

STATUTUL SISTEMULUI IMUN LA BOLNAVELE CU MALADII INFLAMATORII ALE ANEXELOR UTERINE

Vitalie MAMALIGA,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

Catedra Obstetrică și Ginecologie

Summary

Immune system status in inflammatory diseases of anexa of uterus

Studying medical literature data contained in 50 Western and Russian scientific papers, the author has concluded that the immune system failure in patients with inflammatory diseases of internal reproductive organs is reflected in features of clinical course and outcome of the treatment, which is a major cause of the process' exacerbation. Persistent changes in the immune system, ultimately, lead to the formation of immune deficiency, which is the background to the development of chronic inflammatory diseases of genital organs and their recurrence. This is particularly important at present time, given the changes in environmental situation and the associated with it reduction of women immunological reactivity.

Widespread use of new antibacterial drugs, nonspecific immunostimulants and interferon do not give positive results, as well as the projected patient's treatment outcomes. The transition of acute inflammation into protracted form is often noted, and immunological parameters remain at the initially decreased level.

Despite the fact that the issue of infectious and inflammatory diseases of pelvic organs is described in a large number of scientific studies, many of its aspects remain unresolved. In particular, the diagnostic tactics, existing in infectious and inflammatory diseases, is inadequate: the frequency of diagnostic errors is 43,5%, in 37,8% of cases the diagnosis turns out to be defective, including determination of the severity, which effects the volume of therapeutic interventions.

Based on the above mentioned, in the present conditions of conducting patients with acute exacerbation of genitals chronic inflammation, the prevention acquires great significance, as well as the division of risk groups by frequent recurrence, early diagnosis with a comprehensive assessment of the immune status, step-by-step treatment with an adequate directed immune correction with the consequent restoration of menstrual and fertility functions.

Keywords: *immune system, resistance nonspecific cellular immunity, humoral immunity, immunoglobulins, cytokines, inflammatory acute phase proteins, immunodeficiency states, immunocorrection, polixydonium, uterine annexes acute diseases, pelvic inflammatory disease*

Резюме

Иммунный статус у больных воспалительными заболеваниями придатков матки

Автор, изучая данные медицинской литературы, изложенные в 52 западных и российских научных

работах, пришел к заключению, что недостаточность иммунной системы у больных с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов отражается на особенностях клинического течения заболевания и результатах лечения, является одной из основных причин обострения процесса. Стойкие изменения в системе иммунитета, в конечном итоге, ведут к формированию иммунодефицита, который является фоном для развития хронических воспалительных заболеваний половых органов и их рецидивов. Это особенно важно в настоящее время, с учетом изменения экологической ситуации и связанного с этим снижения иммунологической реактивности женщин.

Широкое применение новейших антибактериальных препаратов, неспецифических иммуностимуляторов и интерферонов не приносит положительных результатов, а также прогнозируемых исходов лечения больных. Часто отмечается переход острого воспаления в затяжную форму, а показатели иммунитета остаются на исходно сниженном уровне.

Многие аспекты инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза продолжают оставаться нерешенными. В частности, диагностическая тактика, существующая при инфекционно-воспалительных заболеваниях, является неадекватной: частота диагностических ошибок составляет 43,5%, ещё в 37,8% случаев диагноз оказывается неполноценным, в том числе и определение степени тяжести, что сказывается на объеме терапевтических мероприятий.

Исходя из изложенного выше, в современных условиях ведения больных с обострением хронического воспаления гениталий, приобретают большое значение профилактика, выделение групп риска по частому рецидивированию, ранняя диагностика с комплексной оценкой иммунного статуса, поэтапное лечение с проведением адекватной направленной иммунокоррекции с последующим восстановлением менструальной и детородной функций.

Ключевые слова: *иммунная система, иммунодефицит, иммунокоррекция, профилактика*

Introducere

La începutul noului mileniu, maladiile inflamatorii ale bazinului mic au în continuare un impact nefast asupra femeilor de vârstă reproductivă. În Federația Rusă, de exemplu, persoanele cu asemenea maladii constituie 60-65% din pacientele ce necesită o asistență medicală în condiții de ambulatoriu și 30% din cele internate în staționar [30].

La momentul actual se constată o răspândire a formelor cronice de salpingooforita, fapt ce a determinat interesul sporit vizavi de mecanismele ce asigură persistența agenților microbieni în macroorganism, și anume capacitatea lor de a evita factorii de apărare și supresie [32, 48].

Sistemul imun responsabil de sfera organelor genitale este o componentă a sistemului general al straturilor mucoasei și dispune de o identitate structural funcțională, dar posedă și unele denotă și unele particularități (diferențe). Una dintre ele constă în lipsa nodurilor limfatici secundari bine structurați de tipul plachetelor Pezer și al țesutului limfatic bronhoasociativ. Mucoasa organelor genitale dispune de asemenea de o particularitate destul de importantă – receptivitate la hormonii steroizi ovarieni, care au impact asupra mecanismului de răspuns imun. În consecință, mecanismul imun de apărare, orientat spre anihilarea agenților patogeni, va fi influențat de momentul infectării dependent de faza ciclului menstrual. La fel pot interveni situații imprevizibile în capacitatea reacțiilor imune la femeile cu anamneză imunologic agravată și la cele cu boli concomitente [7, 11, 23, 50]. Elaborarea și implementarea noilor metode de diagnostic și tratament pentru maladiile inflamatorii ale organelor genitale feminine se numără printre problemele actuale în ginecologie [1].

