

На правах рукописи

**Оккель Юлия Владимировна**

**СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА ПРИ МАТОЧНЫХ  
КРОВОТЕЧЕНИЯХ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА НА ФОНЕ  
ХРОНИЧЕСКОГО ОПИСТОРХОЗА**

14.00.01 – акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2008



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Среди нарушений функций репродуктивной системы в период полового созревания одной из наиболее частых форм являются маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП), приводящие со временем к стойким нарушениям менструальной и генеративной функций, к гормонально обусловленным заболеваниям. В настоящее время в структуре гинекологической заболеваемости детей и подростков пубертатные маточные кровотечения составляют от 10 до 48% (Вихляева Е.М., 2000; Богданова Е.А., 2005; Коколина В.Ф., 2006; Ушакова Г.А., 2006; Радзинский В.Е., 2007; Pasricha S.R., 2008).

Известно, что при МКПП основными этиологическими факторами могут являться хронические и острые инфекционные заболевания, хронические заболевания печени (Гуркин Ю.А., 2003; Уварова Е.В., 2008; Chen В.Н., 1998). В настоящее время ведущими соматическими патологиями детского возраста являются заболевания желудочно-кишечного тракта, одной из которых является описторхозная инвазия. Описторхоз – паразитарное заболевание человека с природной очаговостью в северо-восточном регионе страны и за рубежом, которое в силу недостаточной борьбы с ним и миграционных процессов населения, имеет тенденцию к росту (Калюжина М.И. и соавт., 2000, Radomyosis В. et al., 1998; Огородова Л.М. и соавт., 2007). Клиника описторхоза отличается полиморфизмом и, наряду с признаками поражения органов обитания описторхисов (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа), при хроническом описторхозе (ХО) наблюдаются изменения в иммунной системе. (Сепиашвили Р.И., 1998; Белобородова Э.И., 2000; Калюжина М.И., 2004; Liu L.X., 1996).

У подавляющего большинства девочек с МКПП обнаруживается снижение общей иммунобиологической реактивности (Земсков В.М., 2000, Кучумова О.Ю., 2004). Иммунный ответ характеризуется повышением активности антигенпрезентирующих клеток (моноцитов, макрофагов, эндотелиоцитов и др.). В результате этого возрастает продукция цитокинов, в частности интерлейкина-4 (IL-4), принимающего непосредственное участие в осуществлении иммунного ответа. При кровотечении, продолжающемся более двух недель, особенно при рецидивирующих кровотечениях, появляются изменения в иммунной системе, которые характеризуются развитием вторичного иммунодефицита и угнетением Т-клеточного звена иммунной системы (Хендерсон Джозеф М., 1997; Лебедев К.А., 2002; Калюжин О.В., 2002, Гуркин Ю.А., 2003, Satarug S., 1998; Eden L.N. et al., 1999).

Выявлено, что при описторхозе наличие иммунной недостаточности подтверждается угнетением Т-клеточного звена иммунитета за счет хелперной субклеточной популяции, снижением фагоцитарной активности макрофагов, увеличением продукции циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов, недостаточным синтезом лизоцима (Балашева И.И., 1999; Карбышева Н.В., 2001; Калюжина М.И., 2004, Classen M., 2002).

Таким образом, на современном этапе научный и практический интерес представляет поиск способов фармакологической коррекции иммунологических нарушений при МКПП на фоне ХО. Пристального внимания заслуживает клиническое изучение эффективности препаратов из групп эндогенных модификаторов биологических реакций, содержащие сверхмалые дозы действующего начала. Лечебное применение антител – перспективное и быстро развивающееся направление в фармакологии (Эпштейн О.И. и соавт., 2002; 2003; 2005). В нашем исследовании представляет интерес применение у пациентов с МКПП препарата «анаферон детский» (НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия), содержащий аффинно-очищенные антитела к человеческому интерферону-гамма (IFN- $\gamma$ ). К неоспоримым преимуществам анаферона детского следует отнести щадящий характер воздействия, быстродействие, отсутствие привыкания и побочных эффектов. В гинекологической практике до настоящего времени анаферон детский не применялся.

