

МИНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

КАЖИНА  
Мария Владимировна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
АУТОВАКЦИНОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ  
ОРГАНОВ ЖЕНЩИН

( клинико-экспериментальные исследования )

14.00.01 - акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Минск 1993

Работа выполнена в Гродненском государственном  
медицинском институте.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,  
профессор В.С.РАКУТЬ

Научный консультант:

кандидат медицинских наук,  
доцент С.Б.ПОЗНИК

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

1. Доктор медицинских наук, профессор И.В.ДУДА
2. Доктор медицинских наук, профессор В.Т.КАМИНСКАЯ

Ведущее учреждение:

Витебский ордена Дружбы  
народов государственный  
медицинский институт.

Защита диссертации состоится "3" дек. 1994 г.  
в 15 час. на заседании специализированного совета К 077.01.05 по  
присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в  
Минском ордене Трудового Красного Знамени государственном  
медицинском институте.

Адрес: 220798, г. Минск, проспект Азаржевского, 33.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Минского  
ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского  
института.

Автореферат разослан "3" дек. 1993 г.

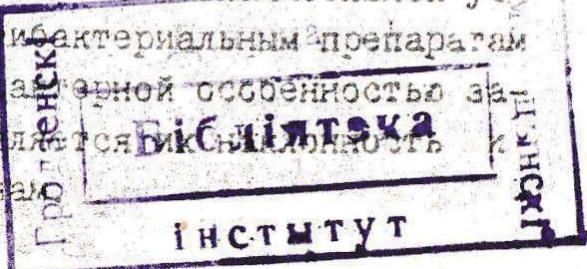
Ученый секретарь,  
специализированного совета,  
кандидат медицинских наук,  
доцент

Г.А.ЛУКАШЕВИЧ

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы. Последние десятилетия характеризуются спределенной эволюцией воспалительных заболеваний гениталий. Это касается как этиологического фактора, так и характера ответных реакций организма больных (Н.Ф.Ульянова, 1985). Воспалительные заболевания гениталий чаще всего возникают в молодом возрасте и у 65-77,6% больных принимают тяжелое хроническое течение, в результате чего нередко женщины теряют трудоспособность (Г.М.Савельева, Л.В.Антонова, 1987). Установлено также, что 30-40% больных хроническими воспалительными заболеваниями страдают бесплодием, а 30% к вынашиванию беременности (Л.Х.Варданян, 1992), поэтому предупреждение и лечение воспалительных заболеваний женских половых органов является важнейшей проблемой охраны здоровья женщин, а восстановление их репродуктивной функции представляет огромную социальную значимость.

Пусковым механизмом развития воспалительных заболеваний внутренних половых органов является воздействие микробного фактора, который определяет формирование очага воспаления и возникновение начальных проявлений заболевания (В.И.Бодяжина, 1978). Данные литературы свидетельствуют о возросшей роли условно-патогенной микрофлоры в развитии воспалительных процессов гениталий (В.Л.Гуртовой, В.Н.Серов, А.Д.Макацария, 1981). О ведущей роли стафилококка как возбудителя воспалительных заболеваний женских половых органов свидетельствуют результаты исследования ряда авторов (Г.М.Савельева, Л.В.Антонова, 1987; Ю.В.Целев, Е.Ф.Кира, 1990), которые установили, что стафилококк выделялся у 66% женщин с воспалением внутренних половых органов. Особое внимание в последнее время привлекают боли, связанные с выраженным экологическими сдвигами в микробных экосистемах человека и, как следствие этого, возросшая агрессивность не только эндогенной, но и экзогенной микрофлоры (В.Г.Дорофейчук, А.И.Волков, 1991; Е.К.Тринус, А.Л.Руденко, 1990; Schubert, 1981). Выделяемые от больных штаммы стафилококков обладают высокой вирулентностью и значительной устойчивостью к широко применяемым антибактериальным препаратам (Б.Л.Гуртовой, В.Н.Серов, 1981). Характерной особенностью заболеваний стафилококковой природы является быстрая хронизация процесса и частым рецидивом.



Широкое, не всегда достаточно обоснованное, назначение антибиотиков способствует появлению стертых вялотекущих форм заболеваний и указывает на то, что эффективность такой терапии резко снижается, а часто и вовсе отсутствует (*Schi-Xiao Wu*, 1989; *Nadal*, 1989). При действии антибиотиков на микробы выявляется также их отрицательное действие на иммуногенез (З.В.Ермольева, Г.Е.Вайсоерг, 1976).

В связи с вышеизложенным оправдан и целесообразен поиск новых методов лечения, которые можно было бы активно внедрить в гинекологическую практику с целью достижения не только противо-воспалительного действия, но и восстановления нарушенной репродуктивной функции, а также повышения защитных сил организма и усиления специфических иммунобиологических реакций. Одним из таких методов является аутовакцинация. Аутовакцинация успешно апробирована при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, сальмонеллезе, рините, туберкулезе, сепсисе и целого ряда других заболеваний инфекционной природы (С.И.Болтрукевич, Н.С.Реутов, С.Б.Позник, 1987; *Hałasa, Millo*, 1991; Е.А.Финкель, С.И.Луцкая, 1972; С.Б.Позник, М.И.Богуцкий, А.Н.Васильева, 1990), - а в гинекологической практике она использовалась в единичных случаях и не нашла широкого применения. В этой связи представляется весьма актуальным исследования по сравнительной оценке иммунологических показателей и терапевтической эффективности аутовакцинации и антибиотикотерапии больных с хроническими воспалительными процессами гениталий.

Цель работы. Целью настоящей работы является обоснование на основе экспериментальных и клинико-иммунологических исследований целесообразности применения аутовакцины в лечении хронических гнойно-воспалительных заболеваний гениталий.

Задачи исследования.

