (40-60) и хлороформа [P.M. Simmon, 1983]. Для разделения ТхВ₂, 6-к-ПГ F_{1α} использовали колоночную хроматографию на кремниевой кислоте 100-200 меш [Bio Sil Red, США] по методу Auletts et al. (1974).

2.5. Для определения содержания в плазме крови эндогенных опиоидных пептидов (Мет-энкефалина, Лей-

энкефалина) использовали наборы Inestar (США). Исследование проводили в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Радиоактивность преципитатов и супернатантов измеряли на γ -сцинтилляционном счетчике Gamma (Венгрия) и β -жидкостносцинтилляционном счетчике "β-2" (СССР).

2.6. Для исследования влияния белков плазмы на пролиферативную активность фибробластов проводили препаративное выделение средномолекулярных пептидов из плазмы больных хламидиозом методом гельфильтрации с использованием молекулярного сита SEPHADEX G-75 Superfine [Т. Дэвени, Я. Герей, 1976].

Исследование действия выделенной фракции проводили на культуре прилипающих к пластику клеток (предшественников фибробластов), полученных из костного мозга интактных белых мышей [А.Я. Фриденштейн, Е.А. Лурья, 1980], оценивали синтетическую активность клеток в условиях кратковременной переживающей инкубационной культуры по включению в ДНК и клетки 2^{14}C -тимидина, а также в белок и клетки ^3H -лейцина, которые являются предшественниками соответствующих макромолекул. Радиоактивность определялась методом 2-канального счета, позволяющего различать изотопы трития и углерода по энергиям [Л.А. Остерман, 1983]. Нами изучено также влияние полученных из плазмы фракций белка на синтез ДНК в модельных условиях. В качестве модели была выбрана бесклеточная система синтеза ДНК (MULTIPRIME DNA Labling System, Amersham), в пределах которой возможно изучение непосредственного влияния данных веществ на ДНК-синтезирующий аппарат клетки, минуя внеядерные системы рецепции и регуляции.

2.7. Сорбционные свойства средномолекулярных белков плазмы исследовали по отношению к меченному по тритию синтетическому аналогу естественного тестостерона методом равновесного диализа [Т. Келети, 1990]. Определяли количество гормона, связывающегося с белками нативной плазмы, константу диссоциации комплекса тестостерон-белок и число сайтов связывания с белками плазмы.

2.8. У женщин стандартными радиоиммунологическими методами с помощью наборов RIA-KIT исследовано содержание в плазме крови фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ФСГ и ЛГ), кортизола, тестостерона, эстрадиола, прогестерона в динамике менструально-овариального цикла, согласно инструкциям прилагаемым к наборам.

2.9. Комплексное иммунологическое исследование проводили согласно методическим рекомендациям Р.В. Петрова, Ю.М. Лопухина, А.Н. Чередыева и др. (1984) и И.А. Константиновой (1986). Иммунный статус и его динамику оценивали по показателям Т-звена иммунитета (Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-супрессоры, соотношение Тх/Тс) и В-звена иммунитета (В - лимфоциты, сывороточные иммуноглобулины классов А, М, G). Определяли концентрацию циркулирующих иммунных комплексов, чувствительность лимфоцитов *in vitro* к иммуномодуляторам (Т-активину, тималину, декарису) [А.Н. Чередыев, Л.В. Ковальчук, 1988].

2.10. Оценку неспецифических факторов защиты организма осуществляли с помощью исследования фагоцитарной активности нейтрофилов, согласно методическим указаниям И.В. Петровой и соавт. и Всероссийского научно-методического и контрольного центра по лабораторным исследованиям при Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (Москва, 1987); спонтанного и стимулированного НСТ-теста по методу В. Park в модификации М.Е. Виксмана и А.Н. Маянского (1979); общей активности комплемента и лизоцима сыворотки крови [В.В. Меньшиков и соавт., 1987].

2.11. Статистическую обработку полученного материала проводили методом вариационной статистики. Вычисляли среднестатистическую (M), среднюю ошибку среднеарифметической (m), среднеквадратическое отклонение (σ), критерий Фишера (t).

Результаты считались достоверными при $P < 0,05$.

Математическую обработку проводили на персональном компьютере IBM PC AT 286 и 486, а также Pentium-100.

Все исследования проведены у больных до лечения и при первом контроле излеченности (через 1-1,5 мес.) после окончания комплексной этиопатогенетической терапии.

3. Результаты исследований

Поскольку со стороны макроорганизма определяющее значение в первичном взаимодействии с возбудителем имеет состояние нормальной микрофлоры половых путей, одной из задач исследования было изучение флоры влагалища до и после специфической терапии.

У женщин с генитальной хламидийной инфекцией наблюдался выраженный дисбактериоз влагалища, который подтверждался патологическим ростом условно-патогенной анаэробной флоры, угнетением лактобациллярной флоры и обнаружением маркеров бактериального вагиноза - гарднерелл и микоплазм у 47,5% больных. Проводимая антихламидийная терапия еще более усугубляла картину экологического бедствия в половых путях.

По нашему мнению, такой дисбактериоз является первым благоприятным условием для внедрения хламидий, т.к. они не встречают конкуренции со стороны резидентной флоры, обычно препятствующей заселению освоенных ею экологических ниш. Кроме того, изменение pH половых путей, десквамация эпителия влагалища, метаплазия цервикального эпителия, вызванные бактериальным вагинозом, изменяют чувствительность клеток цилиндрического эпителия и делают их легко уязвимыми для хламидийных элементарных тел.

Состояние факторов неспецифической защиты организма женщин, больных урогенитальным хламидиозом свидетельствовало о значительном угнетении защитных систем, вплоть до истощения резервных возможностей как фагоцитарного звена, так и системы комплемента и лизоцима (рис.1). Так, показатели фагоцитарной активности нейтрофилов при некотором количественном снижении этих клеток свидетельствовали об

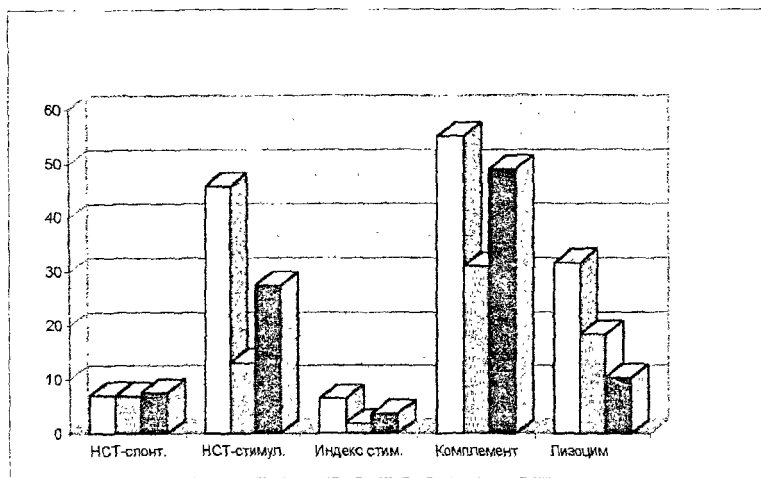


Рис. 1. Показатели НСТ-теста, общей активности комплемента и лизоцима
 1-й столбик - здоровые лица, 2-й столбик - больные хламидиозом до
 лечения, 3-й столбик - больные после лечения

удовлетворительной способности их поглощать чужеродные агенты (процент фагоцитоза достоверно не отличался от здоровых лиц), даже в больших количествах, чем у здоровых женщин (на 31,46%, $p > 0,05$), однако бактерицидная активность их была резко снижена (ИБН = $60,81 \pm 2,23$, а у здоровых $96,12 \pm 8,75\%$, $p < 0,01$). Эти особенности подтверждались и в НСТ-тесте, наиболее выражено в стимулированном орнитозным аллергеном: количество положительно реагирующих на НСТ нейтрофилов у больных было в 3,46 раза ниже ($p < 0,01$), т.е. адекватного "метаболического взрыва" с высвобождением продуктов одноэлектронного восстановления кислорода, восстанавливающих соли нитросинего тетразолия до диформаза у нейтрофилов больных не происходило, поэтому и не наблюдалось завершеного фагоцитоза. У больных урогенитальным хламидиозом женщины выявлено также резкое снижение общей активности комплемента на 43,8% ($p < 0,02$) и лизоцима на 42,0% ($p < 0,01$). Указанные нарушения в системе неспецифической защиты возможно служат благоприятным условием для персистенции возбудителя в

профессиональных фагоцитах, диссеминации инфекции, многоочаговости поражения.