Исследования, посвящённые влиянию описторхоза на менструальную функцию, в литературе не описаны. В связи с этим возникает необходимость проведения комплексной и сравнительной оценки иммунного статуса при МКПП на фоне ХО с использованием современных методов исследования. Полученные при этом данные войдут в основу разработки патогенетически обоснованного метода коррекции иммунологических нарушений на фоне хронического описторхоза с использованием препарата сверхмалых доз антител к интерферону-гамма.

**Цель исследования:** Изучить особенности состояния иммунитета у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода на фоне хронического описторхоза и разработать комплексный метод терапии данной патологии с использованием препарата сверхмалых доз антител к интерферону-гамма.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать клинические особенности течения маточных кровотечений пубертатно периода на фоне хронического описторхоза.
2. Исследовать состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза.
3. Изучить состояние цитокинового профиля в сыворотке крови при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза.
4. Разработать новый патогенетически обоснованный комплексный метод лечения маточных кровотечений пубертатного периода на фоне хронического описторхоза с использованием препарата сверхмалых доз антител к интерферону-гамма.

**Научная новизна.** Впервые исследованы клинические особенности течения маточных кровотечений пубертатного периода на фоне хронического описторхоза. Выявлено, что хронический описторхоз утяжеляет и осложняет течение маточных кровотечений пубертатного периода. Впервые, с

привлечением современных иммунологических методов исследования, проведена оценка состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета, уровень интерлейкина-4 и интерферона-гамма при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза. Доказано, что использование препарата сверхмалых доз антител к интерферону-гамма в комплексном лечении маточных кровотечений пубертатного периода способствует значимой активации Т-клеточного звена иммунитета, нормализует показатели гуморального звена иммунитета и регулирует цитокиновый ответ в виде повышения продукции интерферона-гамма и снижения продукции интерлейкина-4. Впервые показано, что использование препарата сверхмалых доз антител к интерферону гамма в комплексном лечении маточных кровотечений пубертатного периода на фоне хронического описторхоза позволяет снизить частоту рецидивов маточных кровотечений в два раза.

**Практическая значимость.** Показано, что включение препарата сверхмалых доз антител к интерферону-гамма в схему лечения маточных кровотечений пубертатного периода на фоне хронического описторхоза способствует коррекции выявленных иммунологических нарушений, что позволяет его рекомендовать в детской гинекологической практике.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Маточные кровотечения пубертатного периода на фоне хронического описторхоза протекают с нарушениями в системе клеточного и гуморального иммунитета и цитокиновой регуляции иммунного ответа.

2. Комплексный, патогенетически обоснованный метод терапии маточных кровотечений пубертатного периода на фоне хронического описторхоза с применением препарата сверхмалых доз антител к интерферону-гамма нормализует показатели иммунного статуса и способствует повышению эффективности лечебных мероприятий.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томска; разработанный новый комплексный метод применяется при лечении больных с пубертатными маточными кровотечениями на фоне хронического описторхоза в гинекологической клинике ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, Городского центра планирования семьи и репродукции г. Томска.

**Апробация диссертации.** Основные результаты работы доложены и обсуждены на V, VI, VII, VIII, IX Международных конгрессах молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (г. Томск, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008); VI, VIII Российских форумах «Мать и дитя» (г. Москва, 2004, 2006); региональной конференции «Репродуктивное здоровье детей и подростков» (г. Барнаул, 2004); Российской научно-практической конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (г. Томск, 2006); IV региональной конференции «Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике» (г. Томск, 2006); XII, XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2005, 2006); межрегиональной научно-практической