1. Изучить бактерицидное действие различных консервантов на стафилококки.
2. Исследовать иммунологическую и биологическую активность стафилококковых вакцин, приготовленных на различных консервантах в эксперименте.
3. Применить в клинике наиболее эффективную иммунологическую аутовакцину, приготовленную из стафилококков, выделенных от пациенток, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями.

ми гениталий.

4. Определить иммунологические показатели в крови женщин с воспалительными хроническими заболеваниями гениталий до и после вакцинотерапии. Дать оценку клиническому эффекту аутовакцинотерапии.

5. Провести клиническое и иммунологическое обследование женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий до и после антибиотикотерапии.

6. Дать сравнительную оценку эффективности аутовакцинотерапии и антибиотикотерапии при этих заболеваниях.

Научная новизна. Впервые проведена сравнительная оценка антимикробных свойств различных биологически активных консервантов. Предложена новая модификация консерванта для приготовления вакцин. Приготовленная на данном консерванте аутовакцина обладала более высокой иммуногенной активностью по сравнению с вакцинами, приготовленными на других консервантах. Установлена закономерность нарастания титра антител в сыворотке крови животных в зависимости от используемых для приготовления вакцин консервантов.

Впервые показаны преимущества аутовакцинотерапии (клинически и иммунологически) по сравнению с антибиотикотерапией больных с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий. В работе установлено, что аутовакцинотерапия приводит к восстановлению соотношения субпопуляций клеток клеточного иммунитета –хелперы-супрессоры. Показана нормализация факторов естественной резистентности организма после проведенного курса аутовакцинотерапии.

Полученные данные позволяют расширить представление о патогенетических механизмах иммунологических сдвигов при хронических воспалительных заболеваниях гениталий и обосновать необходимость их иммуноспецифической коррекции.

Практическая ценность работы. Предложенный на основе низких концентраций альдегидов – консервант, оценка его бактерицидных свойств, приготовление на нем вакцины и выявление иммунологической ее активности при более детальном исследовании может найти практическое применение при промышленном изготовлении различных вакцин и сывороток, а также в биотехнологии как малотоксическая, недорогостоящая смесь веществ, обладающая сан-

терицидными свойствами. Определен оптимальный режим применения стафилококковой вакцины, приготовленной на модифицированной нами бактерицидной жидкости Горгиева, выявлена динамика образования антител, обоснована необходимость использования аутовакцины для лечения в гинекологической практике. Определение беталитической активности сыворотки крови пациенток может быть использовано в качестве интегрального показателя, считывающего глубину или различную степень патологического процесса, а также эффективность последующего лечения. Показана целесообразность аутовакцинотерапии при хронических воспалительных заболеваниях гениталий, так как она оказывает иммуномодулирующее действие, восстанавливая исходно сниженные показатели клеточного и гуморального иммунитета и факторов естественной резистентности организма, повышает эффективность лечения, предупреждает рецидивы болезни или переход заболевания в хроническую форму.

Внедрение результатов исследования в практику. Метод аутовакцинотерапии внедрен в повседневную практику Гродненской клинической больницы скорой медицинской помощи, в амбулаторную практику женской консультации г. Волковыска.

По теме диссертации получено рационализаторское предложение: "Способ усиления иммуногенности стафилококковой вакцины в эксперименте" (в соавторстве с С.Б.Позняком). Удостоверение № 1269 от 25.06.1992 года. Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе для студентов IV курса лечебного факультета Гродненского государственного медицинского института.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обобщены на кафедральных совещаниях кафедры акушерства и гинекологии Гродненского государственного медицинского института;

- на конференциях молодых ученых и специалистов г. Гродно (1986, 1990, 1991, 1992, 1993);
- на II международном симпозиуме "Реабилитация иммунной системы" (г.Цхалтубо, 1990 г.);
- на конгрессе аллергологов и иммунологов (г. Цюрих, Швейцария, 1991 г.);
- на 5-ом международном конгрессе по питанию (г. Пловдив, Болгария, 1993 г.);

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы (134 отечественных и 72 иностранных источника), содержит 7 рисунков, 14 таблиц. Работа изложена на русском языке на 126 страницах.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Методом серийных разведений подобраны минимальные концентрации формалинового и глутарового альдегидов, которые в смеси обладали бактерицидным действием на стафилококки.

2. Динамика нарастания концентрации антител в сыворотке крови мышей после вакцинации находится в прямой зависимости от используемого для приготовления вакцины консерванта.

3. У женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий имеет место вторичный иммунодефицит, проявляющийся в угнетении клеточного и гуморального иммунитета и изменении факторов естественной резистентности.

4. После лечения этих женщин аутовакциной наряду с хорошим клиническим эффектом восстанавливаются показатели клеточного, гуморального иммунитета и факторы естественной резистентности организма. В течении 3-х лет не наблюдалось рецидивов заражения.

5. У женщин, леченых антибиотиками, симптомы заболевания исчезали через 5-7 дней. Однако не наблюдалось нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета. Через 3-4 недели возникали, как правило, рецидивы генитальной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть работы выполнена на белых беспородных мышах массой 20-22 г. Всего использовано 500 мышей. Вакцину готовили из 3-х штаммов стафилококков 7345, 7545, 7625, выделенных от больных хроническим тонзиллитом. Патогенность стафилококков определяли на основании изучения гемолитической, лецитиназной и плазмокоагулирующей активности. Для приготовления убитых вакцин использовали 24-часовые культуры выделенных штаммов стафилококков. В качестве консервантов применяли бактерицидную жидкость (Т.В.Горгиев, 1966, № 1), смесь формалинового и глутарового альдегидов и 0,5% раствор новокаина в сочетании с бактерицидной жидкостью Горгиева (издана С.В.Позняком).