Поскольку иммунная система занимает центральное место в механизмах защиты организма при инфекциях, мы посчитали оправданным провести анализ иммунного статуса у больных хламидиозом.

Иммунный статус больных женщин характеризовался умеренным В-лимфоцитозом (за счет общего лимфоцитоза), который сопровождался заметным увеличением концентрации IgM (на 51,4%, $p > 0,05$), при отсутствии активации IgA и IgG. Содержание в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на 30,47% превышало таковое у здоровых женщин ($p > 0,05$). Что касается Т-звена иммунитета, то у больных женщин отмечено достоверное снижение относительного и, особенно, абсолютного количества Т-клеток (на 35,12% $p < 0,05$), при этом были снижены Т-хелперные и Т-супрессорные субпопуляции лимфоцитов. Однако их соотношение почти не

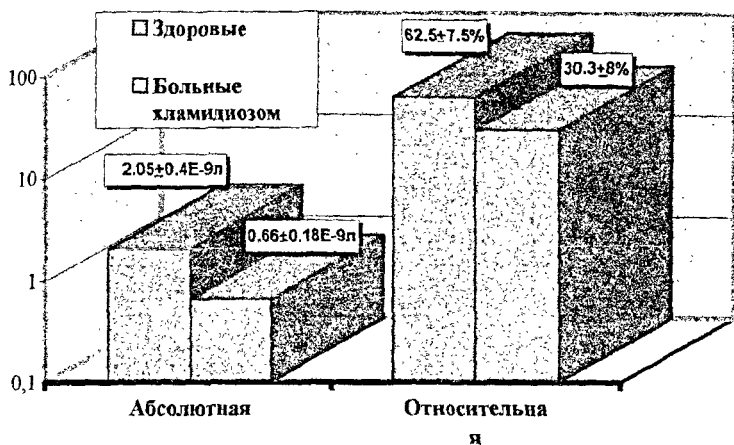


Рис.2. Абсолютная и относительная Т-лимфопения у больных урогенитальным хламидиозом женщин

нарушалось, если не считать тенденцию к некоторому увеличению коэффициента T_H/T_S ($1,41 \pm 0,10$) по сравнению со здоровыми. Таким образом, адекватного иммунного ответа на внедрение хламидийной инфекции у больных женщин не формировалось, что

с одной стороны можно объяснить слабой иммуногенностью возбудителя, чем, как правило, отличаются внутриклеточные микроорганизмы, с другой стороны - изначально несостоятельностью иммунной системы женщин, что вероятно и послужило беспрепятственному проникновению хламидий в клетки организма-хозяина, образованию персистентных форм с антигенной мимикрией.

Учитывая новые данные об участии антиокислительной системы в механизмах неспецифической защиты организма и о роли свободнорадикальных процессов в фагоцитозе, мы изучили у наших больных некоторые показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной системы (АОС). У больных генитальным хламидиозом женщин выявлена несостоятельность пероксидазной и общей антиокислительной систем крови и отделяемого половых органов, что выражалось снижением пероксидазной активности крови на 28,0%, общей АОА крови на 44,8% и отделяемого на 61,6% по сравнению со значениями у здоровых. При этом у больных не отмечено повышения продуктов ПОЛ, тогда как адекватной реакцией организма в ответ на внедрение инфекции является его индукция. Эти нарушения еще больше усугублялись при сочетании хламидийной инфекции с другими ИППП. Наиболее неблагоприятным являлось сочетание хламидий и микро(уреа)плазм. Общая АОА и сыворотки крови и отделяемого половых органов при таком сочетании была наименьшей (рис.3).

Таким образом, у больных хламидиозом наблюдается разлаженность регуляторного механизма ПОЛ-АОС: наряду со снижением продуктов ПОЛ, которое не всегда является благоприятным моментом, поскольку вместе с реакционноспособным кислородом они могут участвовать в процессе окислительного фагоцитоза, значительное уменьшение их содержания может свидетельствовать об изменениях, наступивших в системе иммунитета, у наших больных наблюдалось и снижение функциональной активности АОС.

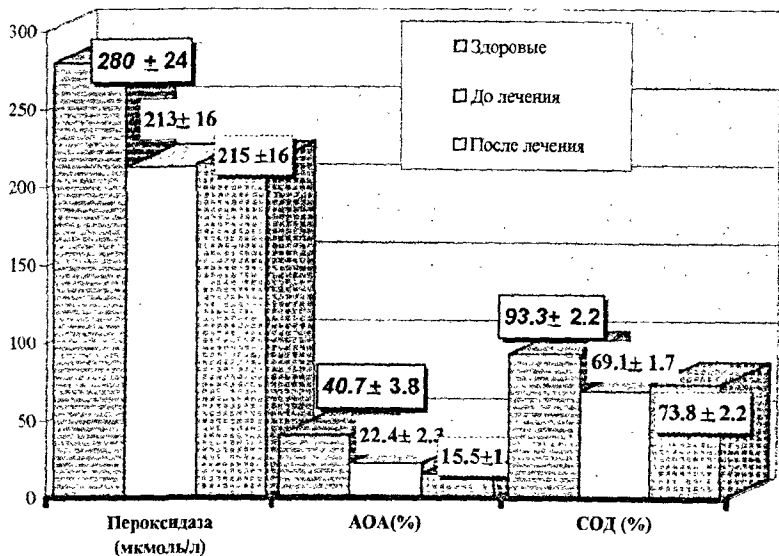


Рис.3. Активность антиокислительной системы в крови женщин, больных урогенитальным хламидиозом

Другими словами, универсальная адаптационная система организма - АОС, функционирование которой направлено на поддержание неспецифической резистентности организма, ослаблена и следовательно устойчивость организма к действию патогенных факторов окружающей среды минимальна. В результате не состоятельность пероксидазной и общей антиокислительной системы, выявленная у больных урогенитальным хламидиозом, возможно, и является тем благоприятным условием, при котором хламидии успешно внедряются в клетки и активно размножаются в них. Нарушение антиокислительного статуса и снижение неспецифической резистентности организма способно приводить к развитию микстинфекций, формированию хронического или подострого течения, атипичной локализации воспалительного процесса.

Для выяснения структурных особенностей клеточных биомембран у больных урогенитальным хламидиозом женщин мы предприняли изучение жирнокислотного спектра

фосфолипидов мембран эритроцитов как обобщенной универсальной модели клеточных мембран, наиболее доступной для исследования. Методом газожидкостной хроматографии изучены образцы крови до лечения и после курса специфической терапии. У больных урогенитальным хламидиозом женщин обнаружена структурная модификация биомембран клеток (судя по мембранам эритроцитов), которая выражалась снижением процентного содержания ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах и повышением насыщенных по сравнению со здоровыми женщинами (соответственно 53,8% и 62,0% и 46,2% и 38,0%, $p < 0,05$), что могло свидетельствовать о структурной жесткости мембран, их иммобильности и ригидности. При этом особые изменения наблюдались в спектре арахидоновой кислоты, содержание которой было сниженным в среднем на 31,4%, но появлялись пики триеновых и пентаеновых жирных кислот с числом углеродных атомов 20, которые являются метаболитическими предшественниками простагландинов триеновой серии и физиологически активных эйкозаноидов. Указанные изменения способны обусловить при первичном взаимодействии с хламидией перепolarизацию мембраны, отсутствие электростатического импульса и вместо отталкивания элементарных телец вызвать их притягивание, что облегчает адгезию. Кроме того, структурные изменения в мембранах не могут не повлечь за собой изменение рецепции и опознавания патологических лигандов хламидий рецепторами клетки-хозяина, а также нарушение активности мембраносвязанных ферментов и высвобождение пула метаболитов, запускающих патофизиологические реакции. Таким образом, структурная модификация биомембран клеток имеет определенное значение в первичном взаимодействии хламидии и клетки-хозяина, являясь одним из условий для адгезии, рецепции и интернализации хламидийных элементарных телец, т.е. делает клетки "чувствительными" к хламидийной инфекции.