конференции «Немедикаментозные методы лечения и актуальные вопросы в акушерско-гинекологической практике» (г. Барнаул, 2006); I региональном научном форуме «Мать и дитя - Казань» (г. Казань, 2007); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (г. Красноярск, 2008).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, в том числе 3 – в журналах, рекомендуемых Президиумом ВАК РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук, получен патент на изобретение № 2318536 «Способ лечения хронической постгеморрагической железодефицитной анемии у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода» (с применением анаферона детского), Бюллетень №7, 2008 г.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 22 рисунками. Библиографический указатель содержит 241 источник, из которых 166 на русском и 75 на иностранном языках.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена с 2005 по 2008 годы на базе Сибирского государственного медицинского университета (гинекологическое отделение, клиническая и биохимическая лаборатории) и НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (лаборатория иммунофармакологии), Городского центра планирования семьи и репродукции г. Томска, женских консультаций родильных домов № 1, № 3 г. Томска.

**Дизайн исследования:** простое открытое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах. Для отбора пациенток, участвующих в нем, были разработаны критерии включения и критерии исключения.

**Критерии включения:** пациентки с маточными кровотечениями пубертатного периода; наличие хронического описторхоза в фазе ремиссии; возраст от 13 до 18 лет; отсутствие тяжелых аллергических заболеваний в анамнезе; отсутствие патологии системы гемостаза; отсутствие патологии щитовидной железы; обязательное наличие письменного «информированного согласия» от каждого испытуемого (при несовершеннолетии – от их родителей). **Критерии исключения:** участие в клиническом испытании других препаратов в течение последних 30 дней; острый инфекционный процесс любой этиологии, в том числе острый описторхоз; другая паразитарная инвазия, кроме описторхозной; железодефицитная анемия средней и тяжелой степени тяжести; беременность; злоупотребление алкоголем, лекарственная или наркотическая зависимость; применение лекарственных препаратов без назначения врача.

В работе использованы анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Обследование

пациенток проводилось последовательно в соответствии с разработанной тематической картой. Клинические и параклинические исследования выполнялись до и после лечения. Состояние иммунитета оценивалось до начала приема препарата и на 21 сутки лечения.

В настоящее исследование включено 75 пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода, из которых 50 девушек имели в качестве фонового соматического заболевания хронический описторхоз. Контрольная группа включала 15 соматически здоровых девушек без нарушения менструального цикла, сопоставимых с основной группой по возрасту.

Пациентки, страдающие маточными кровотечениями пубертатного периода (n=75) были распределены в зависимости от наличия или отсутствия фонового заболевания (хронический описторхоз) в основную группу (МКПП на фоне ХО) и группу сравнения (МКПП без ХО) соответственно. Девушки основной группы были случайным образом разбиты на 2 подгруппы в зависимости от метода лечения (табл.1).

Таблица 1

Схема распределения пациенток с МКПП, включенных в исследование

Пациентки с маточными кровотечениями пубертатного периода, n=75		
Основная группа (МКПП на фоне ХО) n=50		Группа сравнения (МКПП без ХО) n=25
Подгруппа 1 анаферон детский n=25	Подгруппа 2 без иммунокоррекции (ИК) n=25	

Остановка кровотечения проводилась путем назначения консервативной симптоматической терапии либо гормонального гемостаза монофазными низкодозированными комбинированными оральными контрацептивами по гемостатической схеме. При наличии латентного дефицита железа и железодефицитной анемии пациентки дополнительно принимали препарат железа (сульфат железа). Первой подгруппе девушек дополнительно к основному лечению назначен анаферон детский по 1 таблетке 3 раза в день в течение 21 дня. Препарат принимали за 30 минут до еды сублингвально.

По возрасту распределение девушек – подростков было следующее: в подгруппе 1 (МКПП на фоне ХО с ИК) средний возраст девушек составил  $15,5 \pm 0,4$  года; в подгруппе 2 (МКПП на фоне ХО без ИК) -  $16,1 \pm 0,4$  года; в группе сравнения (МКПП без ХО) –  $16,2 \pm 0,3$  года.