модификация). На основе 3-х консервантов готовили 3 вакцины, их помещали в термостат на 24 часа при 37°C, затем проверяли на стерильность путем высея материала на жидкие и пластинчатые среды. После подтверждения стерильности вакцины использовали для работы. Для изучения иммуногенности вакцин использовано 300 мышей. Вакцины № 1, № 2, № 3 вводили мышам внутрибрюшинно в возрастающих концентрациях: 0,1, 0,25, 0,5, 0,75 мл с интервалом в 72 часа. 1 мл вакцины содержал около 100 млн. микробных клеток по оптическому стандарту. Иммуногенную активность стафилококковых вакцин оценивали по титру агглютининов и устойчивости животных к заражению живой культурой стафилококка. Для этой цели по 18 мышей из каждой группы забивали декапитацией через 2-4-6-8 недель после последнего введения вакцины, брали кровь, объединенную от 3-х животных, получали сыворотку и использовали ее для определения титра агглютининов. Для постановки реакции агглютинации диагностиком служила 2-3 млрд. взвесь по оптическому стандарту из стафилококков 7345, 7545, 7625. Контролем служила сыворотка невакцинированных мышей. Через 10 недель от начала вакцинации подопытным и контрольным невакцинированным животным была введена внутрибрюшинно 6 млрд. взвесь живых стафилококков. Наблюдение по выживаемости животных проводилось в течение 7 дней.

На обследовании находились 64 пациентки репродуктивного возраста, страдающие хроническими воспалительными заболеваниями гениталий более 3-х лет. Хронизация процесса определялась следующими признаками: длительность течения воспалительного процесса, многократность и безуспешность лечения; частые обострения, особенно в осенне-весенний периоды; полиморфность и антибиотикорезистентность высеиваемой из цервикального канала микрофлоры.

Все больные разделены на 2 группы. Базовая группа - 34 человека составляли больные, из цервикального канала которых были выделены стафилококки. Эта группа больных лечилась аутовакциной.

Вторая группа больных - 30 человек с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий - лечилась стационарно антибиотиками по стандартной методике, принятой в клинике. Контрольную группу для изучения иммунитета составляли 50 клинически здоровых женщин-доноров. У всех больных проводилось бактериологическое и бактериологическое исследование выделений из цер-

зикального канала.

Аутовакцины готовили на бактерицидной жидкости Горгиева в нашей модификации с С.Б.Позняком. Густота вакцины 700-800 млн. клеток в 1 мл по оптическому стандарту. После проверки на стерильность больным вводили вакцину внутрикожно - подкожным способом в возрастающих концентрациях от 0,1 до 1 мл с интервалом в 2-3 дня. Клинико-иммунологическое обследование больных проводилось до лечения и через месяц после завершения курса терапии. Помимо общеклинических исследований, включающих и инструментальные методы, определяли и иммунологические показатели: количество Т- и В-лимфоцитов, теофиллинрезистентных и теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов, содержание иммуноглобулинов А - М - С (Д.К.Новиков, 1987). Из факторов естественной резистентности организма определяли бактерицидную активность сыворотки крови, комплемент, бета-лизины, лизоцим по фагоцистическим методам (А.Б. Чемный, 1972). Все материалы исследований обработаны методом вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента и коэффициента достоверности для разностных вариационных рядов на ЭВМ "Электроника Б3-34".

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Иммунологическая активность стафилококковых вакцин, приготовленных на различных биологически активных консервентах (экспериментальное исследование)

Для приготовления вакцин и последующей иммунизации животных выделены Э штамма стафилококков от больных, находившихся на стационарном лечении. Отобранные штаммы стафилококков характеризовались высокой ферментативной активностью. Они коагулировали кроличью плазму, гемолизировали эритроциты человека, продуцировали лецитиназу. Все штаммы характеризовались множественной резистентностью к антибиотикам. Для приготовления убитых вакцин использовали взвесь трех штаммов стафилококков 7345, 7545 и З консерванта. Бактерицидная жидкость Горгиева, защищенная авторским свидетельством № II18269, уже прошла пирокур апробацию при аутовакцинотерапии хронического рецидивирующего фурункулеза, множественных абсцессов, хронических циститов (П.В. Горгиев, 1966) и не требовала дополнительных исследований. Второй консервант представлял нашу модификацию. В отдельном экспе-

рименте была подобрана такая концентрация новокаина, добавление которой к жидкости Горгиева не нарушало антимикробные свойства последней. Третий консервант представлял собой смесь формалинового и глутарового альдегидов. Эти альдегиды в качестве анатомических и гистологических фиксаторов используются уже давно. Наша задача заключалась в том, чтобы по возможности снизить концентрации используемых в качестве биологических консервантов-альдегидов. Методом серийных разведений нам удалось подобрать такие концентрации альдегидов, которые обладали бактерицидным действием (рис. I).