Смещение жирнокислотного равновесия в сторону снижения арахидоновой кислоты (эйкозатетраеновой - C20:4) и появление триеновых и пентаеновых жирных кислот C20,

побудило нас исследовать возможные пути их метаболизма и оценить роль метаболитов перекисного окисления арахидоновой кислоты в патогенезе генитальной хламидийной инфекции.

У женщин наблюдались достоверно высокие уровни в крови эйкозаноидов, преимущественно с агрессивными свойствами, что, в частности, выражалось пятикратным увеличением содержания тромбоксана В₂ и 2,8-кратным - 6-кето-простагландина F_{1-α} - метаболитов, контролирующих процессы вазоконстрикции и вазодилатации, агрегантные и антиагрегантные свойства крови. При этом соотношение TxB₂/6к-ПГ F_{1-α} составило $4,10 \pm 0,51$ при показателях у здоровых женщин - $2,32 \pm 0,25$ ($p < 0,05$). У большинства женщин обнаружено также резкое возрастание лейкотриенов групп В₄ и С₄ - метаболитов, усиливающих хемотаксис и скорость движения нейтрофилов, опосредующих реакции воспаления через модуляцию кровотока и повышение проницаемости сосудов, которые потенцируют генерацию простаноидов (рис.4). Указанные нарушения микрогемостаза способны стать основой морфологических и функциональных изменений внутренних половых органов, а также обуславливать неудачи в лечении.

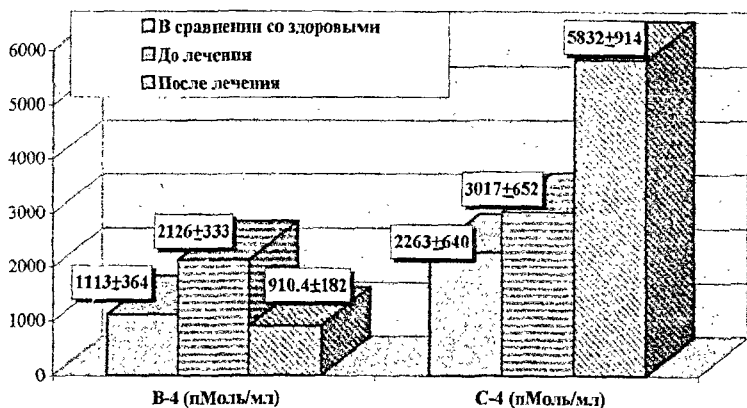


Рис.4. Уровень лейкотриенов в крови больных урогенитальным хламидиозом женщин

Выявленные изменения свидетельствовали об активации метаболизма арахидоновой кислоты при урогенитальной хламидийной инфекции у женщин и преимущественном образовании эйкозаноидов с агрессивными свойствами, способствующих реализации механизмов, вызывающих пристеночное тромбообразование, нарушение сосудистой проницаемости, вазоконстрикцию, изменение ультраструктуры и функции эндотелиальных клеток. Указанные изменения, безусловно, имеют значение в развитии атипичного воспалительного процесса в гениталиях и формировании тех или иных изменений тканей, приводящих к бесплодию.

Принимая во внимание, что одной из особенностей патогенеза урогенитального хламидиоза, по мнению ряда исследователей является дисбаланс стероидных гормонов, а среди гормонстимулирующих и гормонгормозящих факторов в ряду физиологически активных пептидов особое место занимают эндогенные опиоидные пептиды, мы попытались применить комплексный подход при исследовании нейроэндокринного эффекта опиоидных пептидов в регуляции гонадотропной функции гипофиза у наших больных.

У женщин с генитальной хламидийной инфекцией наблюдалась выраженное напряжение опийной системы, что подтверждалось 6-кратным увеличением уровня метионин-энкефалина в периферической крови и появлением в высоких концентрациях лейцин-энкефалина, принимающих участие в контроле патологического процесса на всех важнейших уровнях регуляции гомеостаза. При этом у женщин выявлено снижение уровня гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) как в первую, так и во вторую фазу менструально-овариального цикла, и как следствие - снижение эстрадиола и прогестерона, т.е. у женщин имелись все предпосылки для гормонального бесплодия и невынашивания беременности (рис.5). В то же время, у больных хламидиозом наблюдалась активация глюкокортикоидной функции надпочечников, что выражалось увеличением кортизола (в 2 раза) и тестостерона (в 1,5 раза), характерным для метаболических реакций при стрессе. Таким образом, наблюдается замыкание

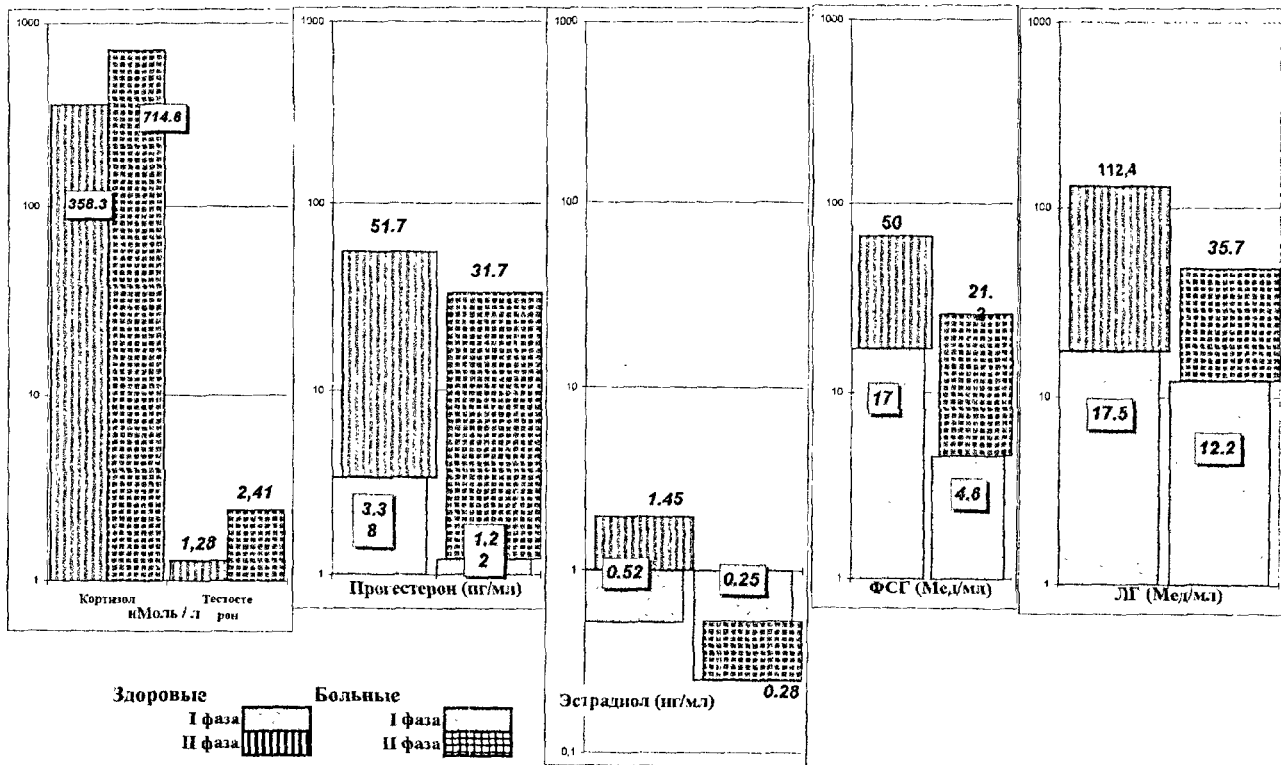


Рис. 5 ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ БОЛЬНЫХ ХЛАМИДИЗОМ ЖЕНЩИН

порочного круга и новый виток по спирали, запускающей всплеск эндогенных опиоидов. В результате можно констатировать, что эндогенные регулирующие системы в организме больных хламидиозом женщин находятся в состоянии, близком к срыву адаптационно-компенсаторных механизмов. Высокое содержание эндогенных опиоидных пептидов у больных хламидиозом свидетельствовало о нарушении центральных регуляторных механизмов гомеостаза, что подтверждалось угнетением гонадотропной функции гипофиза и согласовывалось с психосоматическим состоянием больных женщин. При психоневрологическом обследовании методом анкетирования у 83% из них обнаружены различные психоматические отклонения (астенопатические состояния, астенические, астено-депрессивные, вплоть до субдепрессивных, психические расстройства не психотического уровня, все виды астенических реакций, невротических и неврозоподобных состояний).