Из всех обследованных девушек, страдающих МКПП, у 33 пациенток течение основного заболевания осложнилось развитием железодефицитной анемии (ЖДА) легкой степени. Из них в подгруппе 1 – 14 пациенток, в подгруппе 2 – 13, а в группе сравнения было 6 девушек с МКПП с развитием ЖДА. Учитывая влияние железодефицитной анемии средней и тяжелой степени на систему иммунитета, пациентки с данной патологией были исключены из нашего исследования.

Пациентки каждой группы наносили врачу 3 плановых визита: 1 до начала исследования, 1 в начале лечения и 1 визит через 3 недели после начала лечения (рис.1). Визит «-1» играл роль первоначального скрининга. Пациентка получала достоверную информацию об исследовании. Во время визита «0» пациентка извещалась о включении ее в исследование и получала на руки препарат (анаферон детский). Визит «1» являлся контрольным для оценки эффективности терапии и безопасности лечения. Отдаленные результаты лечения оценивались через 1 год.



Рис. 1. Дизайн исследования применения анаферона детского в комплексной терапии МКПП на фоне ХО

Сбор анамнеза и жалоб проводили на момент обращения девушек. Изучался социальный анамнез, анамнез жизни, в котором отмечали перенесенные экстрагенитальные заболевания, детские инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта, аллергологический статус, исключалось наличие экстрагенитальных и генитальных заболеваний, одним из симптомов которых являлось маточное кровотечение. Регистрировали указания на наследственную отягощенность по заболеваниям системы гемостаза и нарушениям менструальной функции у матери обследуемой, особенности течения антенатального периода.

При изучении гинекологического анамнеза отмечали возраст наступления менархе, характеристику менструального цикла, гинекологические заболевания, определяли стадии половой зрелости по J. Tanner (1959), исследовали общий соматический статус, степень физического развития.

С целью выявления экстрагенитальной патологии все девушки были консультированы смежными специалистами: педиатром, ЛОР-врачем, окулистом. По показаниям проводили консультации гематолога, эндокринолога, невропатолога.

Описторхозную инвазию устанавливали на основании анамнестических данных, типичных клинических симптомов поражения ЖКТ и гепатобилиарной системы, путем 3-х кратного копрологического исследования по методу Като и/или при исследовании дуоденального содержимого. Дополнительно проводили иммуноферментный анализ крови на антитела к описторхисам (Ig M, Ig G).

Проводили ультразвуковую диагностику патологии органов брюшной полости и малого таза линейным датчиком 3,5 МГц фирмы «Shimasdu», Япония.



Всем пациенткам проводили клинико-лабораторные исследования, которые включали в себя: общий анализ крови (Меньшиков В.П., 1987), исследование системы гемостаза наборами реагентов «Техпластин-тест» фирмы «Технология-стандарт», г. Барнаул (девушки, имевшие различные дефекты системы гемостаза из дальнейшего наблюдения исключались), бактериоскопическое исследование влагалищного биотопа для идентификации микрофлоры.

Всем пациенткам проводили биохимический анализ крови с определением общего белка (Меньшиков В.П., 1973), общего и прямого билирубина (Eberlein, 1960), глюкозы (реагент Новоглюковак-К, М фирмы «Вектор-Бест»), АСАТ, АЛАТ (метод Райтмана-Френкеля, 1956), уровня сывороточного железа (колориметрический метод, диагностический набор фирмы «СОРМАУ»).

Исследование состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета. У всех пациенток исследовали количество CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD72<sup>+</sup>-лимфоцитов проводили иммуноцитохимическим методом с использованием набора реагентов фирмы «Дакко» (Дания); сывороточные иммуноглобулины А, М, G выполняли методом радиальной иммунодиффузии по методике Manchini J. et al, 1965; общего иммуноглобулина Е методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов согласно рекомендациям их производителя («Veda-Lab», Франция; «Вектор-бест», Россия). Для расчета концентрации иммуноглобулинов использовали компьютерную программу «Количественное определение иммуноглобулинов». ЦИК определяли путем их осаждения полиэтиленгликолем 6000, в дальнейшем измеряли оптическую плотность при длине волны 450 нм на спектрофотометре «Хитачи», Япония по методу Haskova V. et al, 1978.