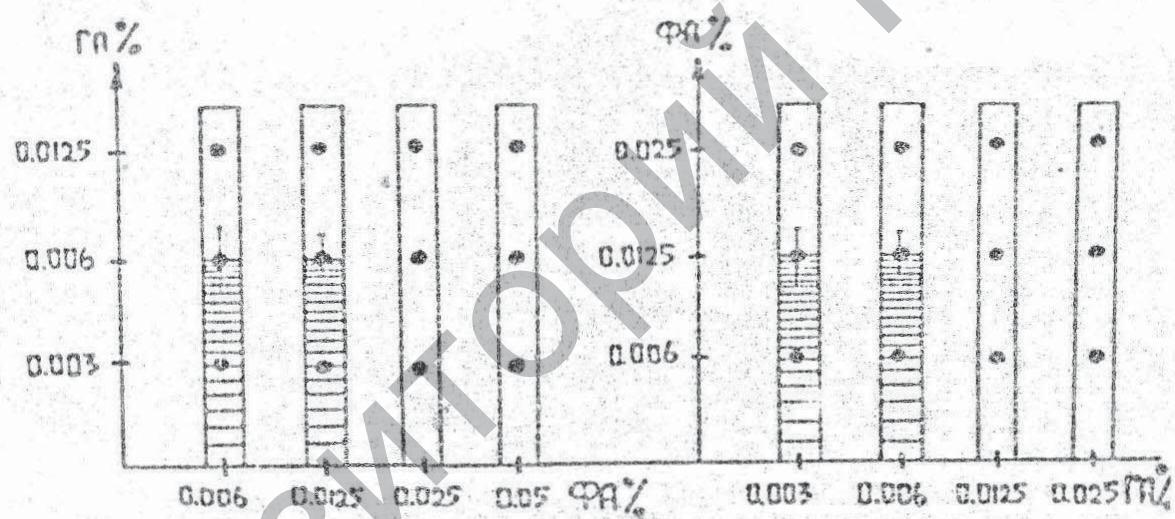


Рис. I. Бактерицидные свойства смеси растворов глутарового альдегида (ГА) и формальдегида (ФА). В столбики включена постоянная концентрация одного из альдегидов. Заштрихованные части – рост стафилококка.

Бактерицидные свойства глутарового альдегида проявлялись в концентрации 0,0125% и выше при смешивании его с формалином. Растворы формальдегида убивали стафилококков в концентрации 0,025% и выше в сочетании его с глутаровым альдегидом. Полученные результаты указывают, что антимикробные свойства глутарового альдегида проявляются в более низкой концентрации по сравнению с формалином. Таким образом, для приготовления вакцины была использована смесь минимальной концентрации формалина (0,025%) и

низкой концентрации глутарового альдегида (0,0125%). Эта смесь обладала бактерицидным эффектом на стафилококки. После отбора консервантов были приготовлены 3 стафилококковых вакцины и белые мыши вакцинированы. Эффективность вакцинации учитывалась путем определения титра агглютининов в сыворотке крови, а также по выживаемости мышей после заражения их внутрибрюшно живыми стафилококками.

Динамика нарастания титра антител зависела от времени, прошедшего после последней инъекции вакцины и от биологической активности консервантов, используемых для приготовления вакцин (рис. 2).

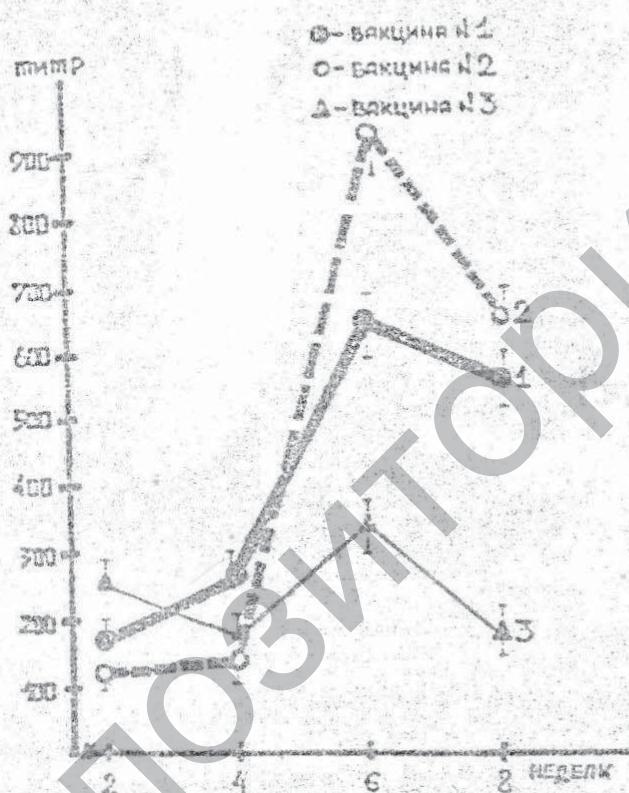


Рис. 2. Титр агглютининов в сыворотке крови вакцинированных мышей.

Вакцина I - консервант - жидкость Гогиева.

Вакцина 2 - консервант - жидкость Горгиева и новокаин.

Вакцина 3 - консервант - смесь глутарового альдегида и формальдегида.

Для вакцины I характерно постепенное нарастание титров агглютининов в сыворотке крови в течение 6 недель. При использовании вакцины № 2 наблюдалось более медленное образование антител в течение первых 4-х недель, затем наблюдался резкий подъем титра антител к 6-й неделе и последующий спад уровня агглютининов к 8-й неделе эксперимента. При применении вакцины № 3 обнаружено значительно меньшее количество агглютининов в сыворотке крови. Обращает на себя внимание 2-х фазный подъем уровня антител в крови животных: на 2-ой и 6-ой неделе после окон-

чания вакцинации вакциной № 3. Оценивал результаты проведенной работы, можно сказать, что наиболее перспективной в плане иммунологического ответа оказалась вакцина № 2, приготовленная на жидкости Горгиева в нашей модификации. Консервант, предложенный на основе низких концентраций альдегидов, может найти широкое применение в молекулярной биологии и биотехнологии. Образование антител – это своеобразный биологический ответ организма на введение извне чужеродного антигена. Поэтому результаты серологического исследования необходимо оценивать при сопоставлении с действием на организм вакцинированных животных живой культуры стафилококков. По нашим данным, введение внутрибрюшинно 0,5 млрд. взвеси живой культуры стафилоконка выявило высокую устойчивость подопытных мышей к этой инфекции. У всех вакцинированных мышей, независимо от используемого для приготовления вакцины консерванта, – наблюдалась 100% выживаемость. В контрольной группе мышей, которым вакцина не вводилась, к 7-м суткам погибло 12 (66,7%) животных из 18.

Таким образом, полученные в эксперименте данные показали высокий защитный эффект вакцинации мышей к повреждающему и токсическому действию факторов патогенности стафилококков. Особенно высокой иммуногенностью обладала вакцина № 2, приготовленная в нашей модификации, поэтому для дальнейшей аутовакцинотерапии применяли именно этот консервант.