Для установления возможных причин формирования гормонального бесплодия при хламидиозе у женщин были изучены сорбционные свойства рецепторных белков плазмы крови. Их исследовали по отношению к меченному по третию синтетическому аналогу естественного тестостерона методом равновесного диализа.

У больных хламидиозом женщин обнаружена повышенная способность связывания стероидных гормонов с белками крови (связывание ^3H -тестостерона, константа диссоциации комплекса ^3H -тестостерон-белок, сорбция - рис.6), за счет увеличения участков патологического связывания и снижения специфичности рецепторов, что может быть обусловлено изменением конформации молекул белка под действием хламидийной инфекции. Указанное является одной из возможных причин гормонального дисбаланса, т.е. неспособностью связанных с белками гормонов осуществлять биологическую функцию, что приводит к развитию относительной гормональной недостаточности с последующим нарушением репродуктивной функции.

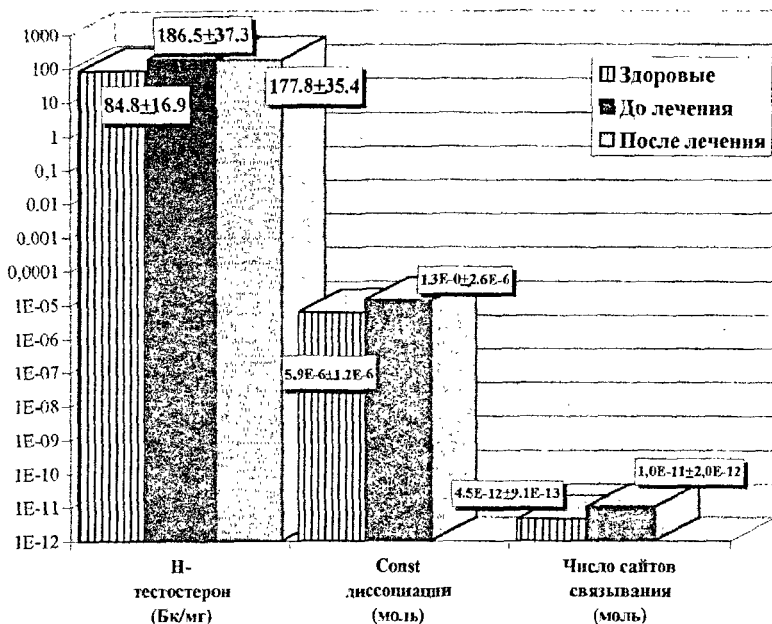


Рис.6. Концентрация меченого тестостерона, константа диссоциации и число сайтов связывания комплекса Н-тестостерон-белок

В процессе развития хламидийной инфекции многими авторами отмечаются определенные особенности морфологических изменений в тканях маточных труб, которые характеризуются выраженными склеротическими изменениями, деструкцией эпителия половых органов, нарушением внутриорганного кровообращения. Для понимания патофизиологических механизмов, приводящих к названным изменениям и бесплодию, были изучены пролиферативно-активные свойства белков плазмы крови больных урогенитальным хламидиозом. Установлено, что развитие хламидийной инфекции сопровождалось увеличением в крови больных женщин белков с молекулярной массой в пределах 27 ± 15 кД (на 83,7% по сравнению со здоровыми, $p < 0,05$), и появлением в крови неидентифицированного вещества (нестероида, липидной природы) молекулярной массой в пределах

5 кД. Как выяснилось в эксперименте на прилипающих к пластику клетках-предшественниках мышечных фибробластов, эти вещества обладают способностью стимулировать пролиферацию фибробластов - основного клеточного элемента соединительной ткани, и активировать синтез ДНК (50%-ный эффект при этом достигался в концентрации фракции 27 ± 15 кД, равной $10,45055 + 0,9779$ мг/ 10^6 клеток), что может приводить к разрастанию соединительной ткани и снижению сцепления между клетками. Совокупность этих процессов лежит в основе морфологических изменений маточных труб (органа-мишени для хламидийной инфекции), которые характеризуются выраженными склеротическими процессами, деструкцией эпителия и способны приводить к образованию спаек, снижать проходимость маточных труб, изменять их контрактильную активность и барьерную функцию эпителия, обуславливая механическое бесплодие, как трубное, так и перитонеальное, а также развитие эктопической беременности.

Из 72 изученных лабораторных параметров у женщин, больных хламидиозом, определены параклинические критерии формирования нарушений репродуктивной функции под влиянием хламидийной инфекции. Основными из них, которые предлагается использовать в практическом здравоохранении, являются некоторые показатели иммунной и антиокислительной систем. Общим для больных с нарушением репродуктивной функции было снижение уровня IgA, отсутствие лейкоцитоза, относительное снижение Т-лимфоцитов, достоверное снижение активности супероксиддисмутазы в крови и повышение ее активности в отделяемом половых органов. Именно эти показатели, по нашему мнению могут служить критериями при прогнозировании развития нарушений функций репродукции. Имелись конкретные отличия и при разных формах бесплодия. Так, первичное бесплодие, как правило, формировалось на фоне высокого уровня циркулирующих иммунных комплексов, резко сниженного содержания Т-хелперных и Т-супрессорных субпопуляций лимфоцитов при нарушении их соотношения в сторону значительного преобладания Т-хелперов, т.е. у больных

наблюдались изменения, характерные для аутоиммунных или аллергических процессов, при этом у больных с первичным бесплодием наблюдалось резкое повышение содержания гидроперексидов в отделяемом половых органов, что безусловно имело токсическое влияние на ткани половой сферы и способно приводить к нарушению оплодотворения.

Для вторичного бесплодия было характерным снижение Т-хелперной регуляторной субпопуляции лимфоцитов и соотношения Тх/Тс в сторону преобладания Т-супрессоров, что является показателем иммунодепрессии. Это подтверждалось и самыми низкими значениями общей антиокислительной активности крови и отделяемого половых органов у больных с вторичным бесплодием.

Комплекс исследований, включающий изучение иммунограммы с обязательным изучением клеточных иммунных реакций, циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов основных классов, активности комплемента, в совокупности с исследованием гидроперексидов липидов, супероксиддисмутазы, общей антиокислительной активности крови и отделяемого половых органов может дать четкие представления о формировании нарушений репродуктивной функции женщин при генитальной хламидийной инфекции и определить прогноз ее восстановления при адекватном лечении.