Rezistența nespecifică a pacientelor cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine

Rezistența nespecifică este unul dintre cele mai arhaice tipuri de autoapărare, care se instaurează anterior de imunitatea dobândită. Factorii rezistenței nespecifice există în organism de la naștere și nu necesită pentru activizarea lor un contact prealabil cu antigeni. Numeroasele investigații științifice au demonstrat că sistemul imun (reactivitatea imună) inițiază contracararea a infecției după cel puțin 7-8 zile de la momentul invaziei microbiene a organismului.

Pe durata acestui termen, microbii patogeni nu se vor multiplica nelimitat în organism. Agenții patogeni vor fi obstrucționați de mecanismele biologice ale protecției nespecifice constituite din fagocite dotate cu receptori ai rezistenței specifice, peptoantibiotice endogene, interferoni de tip 1, sistemul complementar, proteine ale fazei acute, killeri nativi (naturali) [25]. În loturile în care lipsește distrucția necrotizantă-purulentă a organelor, se constată o cantitate suficientă de α -2 macroglobulină nativă, care conjugă agenții patogeni. Agenții patogeni conjugați pătrund în interiorul lizosomilor, unde sunt dezintegrați și expuși celulelor imunocompetente, ce vor declanșa un răspuns imun în cascadă cu prevenirea dezvoltării necrozei purulente tisulare. Indicii nivelului de macroglobulină serică α -2, în opinia autorilor, pot fi utilizați în calitate de markeri ai distrucției necropurulente în organe în cazul maladiilor inflamatorii ale anexelor uterine, fapt ce permite majorarea spectrului de metode utile pentru diagnosticul diferențiat și optimizarea selectării programului curativ [28].

Inflamația dispune de un program determinat congenital cu toate mecanismele aflate în corelație coexistentă și se realizează sub ghidajul polivalent al sistemelor nervos, endocrin și imun [15].

Agresiunea bacteriană asociată cu rând cu incapacitatea organismului de a regla promptitudinea reacțiilor de răspuns, servesc drept pretext de dezvoltare (declanșare) a sindromului de recepție inflamatorie sistemică. Mecanismul determinant al sindromului de recepție inflamatorie sistemică este asigurat de sensibilizarea neutrofilelor, monocitelor, de degajare a mediatorilor inflamației, de coagularea microvasculară. În legătură cu aceasta, mediatorii de origine proteică (citochinele) sunt considerați drept cei mai de perspectivă markeri în evaluarea sindromului de recepție inflamatorie sistemică [35, 52].

În procesul testării imunologice, la femeile cu un sistem imun compromis se determină o diminuare esențială a capacității de activare fagocitară a monocitelor, majorarea conținutului de complexe imune circulante, care denotă o revitalizare imunocomplexă a reacțiilor autoimune [50].

La derularea clinică diversă a maladiilor inflamatorii-infecțioase ale organelor genitale ale bazinului mic la femeile de vârstă reproductivă se depistează devieri în concentrația de proteine a fazei acute: este caracteristică creșterea nivelului PCR (proteinei C reactive) de 5-6 ori, a neopterinei de 7,5-8 ori (clar exprimate în maladiile cu evoluție gravă).

Imunitatea umorală și cea celulară la pacientele cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine

Deoarece în patogeneza procesului inflamator cronic al anexelor uterine un rol important este atribuit sistemului imun, explorarea particularităților devierilor imunologice în cazul inflamației organelor bazinului mic are o importanță esențială pentru elaborarea metodelor de diagnostic și curative în salpingooforitele cronice, fiind, de asemenea, un criteriu sigur de eficacitate a procesului curativ [48].

În procesul inflamator sunt prezente oscilații specifice ale factorilor imunologici umorali, celulari și locali în 91,6% cazuri, cu constatarea redirectionării factorilor locali a reacției imunologice spre reacții de ordin general, cu o diminuare esențială a indicilor imunității celulare și ai nivelului imunoglobulinelor [27]. Scăderea rolului factorilor de rezistență locală antiinfecțioși, devierile reactivității organismului cauzează o persistență durabilă a agentului infecțios, cronicizarea și recidivarea procesului inflamator. În aceste circumstanțe apar frecvent dereglări de metabolism celular, este alterată funcția monooxidazelor, sunt dereglate procesele menite să asigure efectul bactericid și fagocitoza neutrofilelor granulate, provocând o destabilizare a sistemului imun, diminuarea nivelului de interferon, activității funcționale a neutrofilelor, suprimarea funcției celulelor-killer [9, 31].

Reacțiile imune ocupă un loc determinant în lanțul mecanismelor patogenetice ale maladiilor inflamatorii ale organelor bazinului mic, induc particularități individuale în derularea și finalizarea maladiei. În aceste circumstanțe are loc restructura-

rea homeostaziei imune, cu impact ulterior asupra tuturor etapelor de diferențiere și proliferare a celulelor imunocompetente, în urma cărora în sânge se înregistrează multiple populații funcțional incompetente, lipsite de capacitate fagocitară, indiferent de agentului patogen [27].