#### Сравнительная характеристика аутовакцинации и антибиотикотерапии у больных с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий (клиническая часть работы)

Обследование всех пациенток проводили по единой схеме, включающей изучение анамнеза, данных общего и гинекологического статуса, общепринятые лабораторные, а также специальные методы исследования. Исключали специфические заболевания.

Стадия обострения основного заболевания характеризовалась четко выраженной клинической картиной и подтверждалась выделением патогенного микробного фактора. У большинства больных был экссудативный процесс в придатках, у 23 – тубовариальное образование, подтвержденное с помощью ультразвукового обследования на аппарате "Алака". У 17 обследованных выявлены четкие симптомы раздражения брошины. Более чем половина женщин жаловалась на постоянные боли. Основной жалобой являлся болевой синдром различной интенсивности и локализации с иррадиацией болей в область

малого таза. Иррадиация боли в пояснично-крестцовую область, наружные половые органы и нижние конечности (28 пациенток) свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс вегетативных образований малого таза и брюшной полости. У 17 обследованных больных отмечался стойкий субфебрилитет. На нарушение генеративной функции жаловались 18 женщин. У 7 из них были нарушения менструальной функции.

Процесс обострения основного заболевания сопровождался выделением микроорганизмов, зачастую патогенных. Именно такие больные, из цервикального канала которых был выделен патогенный стафилококк, вошли в базовую группу, которым было проведено лечение аутовакциной.

Результаты иммунологического обследования при поступлении больных в стационар показали, что у всех пациенток в той или иной мере развивался иммунодефицит (рис. 3).

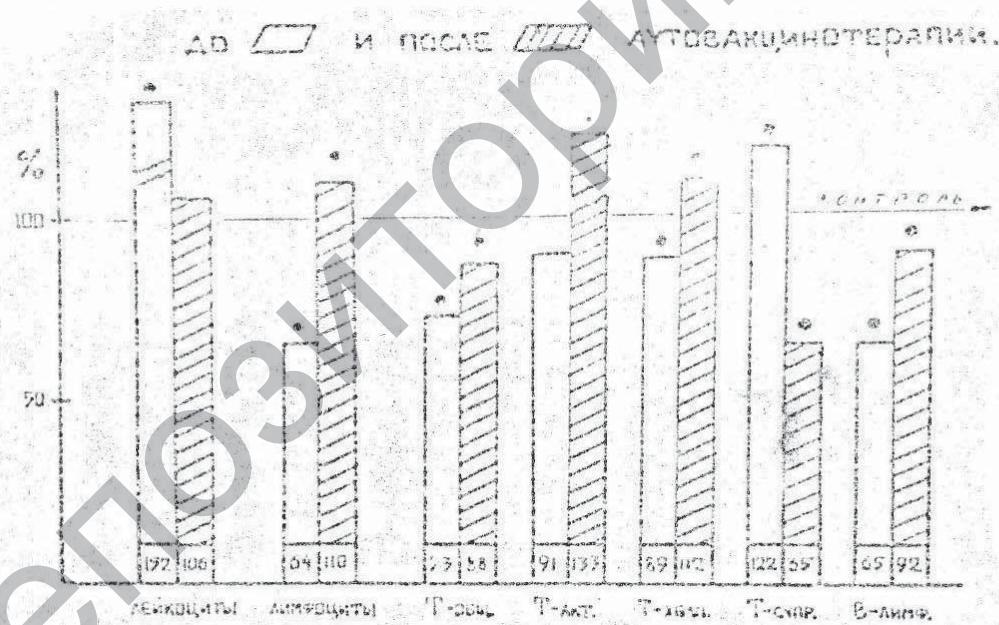


Рис. 3. Показатели клеточного иммунитета у больных хроническими воспалительными заболеваниями гениталий до и после аутовакцинации, \* р < 0,01.

При лейкоцитозе наблюдалось снижение лимфоцитов на 36% ( $p < 0,001$ ), Т-лимфоцитов общих на 27% ( $p < 0,01$ ), а В-лимфо-

цитов на 35% ( $p < 0,001$ ). Уменьшение количества Т-лимфоцитов сопровождалось изменением активности субпопуляций их: угнетением хелперной функции Т-лимфоцитов и повышением активности Т-супрессоров. По данным литературы сведения очень противоречивы в отношении фенотипического профиля лимфоцитов в периферической крови у больных с хроническими воспалительными заболеваниями (А.С.Стрижаков, 1988; Л.А.Гром, 1990). Подтверждают это и полученные нами данные в группе больных, отобранных для лечения антибиотиками (рис. 6). У этой группы больных отсутствуют различия в субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови.

Для В-лимфоцитов характерным является синтез специфических и неспецифических иммуноглобулинов. Нами установлено, что уровень иммуноглобулинов M, G снижен незначительно у больных, отобранных для аутовакцинации (рис. 4).