Многофакторный анализ совокупности полученных клинико-лабораторных данных позволил построить схему патогенетического взаимодействия хламидий и организма больной женщины (рис.7), в которой указаны уровни и некоторые типы взаимообусловленных нарушений, приводящих к общим (хронизация инфекционного процесса, торпидность течения, многоочаговость поражения, микст-инфекции, подострые, персистентные клинические формы, гормональное и «механическое» бесплодие) и местным проявлениям (дегенеративные изменения эндометрия, метаплазия цервикального эпителия, нарушение перистальтики труб, утрата

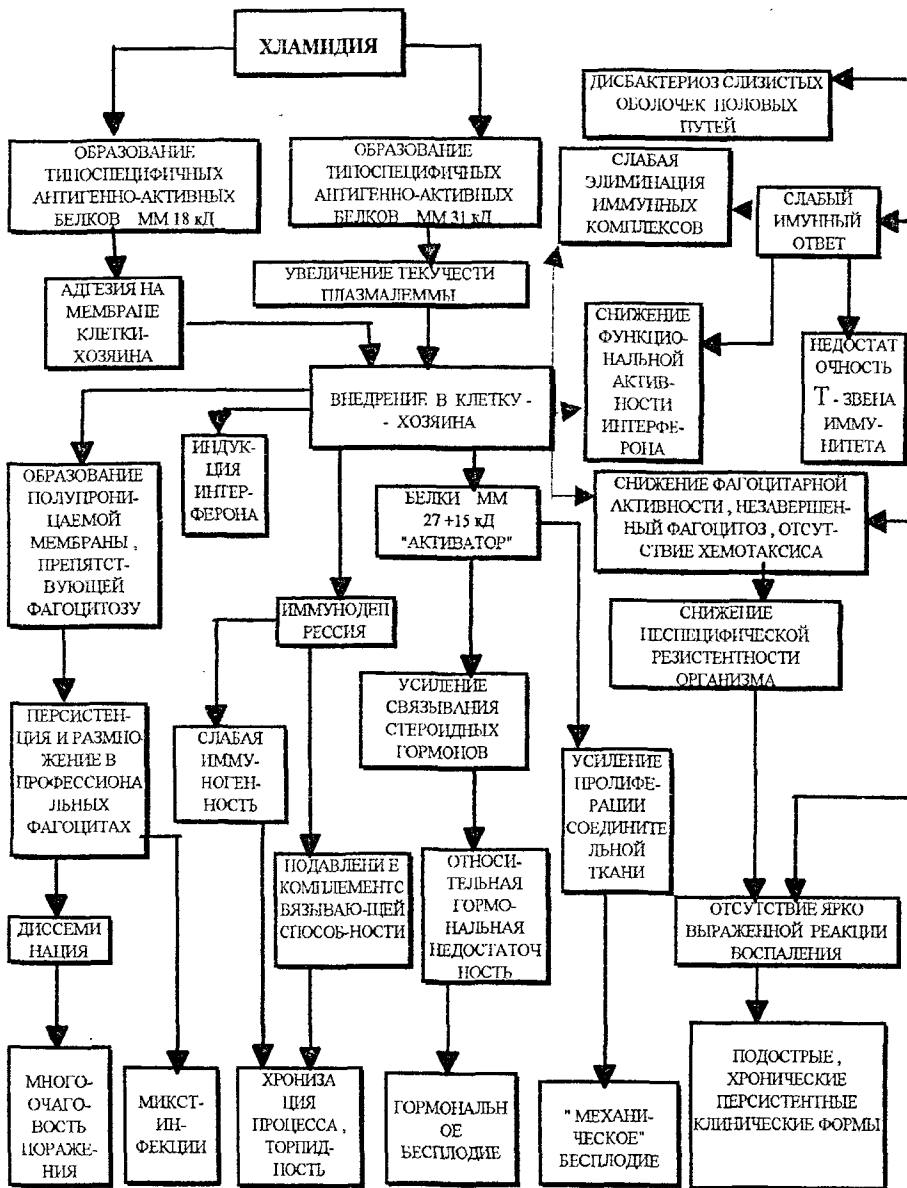
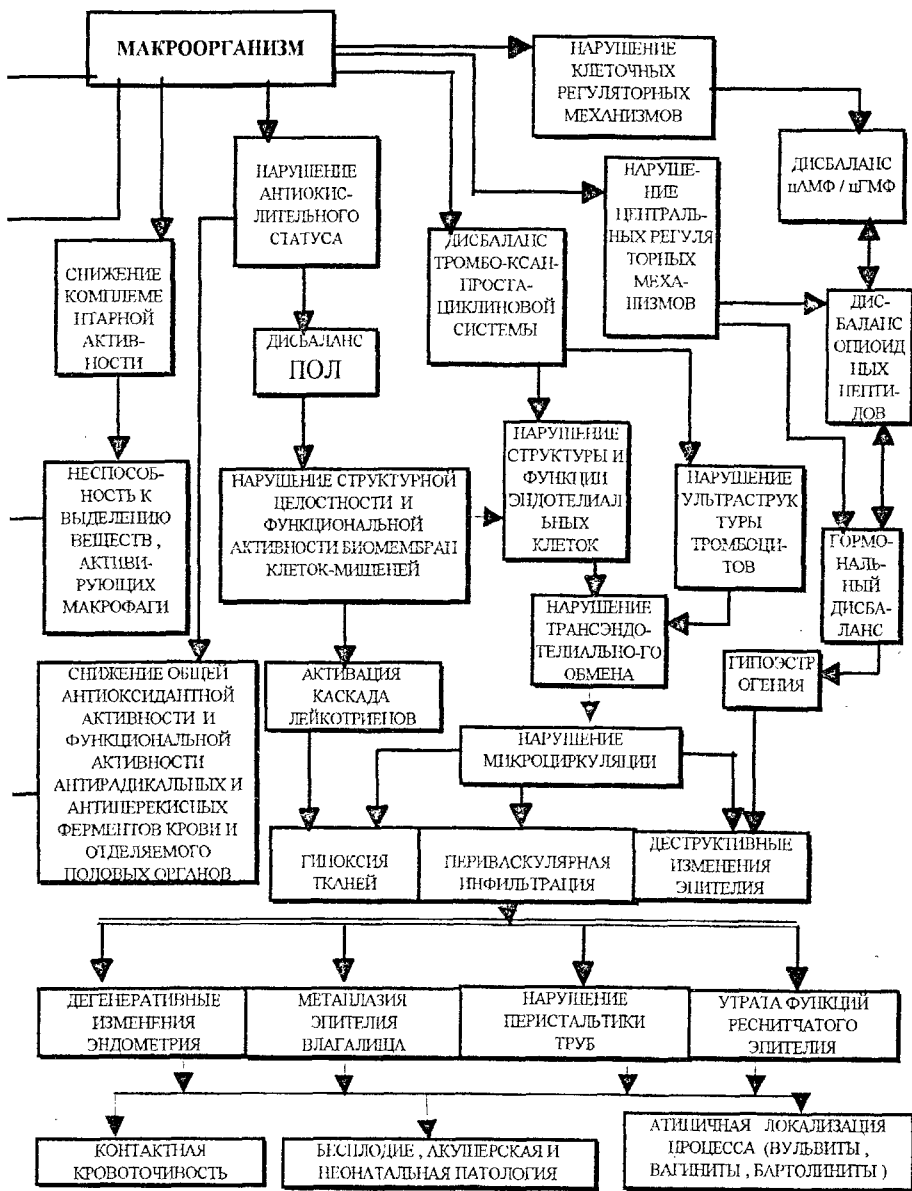


Рис. 5. Схема патогенетического взаимодействия хламидии и организма больной женщины



функций реснитчатого эпителия, контактная кровоточивость слизистой цервикального канала, рыхлость и цианоз слизистых, атипичная локализация хламидийной инфекции).

Теоретическая аргументация патофизиологических механизмов нарушений во взаимодействии важнейших функциональных систем позволила обосновать и апробировать в клинике новые концептуальные подходы к терапии, с учетом уровня и конкретных нарушений в универсальных системах регуляции гомеостаза. Основной принцип - 3-этапность терапии, которая может быть и многокурсовой в зависимости от каждого конкретного случая, но всегда комплексной.