Maladiile inflamatorii ale organelor genitale interne cu caracter cronic în perioadele de acutizare se derulează fără simptomatologie clinică exprimată, reacție febrilă, leucocitoză (în analiza generală de sânge s-a atestat la 23,3% paciente din lotul de bază și 24% din lotul de control, cervicita acută a persistat în 73,3% în lotul de bază, 80,0% în lotul de control.

Acutizarea procesului inflamator cronic a organelor bazinului mic este însoțită de dereglări ale statutului imun ce constau în majorarea numărului de leucocite și diminuarea relativă a limfocitelor (limfopenie); mărirea relativă a celulelor CD 4+, CD20+, de asemenea a indexului imunomodulator, majorarea cantității imunoglobulinelor M și G, scăderea capacității de fagocitare activă a neutrofilelor și a valorii indexului fagocitar [46].

În procesele purulente [33] ale anexelor uterine, în 96% cazuri se constată un dezechilibru al subpopulațiilor de limfocite T, totodată pacientele care utilizează dispozitivele intrauterine anticoncepționale prezintă o imunodeficiență celulară mai accentuată comparativ cu pacientele care nu au recurs la contracepția cu dispozitive intrauterine.

Pe fundalul contracepției axate pe instalarea dispozitivelor intrauterine anticoncepționale se înregistrează dereglări esențiale de statut imun, exprimate prin reacție supresivă marcantă a sistemului imun (T-limfopenie accentuată). Pacientele cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine, care au optat pentru altă metodă de contracepție prezintă dereglări patologice de statut imun mai puțin exprimate, demonstrând procese imune intense de restructurare: în mare parte creșterea CD4+, CD20+ limfocitelor, nivelului TNF- γ . Conform unor investigații imunologice, în faza acută a procesului inflamator anexial, la 40% din ginecopate se înregistrează diminuarea activității imunității celulare, comparativ cu lotul de femei practic sănătoase aflate în aceeași fază a ciclului menstrual. La 22,2% de ginecopate s-a evidențiat creșterea indicelui de reglare imunologică (CD 4/CD 8) până la 2,5-3,6, norma valorică fiind de 1,8-2,0, din contul diminuării relative a numărului de limfocite T, citochine toxice (CD 8+) până la 17-12% [40].

Specificul evoluției procesului inflamator-purulent în mare parte este determinat de homeostazia imună, ale cărei devieri în cazul maladiilor inflamatorii purulente ale anexelor uterine sunt momente-cheie în patogeniza maladiilor respective și se manifestă prin instaurarea imunodeficienței (deficitului imun). O altă componentă importantă constă în prezența exo- sau endointoxicației [45].

Conform studiilor [30], la un număr de 69% de paciente cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine, s-au constatat dereglări imunologice, exprimate prin diminuarea producerii de anticorpi nativi S-100; MP-65; ACBP 14/18. În cazul persistenței durabile a procesului purulent, dereglările imunologice capătă un caracter grav, legat de alterațiile sistemului de receptori cu adăugarea componentului autoimun inflamator (nivelul ridicat de anticorpi la receptorii γ -interferon s-a înregistrat în 81,8% cazuri, în același timp nivelul mediu de concentrație a depășit valoarea fiziologică cu 71%, ceea ce a determinat gravitatea procesului distructiv).

Studierea indicilor imunității umorale pe un eșantion de 45 de femei cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine a depistat în 7 cazuri o scădere evidentă a nivelului de IgA serică ($1,75 \pm 0,15$ g/l) comparativ cu valorile normale ($2,1-2,9$ g/l), fapt ce demonstrează persistența de durată a procesului inflamator. Nivelul IgG la 7 paciente a depășit valoarea-normă la $17,85 \pm 3,28$ g/l ($p < 0,05$), la 7 ginecopate indicii sau menținut în limitele valorilor normale – $12,85 \pm 0,73$ g/l, la 3 bolnave nivelul IgG era diminuat – $10,3 \pm 0,78$ g/l. La un număr de 9 paciente a avut loc majorarea nivelului IgM ($3,75 \pm 1,43$ g/l), ceea ce indică dezvoltarea unui proces inflamator acut. La 4 paciente IgM s-a menținut în limitele normei ($1,45 \pm 0,07$ g/l), în 3 cazuri s-a atestat diminuarea nivelului IgM serică ($1,13 \pm 0,08$ g/l). Slăbirea imunității umorale din contul scăderii neesențiale a numărului de limfocite CD19+ pe fundalul nivelului scăzut al IgG și al creșterii nivelului IgA până la 3,7-6,5 g/l demonstrează caracterul acut al procesului inflamator anexial. Anume de imunitatea celulară și cea umorală depinde în final eliminarea agentului patogen din organism, iar preparatele antimicrobiene au ca efect anihilarea agentului microbial [39].