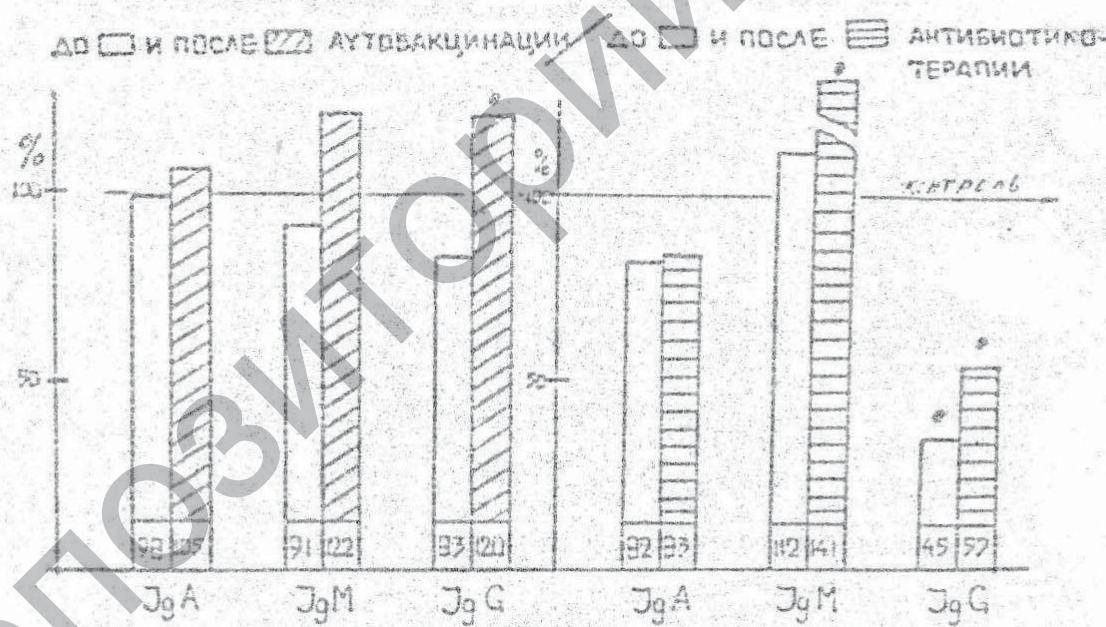


Рис. 4. Уровень иммуноглобулинов у больных хроническими воспалительными заболеваниями гениталий. \*  $p < 0,01$

У пациенток, леченных антибиотиками, исходное содержание иммуноглобулина G оказалось значительно ниже (45%,  $p < 0,001$ , от нормальных контрольных величин). Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. Н.Ф.Ульянова (1985) отмечает характерное снижение содержания иммуноглобулинов A и G при хронических воспалительных процессах прилатков матки.

У всех обследованных нами пациенток наблюдались изменения факторов естественной резистентности организма – снижена бактерицидная активность сыворотки ( $p < 0,01$ ), уровень лизоцима ( $p < 0,001$ ) и значительно повышена концентрация бета-лизинов ( $p < 0,001$ ) (рис. 5).



Рис. 5. Факторы естественной резистентности у больных хроническими воспалительными заболеваниями гениталий.

Таким образом, у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий имеет место иммунодефицит. Для коррекции иммунодефицита была использована стафилококковая аутовакцина. Оценивая результаты лечения аутовакциной, следует подчеркнуть, что ее применение привело к хорошему клиническому эффекту у 93% больных. При этом наблюдалось уменьшение размеров очагов воспаления, исчезновение болей, нормализация менструальной функции, уменьшение аллергических реакций. Исчезали гнойные выделения из половых путей. Наиболее длительно сохранялась повышенная температура, однако к концу аутовакцинотерапии практически все пациентки отмечали нормализацию температуры тела. Подавляющая часть пациенток (98%), прошедших курс аутовакцинотерапии, в течение 3-х лет повторно не обращались за помощью по поводу основного заболевания. У больных этой группы отмечено также вос-

становление исходно сниженных показателей клеточного иммунитета (рис. 3 и 5). Количество лимфоцитов повысилось на 46% ( $p < 0,001$ ) и возрос уровень В-лимфоцитов и активных Т-лимфоцитов, нормализовалось соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов: количество хеллеров - увеличилось ( $p < 0,01$ ), а уровень супрессорных клеток достоверно снизился ( $p > 0,001$ ). У пациенток, леченных аутовакциной, наблюдался позитивный эффект в синтезе антител (рис. 4). Повысился уровень иммуноглобулинов М и G. Из литературных источников известно, что при бактериальных воздействиях первыми синтезируются иммуноглобулины М, при повторной стимуляции организма антигенами нарастает титр иммуноглобулина G (Д.К.Новиков, 1987). Введение аутовакцины нашим больным постепенно в возраставших дозах способствовало повышенному синтезу иммуноглобулинов 2-х классов - М и G (рис. 4). Из факторов естественной резистентности отмечалось восстановление уровня лизоцима, повышение бактерицидной активности сыворотки крови и уровня комплемента, а также нормализация уровня бета-лизинов (рис. 5). У женщин, леченных антибиотиками без аутовакцинации, симптомы заболевания (бели, зуд во влагалище, гиперемия, отек слизистой оболочки влагалища и шейки матки) исчезали через 5-7 дней. После курса лечения менее интенсивным был хронический синдром, однако только 17 (57%) пациенток отрицали наличие болевых ощущений при обследовании перед выпиской их из стационара. Анализ иммунологического профиля этих больных указывает на частичное восстановление исходно сниженных показателей клеточного иммунитета (рис. 6). Несмотря на высокий уровень лимфоцитов, количество Т- и В-лимфоцитов осталось сниженным. Дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций изменился в сторону увеличения упрссорных клеток. Некоторые авторы отмечают негативное действие антибиотиков на постинфекционный иммунитет. В частности обращается внимание на иммуносупрессивное действие антибиотиков, в результате чего подавляется синтез образования антител (Ю.В.Целев, 1990). Подтверждением этого служат наши результаты. Уровень иммуноглобулинов G после лечения женщин антибиотиками остался на таком же низком уровне как и до лечения (рис. 4). Интересным фактом является значительное повышение концентрации иммуноглобулинов M после антибиотикотерапии. Анализ литературных данных дает основание предположить, что антибиотики блокируют переключение синтеза иммуноглобулина M на более позднюю стадию выработки имму-