На первом этапе предусмотрена обязательная активация собственных защитных сил организма. Нарушения в системе клеточного иммунитета свидетельствуют о возможной целесообразности применения иммунокорригирующих средств. Однако, предварительный клинический опыт показал, что включаемые в комплексную терапию иммунокорректоры не всегда давали положительный результат терапии. Дополнительные исследования с использованием лимфоцитов как чувствительной системы к назначаемым препаратам показали, что у значительного числа наблюдаемых больных - 46% при моноинфекции и 66% при сочетанных - отсутствовала чувствительность лимфоцитов к одному или более из трех изученных препаратов (Т-активин, Тималин, Левамизол). С учетом этих факторов в последующем иммунокорректоры назначались индивидуально, исходя из ответа иммунной системы на тот или иной препарат. Коррекция иммунных нарушений проводилась также опосредованно через аутоотрансфузии ультрафиолетом облученной крови (АУФОК).

Снижение первичных продуктов липопероксидации, свидетельствующих о низкой активности фагоцитарной системы и реактивности организма, побудило нас для коррекции изменений в системе ПОЛ-АОА так же включить в комплексную терапию АУФОК (как прооксидантный метод неспецифической терапии, который улучшает кислородный режим тканей, увеличивает продукцию гидроперекисей, повышает активность супероксиддисмутазы).

Второй этап - базисная антибиотикотерапия с подключением для потенцирования и лучшей проводимости пищеварительных и протеолитических ферментов. На этом же этапе предусмотрена коррекция нарушений в универсальных системах регуляции гомеостаза с целью нормализации метаболизма арахидоновой кислоты, уменьшения реакции клеточных структур на хламидийную антигенную стимуляцию, подавления неспецифической стресс-реакции, стабилизации клеточных мембран.

На заключительном этапе предлагается снятие побочного эффекта антибиотиков, восстановление антиокислительной системы и нормальной микрофлоры половых путей. Клинические наблюдения показали, что изменения в антиокислительной и иммунной системах, а также дисбактериоз обусловлены большими дозами антибиотиков, которые обычно применяются при хламидиозе. Эти данные дали нам основание рекомендовать на восстановительном этапе терапии антиоксиданты и их синергисты, а также гепатопротекторы и биопрепараты.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что генитальная хламидийная инфекция у женщин характеризуется не только местными проявлениями со стороны мочеполовых органов, но сопровождается патологическими процессами, в которые вовлечены универсальные системы регуляции гомеостаза, ответственные за защитные реакции организма от инфекции и функционирование его в условиях инфекционного процесса на системном и локальном уровне. От состоятельности и типа реактивности универсальных систем регуляции больных будет зависеть исход динамического взаимодействия между микро- и макроорганизмом, а следовательно и эффективность тех или иных терапевтических мероприятий.

Анализ результатов проведенных исследований позволяет сформулировать следующие **ВЫВОДЫ**:

1. Развитие патологического процесса в гениталиях при инфицировании хламидиями характеризуется угнетением

неспецифических систем защиты (нормальной микрофлоры, фагоцитарной, комплементарной, лизоцимной, антиокислительной), а также иммунной системы женщин, что способствует хроническому течению хламидийной инфекции, долговременной персистенции возбудителя, формированию тяжелых осложнений и последствий.

2. Генитальная хламидийная инфекция у женщин сопровождается серьезными сдвигами со стороны общих регуляторных и адаптивных систем организма (гормональной, эндогенной опиатной, тромбоксан-простаглицлиновой, лейкотриенов, гормон-рецепторных взаимодействий), на фоне которых формируются различные нарушения репродуктивной функции (бесплодие - у 21,9%, привычное невынашивание беременности - у 5,3%, аднекситы - у 9,5%.)

3. Первичное бесплодие у больных с хламидийной инфекцией формируется на фоне высокого уровня циркулирующих иммунных комплексов, резко сниженного содержания Т-хелперных и Т-супрессорных субпопуляций Т-лимфоцитов при нарушении их соотношения в сторону значительного преобладания Т-хелперов, т.е. у больных наблюдаются изменения, характерные для аутоиммунных или аллергических процессов. При этом у них отмечено значительное повышение содержания гидропероксидов в отделяемом половых органов, что токсически влияет на ткани половой сферы, приводя к нарушению оплодотворения и развития плодного яйца.

4. Вторичное бесплодие у больных с хламидийной инфекцией формируется на фоне снижения Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов и соотношения Т-х/Т-с в сторону преобладания Т-супрессоров. О состоянии иммунодепрессии свидетельствуют и чрезвычайно низкие значения общей антиокислительной активности крови и отделяемого половых органов у этих больных.

5. Установленное у больных хламидиозом увеличение в крови концентрации белков с молекулярной массой 27 ± 15 кД, активированных новым, появляющимся лишь при хламидийной инфекции, веществом нестероидной липидной природы с молекулярной массой в пределах 5 кД способствует реализации

патофизиологических процессов. Под влиянием этих веществ установлено усиление пролиферации и ДНК-синтетических процессов в эксперименте на мышинных фибробластах и бесклеточной модельной системе, что может приводить к разрастанию соединительной ткани в органах-мишенях и явиться одной из причин «механического» бесплодия в результате склерозирования труб, нарушения подвижности фимбрий, деструкции эпителия, образования спаек.

6. У больных хламидиозом установлены структурные особенности клеточных мембран, выразившиеся в снижении процентного содержания ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах и повышении насыщенных, что обуславливало «жесткость» мембран, их ригидность и иммобильность и имело определенное значение в первичном взаимодействии хламидий и клетки-хозяина, повышая восприимчивость к внутриклеточным инфекциям.

7. Комплекс исследований, включающий изучение иммунограммы с обязательным определением клеточных иммунных реакций, регуляторных субпопуляций лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов основных классов, активности комплемента, в совокупности с исследованием гидроперекисей липидов, функциональной активности супероксиддисмутазы, общей антиокислительной активности крови и отделяемого половых органов может дать четкие представления о формировании нарушений репродуктивной функции женщины при генитальной хламидийной инфекции и определить прогноз ее восстановления при адекватном лечении.

8. Выявленные нарушения в универсальных защитных и регуляторных системах явились теоретической основой для разработки и клинической апробации новой 3-этапной комплексной терапии хронического урогенитального хламидиоза у женщин, направленной на коррекцию иммунных и гормональных нарушений, торможение биосинтеза агрессивных метаболитов арахидоновой кислоты, угнетение стресс-реакции, предотвращение склерозирования труб, нормализацию

микрофлоры половых путей и антиокислительного статуса организма, что позволило сократить число рецидивов инфекции и предотвратить нарушение репродуктивной функции.

Практические рекомендации

На основании результатов проведенной работы для практического здравоохранения предложено использование следующих методов лабораторного обследования:

1. Определение содержания в плазме крови метаболитов арахидоновой кислоты, продуктов перекисного окисления липидов, антиокислительной активности, эндогенных опиоидных пептидов, кортизола может служить критерием оценки резистентности к стрессу больных урогенитальным хламидиозом, позволяет контролировать патологический процесс на молекулярно-клеточном уровне, способствует индивидуализации терапии.

2. Комплексное исследование иммунного и антиокислительного статуса больных включает показатели, отобранные нами в качестве критериев формирования нарушений репродуктивной функции и прогноза ее восстановления у больных генитальным хламидиозом женщин. Эти показатели включают исследование иммуноглобулинов трех классов (A, M, G), общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, Т- и В-клеток, регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и их соотношения, циркулирующие иммунные комплексы, общую активность комплемента, гидроперекиси липидов, активность супероксиддисмутазы и общую антиокислительную активность крови и отделяемого половых органов.

3. Определение продуктов ПОЛ и антиокислительной активности в отделяемом половых органов высоко информативный метод, не уступающий по чувствительности определению этих параметров в крови.

4. Назначение иммунокорректирующих препаратов должно применяться по сугубо иммунологическим показаниям и только при наличии чувствительности к ним иммунокомпетентных клеток. Т.е. исследование иммунного статуса и чувствительности

in vitro иммуноцитов к иммунопрепаратам должно проводиться обязательно.