Rolul citochinelor în dezvoltarea maladiilor de genă inflamatorie

Citochinele sunt responsabile de evoluția mecanismelor locale de protecție tisulară în asociere cu diverse componente celulare sangvine, ale endoteliului, epitelului și a țesutului conjunctiv. La nivel local, citochinele reglează toate etapele consecutive de evoluție a inflamației și de răspuns adecvat la agresiunea agentului patogen. Pentru aceasta este necesar ca reacția inflamatorie, ca răspuns de autoapărare a organismului, să se desfășoare în tempoul și volumul adecvat, corespunzător gradului de alterație. Activarea celulelor, forțarea producției citochinelor antiinflamatorii (hemoxine, IL-1, IL-6, TNF- α , ș.a.) sunt necesare la etapele inițiale ale inflamației, însă pot fi problematice în cazul în care gradul activizării devine inadecvat, când mecanismele de protecție primordiale escaladează în procese patologice [37, 47].

Inițierea reacției inflamatorii acute are loc datorită activării macrofagelor sedentare și a citochi-

nelor inflamatorii secretate: IL-1, TNF- α , IL-6. Acești componenți servesc drept cauză declanșatoare a schimbărilor multiple locale și de sistem în cazul evoluției procesului inflamator acut [10].

Într-un studiu ce și-a propus evaluarea nivelului de concentrație a citochinelor la 45 de femei cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine [36] în serul sangvin s-a înregistrat o majorare de 2-5 ori, comparativ cu valorile normale, a nivelului citochinelor proinflamatorii TNF- α ($82,7 \pm 64,32$ mg/ml), IL-1 ($78,86 \pm 30,69$ mg/ml), IL-6 ($115,26 \pm 78,76$ mg/ml), care au rolul de mediatori în reacțiile inflamatorii locale, și ai răspunsului imun organic al fazei acute. Majorarea nivelului citochinelor demonstrează o dezvoltare nu doar locală a inflamației, dar și generală. În 20% de cazuri, la etapa fazei acute a inflamației nivelul IL-6 în serul sangvin a depășit limitele normei de 4 ori, iar elaborarea citochinelor induse de agenții patogeni era sporită cu 50% comparativ cu cea spontană. Nivelul ridicat al IL-8 ($231,2 \pm 168,8$) se asociază cu procesele inflamatorii acute și cronice și se corelează cu infiltrarea tisulară a neutrofilelor.

În cazul inflamației producerea monocitelor crește brusc, pentru asigurarea necesității sporite de celule fagocitare. În calitate de factori ce fortifică monocitopoieza se angajează citochinele proinflamatorii, care se produc și se secretă în focarul inflamator [47].

Reieșind din cele expuse, dirijarea proceselor inflamatorii de către citochine și eoul imun sunt necesare pentru dezvoltarea adecvată a reacțiilor de apărare ale organismului la agresiunea factorilor patogeni, iar dereglarea acestui mecanism este condiționată de maladie. Respectiv, insuficiența sau producerea excesivă a citochinelor induce evoluția stărilor patologice destul de grave în organism.

Există 5 categorii de citochine: proinflamatorii, antiinflamatorii, homeopate, factori ce favorizează creșterea celulelor mezenchimale, factori ce provoacă creșterea și diferențierea limfocitelor. O particularitate caracteristică citochinelor este capacitatea activității pegiotrope, efecte de dedublare și obstrucționare, corelația acțiunii în cascadă pentru un sistem unic de dirijare. În acest mod se creează condiții în care una din citochine va induce producerea altei citochine, majorând sau diminuând receptivitatea expresivă a citochinelor. În legătură cu cele expuse, caracterul interacțiunii citochinelor poate fi dominat de antagonism sau invers – de sinergism. De echilibrul citochinelor va depinde în mare parte competența sistemului imun al organismului. Citochinele antiinflamatorii se produc la etapele inițiale ale inflamației, ele asigură și mobilizează activizarea celulelor inflamatorii și participă la declanșarea răspunsului imun specific [13, 19]. Nivelele înalte de citochine endogene sunt relevante în infecțiile acute, maladii autoimune și alergice.

Citochinele ce monitorizează modalitatea și forța eoului imun specific sunt produse de Th1 (IFN- γ și TNF- β) sau Th2 (IL-4, -5, -6, -10, -13). Prima

grupă de citochine asigură superioritatea imunității celulare asupra celei umorale, a doua – superioritatea răspunsului umoral asupra celui celular. Astfel, echilibrul citochinelor influențează eficacitatea barierei antiinflamatorii, deoarece imunitatea celulară este efectivă împotriva microorganismelor patogene intracelulare, iar împotriva microorganismelor patogene extracelulare este mai efectiv răspunsul specific imun umoral. De exemplu, produsul Th2 IL-4 va inhiba majoritatea funcțiilor macrofagelor, IFN- γ active. IL-10 inhibă manifestarea antigenului, producerea citochinelor proinflamatorii, exprimă sinergism față de IL-4. Produsul Th1 IFN- γ inhibă funcția limfocitelor B, care participă la formarea răspunsului imun umoral. În acest mod, sub influența citochinelor separate și prin asocierea lor în grup poate fi modificat caracterul răspunsului imun specific [4, 18].

În funcție de diversitatea tabloului clinic al maladiilor inflamatorii ale organelor genitale ale bazinului mic, la femeile de vârstă reproductivă se înregistrează devieri de concentrație a citochinelor: este caracteristică majorarea de 4-5 ori a nivelului TNF [26].