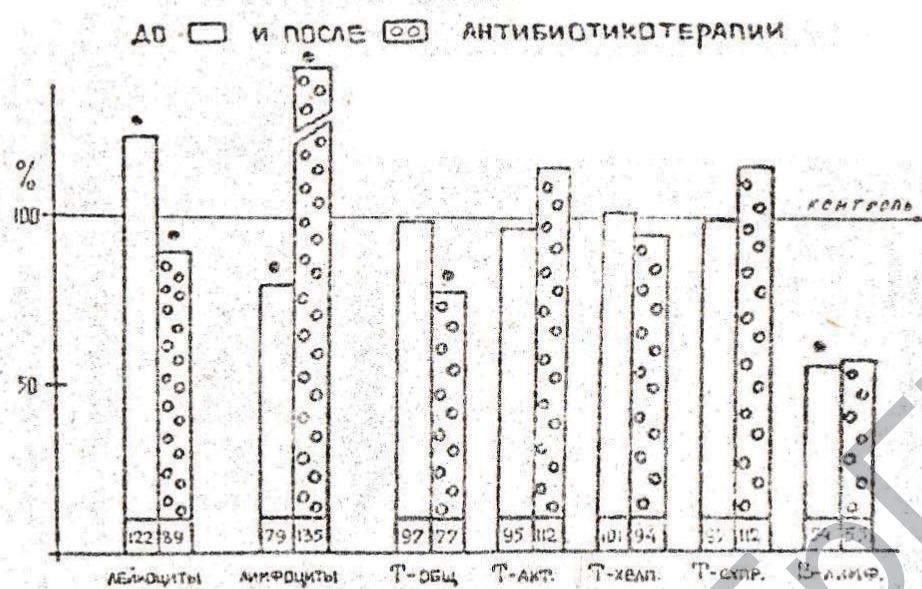


Рис. 6. Показатели клеточного иммунитета у больных хроническими воспалительными заболеваниями гениталий до и после антибиотикотерапии.

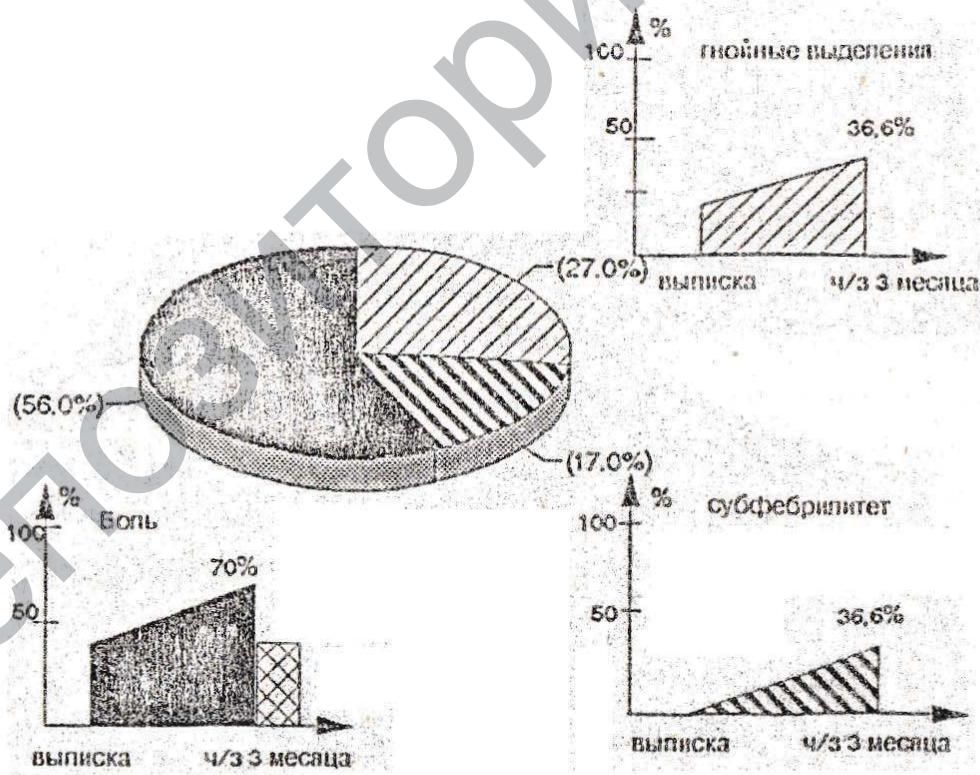


Рис. 7. Динамика интегральных симптомов после лечения антибиотиками или аутовакциной.



ноглоубулинов Г. Из факторов естественной резистентности антибиотикотерапия полностью восстанавливает уровень лизоцима и комплемента, частично бактерицидную активность сыворотки крови, а также нормализует бета-литическую активность. Сравнительный анализ последствий 2-х методов лечения больных хроническими воспалительными заболеваниями гениталий представлен на рис. 7.

За основу взяты 3 интегральных симптома гинекологической патологии: повышение температуры, боль и гнойные выделения (рис. 7). До лечения – постоянные боли внизу живота с иррадиацией в поясничную область отмечены у 36 (56%) женщин из 64. На постоянные гнойные выделения жаловались 17 пациенток (27%). У 11 из 64 больных (17%) наблюдалось повышение температуры. Через 3 месяца после антибиотикотерапии повышение температуры и гнойные выделения возобновились у 11 женщин (36,6%) из 30, а с болевыми ощущениями повторно обратились к врачу 21 пациентка (70%). После аутовакцинотерапии отмечены только боли в связи с наличием спаечного процесса лишь у 7 (20%) пациенток.

Таким образом, аутовакцинотерапия при хронических воспалительных заболеваниях гениталий по сравнению с антибиотикотерапией наряду с положительным клиническим эффектом оказывает иммуномодулирующее действие, восстанавливая исходно сниженные показатели клеточного и гуморального иммунитета и факторов естественной резистентности организма. Улучшение иммунологических показателей было наиболее выражено у больных с хорошим клиническим эффектом. Аутовакцинотерапия повышает эффективность лечения, предупреждает рецидивы болезни или переход заболевания в хроническую форму.

### ВИЗОПИ

1. Установлены (разработаны) минимальные концентрации смеси формалинового (0,025%) и глутарового (0,0125%) альдегидов, обладающих бактерицидным действием: для первого из них она в 20 раз, а для второго в 6 раз ниже используемых в практике.