5. Сохранение активных изменений в регуляторных системах после этиологического лечения хламидиоза представляет собой патогенетическую основу рецидива заболевания или формирования постинфекционных осложнений и должно нацеливать практических врачей на продолжение комплекса лечебных мероприятий по коррекции сохраняющихся метаболических сдвигов в процессе диспансеризации.

Включение в комплекс терапии больных урогенитальным хламидиозом женщин верапамила, кототифена, даларгина, кальцитрина (в отличие от традиционных методов лечения) оказывало положительное влияние на универсальные системы регуляции метаболизма на различных системных уровнях (арахидоновой кислоты, эндогенных опиоидных пептидов, продуктов перекисного окисления липидов, антиокислительной активности и пр.), улучшало клинические результаты терапии, способствовало восстановлению репродуктивной функции.

6. Методы квантовой гемотерапии к которым относятся аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови (АУФОК) высоко эффективны в комплексной терапии урогенитальной хламидийной инфекции, особенно осложненной бесплодием. Наши экспериментальные и клинические исследования показали, что АУФОК обладает модулирующим действием на процессы ПОЛ. Одним из эффектов ультрафиолетового излучения на молекулярном уровне является повышение интенсивности ПОЛ, что связано с увеличением оксигенации крови, усилением образования свободных радикалов, стимуляцией окислительного фагоцитоза. Большое значение имеют и другие эффекты АУФОК: улучшение микроциркуляции, нормализация кислородного режима тканей, метаболических процессов. На этом фоне стимуляция ПОЛ сопровождается адаптивной, компенсаторной активацией факторов антиокислительной защиты. АУФОК показаны в первую фазу менструально-овариального цикла для повышения неспецифической резистентности организма.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Влияние крови больных гонореей на процессы перекисного окисления липидов экспериментальных животных. Тез. докл. пленума науч. совета по дерматол. и венерол. и АМН СССР совместно с респ. конф. дермато-венерол. Литовской ССР. Каунас, 1986, с.83 (соавт. В.С.Полканов, И.Ф.Вишневская).

2. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной активности крови и отделяемого половых органов женщин, больных гонореей. // Тез. 2 Всесоюз. конф. «Биоантиоксидант», Черноголовка, 1986, т.2, с.233-234 (соавт. В.С.Полканов, И.Ф.Вишневская).

3. Влияние гонококковой инфекции на перекисное окисление липидов и антиокислительную активность крови и отделяемого половых органов женщин // Вестн. дерматол., 1987, № 4, с.31-34 (В.С.Полканов, И.Ф.Вишневская).

4. Сравнительная характеристика различных методов определения продуктов перекисного окисления и антиокислительной активности липидов в дерматовенерологической практике // Роль процессов свободнорадикального окисления липидов в патогенезе хронических дерматозов и методы их коррекции / Сб. науч. работ. Свердловск, 1987, с.30-41.

5. Роль показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной ферментной системы у больных урогенитальным хламидиозом в оценке взаимодействия микро- и макроорганизма // Диагностика, терапия и профилактика заболеваний, передающихся половым путем / Сб. науч. работ Свердловск, 1988, с.14-22 (соавт. Л.К.Глазкова).

6. Терапия женщин с заболеваниями, передающимися половым путем // Тез. докл. 6 Всеросс. Съезда дерматол. и венерол. М., 1989, ч.1, с.118-119 (соавт. Л.К.Глазкова, И.Ф.Вишневская, В.А.Дружинина).

7. Патогенетические аспекты заболеваний, передаваемых половым путем // Там же, с. 163-164 (соавт. В.С.Полканов, Л.К.Глазкова, И.Ф.Вишневская, В.А.Дружинина).

8. Комплексная этиопатогенетическая терапия кандидоза // Тез. совещания проблемного научного кожно-венерологического центра МЗ РСФСР 29-30.05.89. Уфа. Свердловск, 1989, с.64 (соавт. В.С.Полканов, Л.К.Глазкова).

9. Некоторые вопросы диагностики, патогенеза и комплексной терапии урогенитального хламидиоза у женщин // Там же с. 119-120 (соавт. В.С.Полканов, Л.К.Глазкова, В.А.Дружинина).

10. Клинико-патогенетическое значение активности антиоксидантных ферментов у больных гонореей // Заболевания, передающиеся половым путем / Сб. науч. трудов. Горький, 1989, с.153-158(соавт.В.С.Полканов,И.Ф.Вишневская).

11.Перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность крови и отделяемого половых органов больных урогенитальным кандидозом женщин в процессе комплексной терапии // Там же, с. 215-220(соавт.Л.К.Глазкова,В.С.Полканов).

12. Этиологические и патогенетические аспекты воспалительных заболеваний мочеполовых органов женщин // Актуальные вопросы бесплодного брака, обусловленного болезнями, передающимися половым путем / Тез. докл. Респ. науч.-практич. конф. дерматовенерол. и акушер-гинекол. Свердловск, 1989, с.35-36 (соавт. В.С.Полканов, Л.К.Глазкова, И.Ф.Вишневская, В.А.Дружинина).

13. Патогенез и терапия инфекций, передаваемых половым путем, у женщин // Метод. рекоменд. Свердловск, изд-во Свердл.мед. ин-та, 1990, -26 с. (соавт. В.С.Полканов, Л.К.Глазкова, В.В.Делекторский,И.Ф.Вишневская).

14. Применение аутотрансфузий ультрафиолетом облученной крови в дерматологии и венерологии // Метод. рекоменд. Свердловск, изд-во Свердл. Мед. ин-та, 1990, -16 с. (соавт.В.С.Полканов,Л.К.Глазкова,Ю.М.Бочкарев. И.Ф.Вишневская,С.Н.Киппер).

15. Диагностика, патогенез и терапия урогенитальной хламидийной инфекции // Актуальные вопросы диагностики и лечения хламидийных инфекций (Мат. Всесоюзн. сов.). М.,1990, с. 85-87 (соавт. В.С.Полканов, Л.К.Глазкова, Г.А.Ивашкевич, В.А.Дружинина).

16. Факторы антиоксидантной защиты и их коррекция в процессе лечения больных гонореей // Патогенез, клиника и лечение хронических дерматозов и болезней, передаваемых половым путем / Сб.науч. трудов. Свердловск, 1990, с.200-208 (соавт. И.Ф.Вишневская).

17. Сравнительная оценка показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной системы организма у больных гонореей и трихомонозом // Тез. докл. 9 Всесоюзн. съезда дерматовенерол. (Алма-Ата, 23-27.09.91 г.). М. 1991. С.20-21 (соавт.И.Ф.Вишневская).

18. Механизмы патогенетического взаимодействия возбудителя и организма больных женщин при хламидиозе // Актуальные вопросы дермато-венерологии / Мат. науч.-практич. конф. Свердловск, 1991, с.34-37(В.С.Полканов, К.Глазкова).

19. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у женщин, больных гонореей, хламидиозом,

уреаплазмозом, кандидозом, трихомониазом и гарднереллезом // там же, с.37-40 (соавт. В.С.Полканов, Л.К.Глазкова, И.Ф.Вишневская)

20. Патогенетические аспекты урогенитального хламидиоза у женщин // Актуальные вопросы дерматовенерологии / Сб. науч. трудов. Свердловск, 1991. С.93-101 (соавт. Л.К.Глазкова).

21. Т-активин в комплексном лечении больных гонореей // Там же, с.101-107 (соавт. И.Ф.Вишневская, Л.Н.Сергеева).

22. АУФОК в повышении резистентности организма женщин с инфекционной урогенитальной патологией // Ультрафиолетовое облучение крови в медицине / Тез. науч. практич. конф. Владивосток, 1987 с.123-124 (соавт. В.С.Полканов, Л.К.Глазкова, И.Ф.Вишневская).

23. Сорбционные свойства белков крови у женщин, больных урогенитальным хламидиозом // Патогенез, клиника, терапия и профилактика хронических дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем // Сб. науч. работ. Екатеринбург, 1992, с.16-17 (соавт. О.Г.Макеев, Л.К.Глазкова, В.С.Полканов, А.В.Коротков, А.Р.Закиров).