Utilizarea imunomodulatorilor în tratamentul complex al ginecopatelor cu maladii inflamatorii purulente ale anexelor uterine

Evoluția proceselor purulente (mai cu seamă a celor cu durată îndelungată) în cazul ginecopatelor este însoțită de dereglări profunde morfofuncționale (imune, autoimune, homeostazice), de alterări tisulare la nivelul rețelei de receptori uterini și ovarieni, necesitând aprecierea statutului imun și elaborarea terapiei patogenetice cu scop de corijare a dereglărilor imunologice depistate. În acest context este importantă evaluarea cantității și activității funcționale a celulelor implicate în formarea răspunsului imun [14, 30, 38, 50].

Pentru formele cronice ale maladiilor inflamatorii ale organelor bazinului mic, mai cu seamă în cazurile cu implicarea în proces a organelor adiacente, precum și pentru formele recidivante cu durată îndelungată, este caracteristică insuficiența sistemului imun în totalitate, ce se manifestă în particular prin diminuarea titrului complementar. Corijarea devierilor imunologice la aceste paciente este de regulă dificilă, influențând în mare parte rezultatul tratamentului. În categoria menționată de paciente se înregistrează o imunosupresie, confirmată prin devierea de la normal a majorității indicatorilor imunologici [27, 29].

Cele mai grave consecințe ale maladiilor inflamatorii acute a anexelor uterine (MIAAU) la ginecopate sunt: durerea pelviană cronică, sarcina ectopică, infertilitatea feminină [5]. Tratamentul bolilor inflamatorii pelviene (BIP) necesită un spectru larg de manopere, resurse materiale impunătoare pentru medicație și reabilitare, înlăturarea consecințelor ulterioare ale procesului inflamator. Spitalizarea tim-

purie și aplicarea tratamentului prin celioscopie în MIAAU favorizează redresarea rapidă a parametrilor imunologici celulari și umorali, ce se confirmă prin revenirea la valorile normale a IgA – de la $2,85 \pm 0,28$ la $2,56 \pm 0,18$, IgM – de la $1,73 \pm 0,26$ la $1,82 \pm 0,16$, IgG – de la $18,52 \pm 0,28$ la $14,26 \pm 0,26$, a conținutului de limfocite, CD4/CD8 de la 3,66 la 2,14, la fel prin diminuarea nivelului de complexe imune circulante de la 219,3 la 128.1 u.a. [49].

Tratamentul chirurgical al pacientelor cu BIP, efectuat pe fundalul stării de imunodeficiență secundară, provoacă aprofundarea dereglărilor imunologice, diminuarea reacțiilor imune, scăderea capacității de protecție antioxidantă, ca rezultat al „stresului oxidativ” celular. Utilizarea terapiei tradiționale în astfel de cazuri devine insuficientă, pentru o imunoreabilitare efectivă se impune necesitatea perfecționării complexului de corectare a statutului imunologic și a interferonului [27].

Necesitatea permanentă de căutare a remediilor eficiente de imunocorecție este condiționată de ecoul sistemului imun inadecvat la inflamație în cazul pacientelor MIAAU aflate în stare de imunodepresie, care apare la utilizarea terapiei antibacteriene. Această situație denotă o importanță deosebită includerii remediilor imunotrope în tratamentul complex a MIAAU cu scop de stimulare a forțelor de apărare ale organismului, cu readucerea la normalitate a sistemului imun deviat [42].

Procedeele curative în cazul pacientelor cu MIAAU care nu folosesc dispozitive anticoncepționale intrauterine trebuie orientate primordial spre corijarea statutului imun celular și a sintezei proteice. În cazul acestor paciente se prevede administrarea din start a remediilor combinate: imunofan + reamberin. Din ziua a 6-a (la necesitate), tratamentul se suplimentează cu preparate care redresează funcția sistemului imun umoral (imunovenin), starea membranelor plasmatică (esențiale) și funcția fagocitelor (galavit, glutoxim) [40].

Printre preparatele de imunocorecție se numără și polyoxidonium – un preparat macromolecular activ, fiziologic cu acțiune imunomodulatoare pronunțată. Primordial acțiunea sa este orientată asupra factorilor firești de rezistență: celulelor sistemului endotelial, neutrofilelor și celulelor NK, declanșând activitatea lor funcțională pe fundalul indicatorilor inițial diminuați. Sub acțiunea lui are loc fortificarea producției IL-1 β , IL-6, TNF- α și IFN- α , în esență a citochinelor elaborate preponderent de celulele sistemului endotelial. Este important de menționat că polyoxidoniumul activează sinteza citochinelor menționate, doar în cazul nivelurilor lor inițial scăzute sau medii. În cazul în care nivelele inițiale sunt sporite, numărul citochinelor rămâne neschimbat sau se diminuează [44].

De asemenea, este necesar de menționat avantajul oferit de polyoxidonium în comparație cu alți imunomodulatori, constatând dintr-o gamă largă de acțiuni benefice asupra organismului uman și

posibilitatea utilizării lui în fazele acute ale maladiei. După cum s-a menționat deja, pe lângă efectul imunomodulator, polyoxidonium posedă capacități de detoxifiere, proprietăți antioxidante și de protecție a membranelor, care oferă preparatului dreptul de a fi utilizat în primul rând în tratamentul maladiilor însoțite de dereglări ale sistemului imun.