2. Добавление новокаина в определенной концентрации к жидкости Гогтиева не нарушает ее antimикробные свойства и усиливает иммуногенность стафилококковой вакцины: максимальное же действие антител отмечалось через 4 недели после окон-

чания вакцинации.

3. Введение внутрибрюшного 6 млрд. звезд живой культуры стафилококка выявило высокую устойчивость иммунизированных мышей к этой инфекции. У всех вакцинированных мышей, независимо от используемого консерванта наблюдалась 100% выживаемость. В контрольной группе 66% - мышей погибли.

4. Хронические воспалительные заболевания гениталий сопровождаются нарушением клеточного и гуморального иммунитета: снижение численности Т-розеткообразующих клеток, дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций (хелперы, супрессоры), уменьшение относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов, снижение иммуноглобулинов G, а также снижение факторов естественной резистентности организма.

5. Применение аутовакцинотерапии при хронических воспалительных заболеваниях гениталий привело к хорошему клиническому эффекту у 93% больных. Повторно не обращались за помощью по поводу основного заболевания 95% пациенток.

6. У больных, прошедших курс аутовакцинотерапии, наблюдалось восстановление клеточного иммунитета: повысилось общее количество лимфоцитов на 46%, активных Т-лимфоцитов на 42%, В-лимфоцитов на 27%. Нормализовалось соотношение субпопуляций: число хеллеров увеличилось на 20%, а уровень супрессорных клеток снизился на 57%.

7. Аутоиммунизация больных сопровождалась восстановлением гуморального иммунитета, возрастанием уровня иммуноглобулиновых антител 2-х классов: М-на 22% и Г-на 20%.

8. Из факторов естественной резистентности после аутовакцинотерапии отмечалось восстановление активности лизоцима, повышенеие бактерицидной активности сыворотки крови и значительно (в 2 раза) снижение уровня бета-лизинов.

9. Антибиотикотерапия блокирует переключение синтеза иммуноглобулинов М на G и, как следствие этого, значительно повышается уровень иммуноглобулина М в сыворотке крови.

10. Введение антибиотиков больным с хроническим воспалительным процессом гениталий усугубляет исходно сниженный иммунитет: уровень Т- и В-лимфоцитов понижен, а количество Т-супрессорных клеток повышенное. У женщин, лечимых антибиотиками, симптомы заболевания (гнойные выделения, зуд влагалища, гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища и шейки матки) исчезают.

ли через 5-7 дней. Нормализации противоинфекционной (иммунологической) защиты не наблюдалось. Почти у всех больных, несмотря на "быстрый" клинический эффект через 3-4 недели возникали рецидивы генитальной инфекции.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным, страдающим хроническими гноино-воспалительными заболеваниями гениталий в течение более 3-х лет, при наличии сопутствующего иммунодефицита рекомендуется аутовакцинотерапия, так как она оказывает иммуномодулирующее действие, повышает эффективность лечения и предупреждает рецидивы болезни.

2. На основании определения показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также факторов естественной резистентности у больных хроническими воспалительными заболеваниями гениталий можно судить о глубине иммунодефицита и также о различной степени патологического процесса.

3. Определение содержания бета-лизинов у больных хроническими воспалительными заболеваниями может быть использовано в клинической практике для контроля за эффективностью проводимого лечения.

4. Рекомендуется использовать результаты проведенных исследований в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии медицинских институтов и институтов усовершенствования врачей.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иммуногенность стафилококковой вакцины, приготовленной с различными консервантами // Молодежь и научно-технический прогресс: Тезисы 3-й Гродненской областной конференции молодых ученых и специалистов. - Гродно, 1986. - С. 25-26. - (Составл.: С.Б.Позняк).

2. Критерии оценки эффективности иммунотерапии хронических заболеваний дыхательного тракта // Реабилитация иммунной системы: Тезисы 2-го Международного симпозиума. - Цхалтуба, 1990. - С. 51. - (Составл.: С.Б.Позняк).

3. Effect of Biological Agents from Attenuated Cancer Cells on Growth of Transplantable Tumors in Rats and Mice // "Vitamins and Biofactors in Life Science": Abst. of the First International Congress.-Kobe (Japan), 1991. - P. 109. - (et Траубкина).

4. Аутавакцинетерапия в амбулаторной гинекологии // Тэзы 7-ай Гродзенской областной конферэнцыі маладых вучоных і спецыялістаў, прысвечанай 250-годдзю з дня нараджэння Ж.Э.Жылібера. - Гродна, 1991. - С. 102.
5. Абаронны ёфект аутавакцынатэрапіі супраць Інфекцыйных зачворванняў геніталіі // Тэзы 8-ай Гродзенской областной конферэнцыі маладых вучоных і спецыялістаў, прысвечанай да 25-годдзя з дня заснавання медыцинскага Інстытута. - Гродна, 1993. - С. 81.
6. Сравнительная оценка токсичности консервантов, используемых для приготовления вакцин // 5-й национальный конгресс по питанию. - Пловдив (Болгария), 1993. - С. 77.
7. Экспериментальное изучение аутавакцин приготовленных на различных консервантах // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1993. - № 5. - С. ... (Соавт. С.Б.Позняк).
8. Задитный ёфект аутавакцинетерапии против стафилококковой гинекологической инфекции // Тезисы докладов итоговой научной конференции ГГМІ. - Гродно, 1992. - С. 24.
9. Влияние внутреннего облучения инкорпорированными радионуклидами на некоторые показатели иммунитета у больных хроническим аднекситом // Тезисы докладов Международной научной конференции, посвященной 25-летию ГГМІ. - Гродно, 1993. - С. 176. - (Соавт.: Г.Н.Михальцевич, А.П.Павловск.).

А.К.Жилиц