24. Цинк в комплексном лечении больных трихомониазом // Там же, с.18-19 (соавт. И.Ф.Вишневская).

25. The pathogenetical peculiarities of development of chronic chlamydiosis // Proceedings of the European society for chlamydia research. Uppsala, 1992, p.136. (V.S.Polkanov, L.K.Glazkova).

26. The products of peroxidation and total antioxidant activity in blood and genital secrets of women with urogenital chlamydiosis // In same place, p.115 (V.S.Polkanov, L.K.Glazkova).

27. The principles and the methods of therapy of the women with chronic chlamydiosis // In same place, p. 270 (L.K.Glazkova, V.S.Polkanov).

28. Механизмы формирования бесплодия при хроническом урогенитальном хламидиозе у женщин // Актуальные проблемы дерматологии и венерологии / Тез. докл. науч.-практич. конф. дерматовенерол. Урала, Сибири и Д.Востока. Екатеринбург, 1994, с. 35 (соавт. Л.К.Глазкова, О.Г.Макеев).

29. Особенности взаимодействия микро- и макроорганизма при урогенитальных инфекциях, оцененные с позиций состояния системы ПОЛ-АОА // там же, с. 37.

30. Клинико-лабораторные исследования патогенеза хронической урогенитальной хламидийной инфекции у женщин // Там же, с. 38.

31. Спаечная болезнь при урогенитальном хламидиозе // Репродуктивная функция в супружеской паре / Тез. докл. республ. науч.-практич. конф. Екатеринбург, 1994, с. 18 (соавт. Л.К.Глазкова, О.Г.Макеев).

32. Генитальная хламидийная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, клиника и терапия. Руководство для врачей. Изд-во Уральского мед. ин-та. Екатеринбург, 1994, -90 с. (соавт. В.С.Полканов, Л.К.Глазкова).

33. The spreading of sexually transmitted diseases // Abstracts of IUVDT World STD/AIDS congress. Singapore, 1995, p.132 (V.S.Polkanov, L.K.Glazkova).

34. Спектр жирных кислот фосфолипидов эритроцитарных мембран у женщин с генитальной хламидийной инфекцией // Актуальные вопросы венерологии и дерматологии / Сб. науч. трудов. Екатеринбург, 1995, с.50-54.

35. Биохимические особенности взаимодействия микро- и макроорганизма при гарднереллезе у женщин // Там же, с. 62-66

36. Бактериальный вагиноз. Метод. пособие. Екатеринбург, изд-во Уральского мед. ин-та, 1995, -32 с. (соавт. Л.К.Глазкова).

37. Клиническая эффективность и особенности фармакокинетики рокситромицина (Рулида) при хламидиозе // Тез. докл. 7 Росс. Съезда дерматол. и венерол. Казань, 1996, с.107-108(соавт.И.Ф.Вишневская).

38. Параклинические критерии развития нарушений репродуктивной функции женщин с урогенитальным хламидиозом // Там же, с. 108-109.

39. Роль повышения пролиферативно-активных свойств белков плазмы крови женщин, больных урогенитальным хламидиозом, в патогенезе трубного и перитонеального бесплодия // Там же, с.109-110(соавт.Л.К.Глазкова,О.Г.Макеев).

40. Изменения сорбционных свойств белков плазмы крови и их значение в патогенезе гормонального бесплодия при урогенитальном хламидиозе у женщин // Там же, с. 110-111 (соавт.Л.К.Глазкова,О.Г.Макеев).

41. Рокситромицин (Рулид) в лечении урогенитальных инфекций // Современные антибиотики: проблемы, перспективы, безопасность / Мат. конф. С.-Петербург, 1996, с.40-41 (соавт. В.С.Полканов, И.Ф.Вишневская).

42. Хламидийная инфекция у детей. Метод. пособие. Изд-во Уральской гос. мед. академии. Екатеринбург, 1996, -34 с. (соавт. Л.К.Глазкова).

43. Современные аспекты лечения хламидийной инфекции // Заболевания, передаваемые половым путем, 1996, № 4, с.9-13 (соавт.Л.К.Глазкова).

44. Прогностическая значимость некоторых показателей иммунной системы женщин с генитальной хламидийной инфекцией и

нарушением репродуктивной функции // Вестн. Уральской медицинской академии, 1997, № 3 с.12-16 .

45. Состояние системы ПОЛ-АОА крови и отделяемого половых органов как критерий развития последствий генитальных инфекций у женщин // Там же, с.16-19.

46. Клинический опыт применения ровамицина у беременных с урогенитальным хламидиозом // Вопр. охраны материнства и детства, 1997. №1, с.14-16 .

Герасимова Нина Михайловна

Состояние универсальных защитных и регуляторных систем организма женщин, больных урогенитальным хламидиозом, и роль их нарушений в патогенезе постхламидийных осложнений

Комплексными лабораторными исследованиями у больных генитальным хламидиозом установлены нарушения в универсальных защитных и регуляторных системах организма (фагоцитарной, иммунной, бактериальной флоры половых путей, гормональной, эндогенной опиятной). Выявлено преобладание иммунопатологических процессов над иммунопротективными при формировании бесплодия при хламидиозе.

Биохимическими исследованиями у больных урогенитальным хламидиозом женщин установлены разнонаправленные изменения процессов свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантного статуса, которые выражались снижением активности антирадикальных и антиперекисных ферментов (супероксиддисмутазы, пероксидазы, каталазы), а также начальных продуктов перекисного окисления мембранных липидов (диеновых конъюгатов, гидроперекисей, малонового диальдегида), но возрастанием содержания в плазме крови продуктов липо- и циклооксигеназного путей перекисления арахидоновой кислоты (лейкотриенов, тромбоксанов, простаглицлина). Указанные изменения могли произойти в результате конформационной перестройки биомембран клеток.

Уточнены молекулярные механизмы повреждения мембран, заключающиеся в снижении процентного содержания легкоокисляющихся фракций жирных кислот мембранных липидов и накоплении трудноокисляющихся, что свидетельствовало о структурной жесткости биомембран, их ригидности и иммобильности, обуславливая повышенную восприимчивость к внутриклеточным инфекциям.

Степень выявленных нарушений коррелировала с тяжестью течения хламидийной инфекции. Доказана роль перечисленных изменений в формировании бесплодия, что послужило обоснованием разработки параклинических критериев развития постхламидийных осложнений.

Nina M. Gerasimova

The status of universal protective and regulatory system in women with urogenital chlamydiosis and the role of these disturbances in the pathogenesis of postchlamydial complications

Through complex laboratory research it was established that women with genital chlamydial infection have disturbances in universal protective and regulatory system (normal microflora, phagocytic, immunity, hormonal, endogenous opiatic). The immunopathologic process dominates over the immunoprotective process in sterility formation in chlamydiosis. Biochemical research revealed versatile changes in the process of free-radical oxidation and antioxidant status, which is manifested by the decrease in the antiradical and antiperoxide ferment activity (superoxididismutase, peroxidase, catalase), by the decrease in the initial products of membrane lipid peroxidation (dien conjugates, lipoperoxids, malon dialdehyd) and by the increase in the concentration of lipo- and cyclooxygenase patway peroxidation arachidonic acid products (leucotrienes, thromboxane, prostacycline) in plasma.

The molecular mechanisms of membrane disturbances were clarified. These processes are characterized by the decrease in ese-oxidating fatty acids in membrane lipids and by the accumulation of hard-oxidating fractions, which testified to the sructural hardness of biomembranes, their rigidity and immobility. The degree of these disturbances correlates with heaviness of the chlamydial infections. It was proved that these changes play the role in sterility development/ This served as basis paraclinical criteria of postchlamydial complications and a concept of pathogenetical therapy.

ЗАКАЗ № 32, ТИРАЖ 100, У ОП УРГЭУ

г. Е К А Т Е Р И Н Б У Р Г