Polyoxidoniumul a demonstrat o eficiență clinică înaltă în tratamentul complex al cervicitelor, salpingooforitelor, herpesului genital. Aplicarea lui s-a soldat cu vindecarea și dispariția agentului patogen în 95% cazuri la pacientele din lotul experimental; în lotul de control, indicatorii respectivi constituie 70-75 %. În afară de aceasta, durata tratamentului a scăzut de două ori, s-au redus esențial dozele de antibiotic utilizate, s-a diminuat frecvența recidivelor ulterioare [39, 44].

Drept urmare a activizării spectrului de celule endoteliale, a killerilor nativi și a majorării nivelului de citochine produse, se fortifică activitatea funcțională, atât a imunității celulare, cât și a celei umorale. În final, sub influența polyoxidoniumului are loc activizarea întregului sistem imun. Acest tip de modificări ale sistemului imun, ce se realizează datorită influenței preparatelor imunomodulatoare, au fost denumite convențional *modificări central diferende*, adică de la centru spre periferie [8].

Eliminarea oricărui agent patogen infecțios survine ca rezultat al interacțiunii sinergice dintre mecanismele de apărare ale macroorganismului și ale agenților antimicrobieni. Antibioticele, remediile antivirale și antimicotice vor fi ineficiente în cazul imunității antiinfecțioase diminuate. Prin aceasta se explică eficacitatea lor redusă în cazul tratamentului proceselor infecțioase cronice, mai cu seamă când microbiile au o antibioretistență esențială. Rezultă deci că utilizarea preparatelor imunotrope, adică a celor ce dispun de o coacțiune electivă asupra imunității, este justificată în tratamentul complex al maladiilor infecțioase cronice [2, 3, 17, 21, 24, 44].

Concomitent cu efectele imunomodulatoare, preparatul polyoxidonium dispune de efecte pronunțate de detoxifiere, antioxidante, sporește capacitatea de rezistență a membranelor celulare la impactul citotoxic al preparatelor medicamentoase și substanțelor chimice [41, 43].

Includerea probioticului lichid din lactobacterii în terapia complexă a pacientelor cu BIP restabilește echilibrul citochimic, fapt confirmat prin normalizarea nivelurilor IL-1p, IL-6, mărite inițial și scăderea veridică a γ -interferonului [34].

Experiența clinică demonstrează eficacitatea și inofensivitatea utilizării polyoxidoniumului în infecțiile acute și cronice, îndeosebi la indivizii imunocompromiși, adică la persoanele cu semne de imunodeficiență secundară. Aceste avantaje, cum a fost deja menționat, sunt determinate de capacitățile imunomodulatorii, detoxifiante și antioxidante ale preparatului în cauză.

Concluzii

1. Insuficiența sistemului imun la pacientele cu maladii inflamatorii ale organelor genitale interne se reflectă asupra particularităților derulării clinice și a rezultatului curativ și servește drept cauză esențială de acutizare a procesului patologic. Devierile persistente în sistemul imun duc în final la instaurarea imunodeficienței, constituind un fundal de evoluare a maladiilor inflamatorii cronice ale organelor genitale interne și a recidivelor. Acest aspect actualmente este deosebit de important, luând în calcul modificările ecologice care impun diminuarea reactivității imunologice la ginecopate.

2. Utilizarea pe larg a preparatelor antibacteriene, imunostimulatoare nespecifice și a interferonilor nu s-a soldat cu rezultate pozitive și prognosticuri favorabile în tratamentul final al pacientelor. Frecvent se înregistrează trecerea procesului inflamator acut în forma latentă, iar indicatorii imunității stagnează la nivelul inițial.

3. Cu toate că problemele BIP au fost obiectul unui număr impunător de studii științifice, multe probleme continuă să rămână nesoluționate. În particular, problemele ce țin de dificultatea diagnosticului, de preexistența maladiilor inflamator-infecțioase ce induc erori de diagnostic în 43,5% cazuri, suplimentar, în 37,8% cazuri diagnosticul este incomplet, de determinarea gradului de severitate al maladii, care în final influențează volumul aplicațiilor terapeutice.

4. Profilaxia, evidențierea grupurilor de risc în funcție de frecvența recidivelor, diagnosticul timpuriu cu evaluarea complexă a statutului imun, tratamentul consecutiv, suplimentat cu imunocorecția adecvată, cu restabilirea ulterioară a funcției menstruale și celei reproductive capătă în prezent o importanță deosebită pentru conduita pacientelor cu procese inflamatorii cronice în acutizare.

5. Evaluarea clinică și cea paraclinică complexă rămân de perspectivă la pacientele cu BIP și prevăd implementarea determinării markerilor inflamației sistemice și endotoxicozei, evaluarea reactivității activității imunologice, în scopul concretizării mecanismelor patogenetice de dezvoltare a maladiilor inflamatorii la femeile de vârstă reproductivă și soluționării sarcinii de perfecționare a diagnosticării gradului de severitate al procesului inflamator.

Bibliografie

- Bernardis, F. De, Lucciarini R., Boccanera M. et al. *Phenotypic and Functional Characterization of Vaginal Dendritic Cells in a Rat Model of Candida albicans Vaginitis*. In: Infection and immunity, 2006, vol. 74(7), p. 4282-4294.
- Bukharin O.V., Lobakova E.S., Nemtseva N.V., Cherkasov S.V. *Associative Symbiosis*. Yekaterinburg. Ural. Otd. Ross. Akad. Nauk. 2007, p. 123.
- Cherkasov S.V. *Bacterial Mechanisms of Colonial Resistance*. In: Zh. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol., 2006, № 4, p. 100.
- Chung K.F., Adcock I.M. *Signalling and transcriptional regulation in inflammatory and immune cells: importance in lung biology and disease*. In: Eur. Respir. J., 2005, nr. 26, p. 762-763.
- Crocsman S.H. *The Challenge of Pelvic Inflammatory Disease*. In: Am. Fam. Physician., 2006; nr. 73, p. 859-864.
- Evans D.T., Jaleel H., Kinsella M.T., Aggarwal V. *A retrospective audit of the management and complications of pelvic inflammatory disease*. In: Int. J. STD AIDS, 2008, vol. 19, № 2, p. 123-124.
- Halperin R., Svirsky R., Vaknin Z. et al. *Predictors of tuboovarian abscess in acute pelvic inflammatory disease*. In: J. Reprod. Med., 2008, nr. 53, p. 40.
- Feodorova V.A., Lyapina A.M., Ulianova O.V., Polyania T.I., Eliseev Yu.Yu. *High Potency of Novel Polymeric Adjuvant in Eliciting of the Immune Response in Mice to Major Antigens of Chlamydia and Yersinia*. In: Procedia in Vaccinology, 2012, № 6, p. 93-97.
- Gallowitsch-Puerta M., Pavlov V.A. *Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway*. In: Life. Sci., 2007, № 24-25, p. 2325-2329.
- George Cr. *From Fahrenheit to cytokines: fever, inflammation and the kidney*. In: J. Nephrol., 2006, nr. 19, suppl 10, p. 88-97.
- Ilmer M., Bergauer F., Friese K., Mylonas I. *Genital tuberculosis as the cause of tuboovarian abscess in an immunosuppressed patient*. In: Infect. Dis. Obstet. Gynecol., 2009.
- Itsekson A.M., Seidman D.S., Zolti M. et al. *Recurrent pregnancy loss and inappropiate local immune response to sex hormone*. In: Am. J. Reprod. Immunol., 2007, vol. 57, № 2, p. 160-165.
- Karalnik B., Denisova T., Slavco E., Kalymbetov A., Tuganbaev T. *Experimental evaluation of the influence of immunomodulation on the dynamic of lymphocyte antigen (ABL) and antibodies to them. Family health in the XXI century. Papers of the XIY Intern*. In: Sci. Conference, 2010, Rimini-Perm, p. 202-205.
- Khaitov R.M. *Immunology*. M.: GEOTAR-Media Publishing Group, 2008, 256 p.
- Kokryakov V.N. *Notes on Innate Immunity*. St. Petersburg: Nauca, 2006. p. 63.
- Lebedev K.A., Ponyakina I.D. *Immunology of Image-Recognition Receptors*. Moscow, 2008, p. 9.
- Lobacova E.S., Bukharin O.V. *Symbiosis as a From of Organism Existence; in Symbiosis and its Role in Infection*. Yekaterinburg: Ural'sk Otd. Ross. Akad. Nauk., 2011. p. 33.
- Marino J.H., Wiele C.J., Everhart I. M. et al. *Attenuation of cytokine responsiveness during T cell development and differentiation*. In: J. Interferon Cytokine Res., 2006, v. 26, № 10, p. 748-759.
- Omarova M., Karalnik B., Denisova T., Kalymbetov A. *Influence of immunomodulation on the first stage of antigen specific response to herpes vaccine in experiment*. In: Medical and Health Science Jurnal, 2011, vol. 8, p. 21-26.
- Segal A.W. *How neutrophils kill microbes*. In: Annu. Rev. Immunol., 2005, vol. 23, p. 197-223.
- Shank A.E., Kolter R. *New Developments in Microbial Interspecies Signaling*. In: Curr. Opin. Microbiol., 2009, vol. 12, no. 2, p. 205.
- Strieker R.B., Winger E.E. *Update on treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin*. In: Am. J. Reprod. Immunol., 2005, vol. 54, № 5, p. 390-396.
- Trautmann G.M., Kip K.E., Richeter H.E. et al. *Do short-term markers of treatment efficacy predict long-term*

- sequelae of pelvic inflammatory disease. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2008, nr. 198, p. 30.
24. Usvyatsov B.Ya. *New Approaches to Structural-Functional Analysis of Human Microsymbiocenosis*. Yekaterinburg: Ural'sk Otd. Ross. Akad. Nauk., 2011. p. 61.
 25. Voss S., Welte S., Fotin-Mlecsek M. et al. *CD 14 domain with lipopolysaccharide-binding and neutralizing activity*. In: Chembiochem, 2006, V. 7, № 2, p. 275-286.
 26. Аленькина С.А. *Клинико-лабораторные критерии тяжести инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного периода*. Автореф. дисс. к.м.н., Саратов, 2011, 21 с.
 27. Аракелян Б.В., Рухляда Н.Н., Мельников А.С., Санина М.А. *Возможности иммунокорректирующей терапии обострений хронических заболеваний органов малого таза*. В: Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2010, т. 9, № 6, с. 21-24.
 28. Баженова Л.Г., Шрамко С.В., Покачалова М.В. и др. *Диагностические возможности белков семейства макроглобулинов при воспалительных и ретенционных опухолевидных образованиях, доброкачественных и злокачественных опухолях яичников*. В: Российский вестник акушера-гинеколога. 2010, № 5, с. 7-10.
 29. Балакшина Н.Г., Кох Л.И. *Хирургическое лечение гнойных воспалительных заболеваний придатков матки*. В: Бюллетень сибирской медицины, 2010, № 1, с. 70-65.
 30. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Горшилин А.В. *Репродуктивный прогноз у больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза: проблемы и решения*. В: Российский вестник акушера-гинеколога, 2009, № 2, с. 65-68.
 31. Гизингер О.А., Зиганшина Т.А., Зиганшин О.Р. *Возможность использования иммунокорректирующей терапии при лечении воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами у женщин репродуктивного возраста*. В: Вестник дерматологии и венерологии, 2011, № 2, с. 3-9.
 32. Горин В.С., Кондранина Т.Г., Молоткова Д.Е. и др. *Принципы диагностики и рациональной антибиотикотерапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки*. В: Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2009, Т. 8, № 2, с. 47-55.
 33. Горин В. С., Мальтинская Н. А., Сагинор М. Е., Аракелян С. Г., Лапицкий Д. А. *К вопросу о коррекции иммунного статуса у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки*. В: Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. Выпуск XIV, Красноярск, 2007, с. 263-268.
 34. Еланкова Н. Н. *Новые подходы к диагностике и лечению воспалительных заболеваний органов малого таза*. Автореф. дисс. к.м.н., Иваново, 2011, 21 с.
 35. Железникова Г.Ф. *Цитокины как медиаторы течения и исхода инфекций*. В: Цитокины и воспаление, 2009, № 8, с. 10-17.
 36. Каграманова Ж.З. *Клинико-иммунологическое обоснование иммунотерапии больных с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки*. В: Российский вестник акушера-гинеколога. 2006, № 5, с. 29-33.
 37. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб, Фолиант, 2008, 552 с.
 38. Козлова М.И. *Иммуномодулирующее действие иммуноглобулинов при гнойно-септических осложнениях хирургии*. В: Ал. Имм. 2011, т. 12, № 1, с. 98-99.
 39. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. *Современные принципы лечения больных с абсцедирующими формами воспалительных заболеваний придатков матки*. В: Трудный пациент, 2010, т. 8, № 8, с. 4-8.
 40. Макаренко Т. А. *Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. Этиология, патогенез, клиника, принципы дифференцированной терапии*. Автореф. дисс. доктора медицинских наук, Новосибирск, 2013, 36 с.
 41. Москвичов Э.П. *Вплив імунокоригуючих засобів на зміни цитокінового профілю в умовах курсового введення доксорубіцину*. В: Запорожский медицинский журнал, 2013, № 2 (77), с. 32-35.
 42. Никулин Б.А. *Оценка и коррекция иммунного статуса*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 376 с.
 43. Петрушенко Д.А. *Морфологические изменения в сетчатке под влиянием полиоксидона при экспериментальной хронической алкогольной интоксикацией*. В: Таврический мед.-биол. вестник, 2011, т. 14, № 4, с. 315-317.
 44. Пинегин Б. В., Сараф А. С. *Иммуномодуляторы в лечении инфекционно-воспалительных процессов урогенитального тракта*. В: Лечащий врач, 2008; № 9:1, с. 45-50.
 45. Сагинор М. Е. *Оптимизация лечения гнойных воспалительных заболеваний придатков матки (с использованием методом экстракорпоральной гемокоррекции)*. Автореф. дисс. к.м.н., Новокузнецк, 2008, 24 с.
 46. Сенникова О. Б. *Оптимизация лечения больных рецидивирующими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов*. Автореф. дисс. к.м.н., Пермь, 2009, 24 с.
 47. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. *Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2)*. В: Сибирский медицинский журнал, 2008, № 8, с. 5-8.
 48. Степанова Ю.В. *Клинико-иммунологические аспекты применения гравитационной терапии у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки*. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Самара, 2012, 158 с.
 49. Стрекалова Е. Л. *Оптимизация лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки*. Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 2007, 24 с.
 50. Удовика Н.А., Шельгин А.С. *Гнойные и септические заболевания в гинекологии*. В: Жіночий лікар, 2011, №2, с. 27-31.
 51. Хардииков А.В. *Хронический сальпингоофорит: патогенетические механизмы формирования, диагностическая и лечебная тактика*. Автореферат докт. диссертации., М., 2010, с. 3-7.
 52. Шахова О.Б., Тихомирова Н.И., Булава Г.В., Баженов А.И., Саттарова З.И. *Прогностическая значимость интерлейкинов и белков острофазного ответа у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза*. В: Российский вестник акушера-гинеколога. 2011, № 5, с. 12-15.

Prezentat la 25.07.2014