Определяли уровень цитокинов IFN- $\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови до начала приема препарата и на 21 сутки лечения с использованием твердофазного иммуноферментного «сэндвичевого» метода. Процедуру выполнения иммуноферментного анализа проводили по инструкциям, предлагаемым производителем тест-систем («Procon», Россия; «Cytimmune», США). Учет результатов иммуноферментного анализа производили с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию цитокинов вычисляли по калибровочной кривой. Данные выражали в пг/мл.

Полученные в ходе исследования данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.0 for Windows. Для выявления различий использовали методы непараметрической статистики (критерии (U) Манна – Уитни, (W) Вилкоксона, точный тест Фишера), вычисляли коэффициент непараметрической корреляции Спирмана, использовали методы нелинейного оценивания (логит-регрессионную модель) программы STATISTICA 6.0 (Лакин Г.Ф., 1980; Боровиков В. П., Боровиков И. П., 1997; Harris M., Taylor G., 2006).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки были рождены в срок, росли и развивались соответственно возрасту. Достоверных различий между основной и контрольной группами по признакам нарушений антенатального периода обследованных девушек не выявлено.

При исследовании гинекологического анамнеза обращало на себя внимание, что у девушек из группы сравнения достоверно выше ( $p < 0,01$ ) частота регулярных и безболезненных кровотечений, по сравнению с таковыми у пациенток с хроническим описторхозом. Кроме того, длительность кровотечения на фоне ХО была в среднем достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Это показывает, что негативное влияние на менструальную функцию может дать носительство данного паразита.

В ходе лабораторного обследования было отмечено, что показатели красной крови у девушек с маточными кровотечениями пубертатного периода были в пределах физиологической нормы. Тем не менее, анализ гематологических показателей выявил статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня гемоглобина и сывороточного железа, а также повышение содержания ретикулоцитов у девушек с ХО по сравнению с аналогичными параметрами состояния красной крови у девушек из группы сравнения (табл.2).

Таблица 2

Показатели красной крови у девушек с МКПП до лечения, (M±m)

Показатель, единица измерения	Подгруппа 1 (n=25)	Подгруппа 2 (n=25)	Группа сравнения (n=25)	Уровень значимости различий p*		
	1	2		3	1-3	2-3
Гемоглобин, г/л	113,28±2,05	111,96±2,88	119,40±2,01	<b>0,017</b>	<b>0,046</b>	0,61
Эритроциты, Г/л	3,79±0,06	3,81±0,08	3,83±0,14	0,10	0,29	0,67
Ретикулоциты, %	5,92±0,64	6,24±1,03	4,30±0,65	<b>0,021</b>	<b>0,042</b>	0,77
Цветовой показатель, у.е.	0,89±0,01	0,87±0,01	0,90±0,14	0,69	0,09	0,17
Гематокрит, %	39,00±0,41	38,83±0,41	38,77±0,51	0,77	0,90	0,70
Железо сыворотки, мкмоль/л	10,92±0,87	11,15±0,73	14,34±1,02	0,021	0,037	0,91

Примечание: \* уровень значимости различий оценен при помощи критерия U Манна-Уитни

Уровень биохимических показателей в пределах физиологической нормы, отсутствие достоверных различий между показателями девушек с ХО группы сравнения позволяет также исключить острый воспалительный процесс печени.

Для остановки маточного кровотечения применялся как негормональный консервативный, так и гормональный гемостаз (рис.2). Показаниями к гормональному лечению служили неэффективность негормонального гемостаза, рецидивирующий характер кровотечений, признаки гиперплазии эндометрия по данным ультразвуковой картины органов малого таза (М – эхо > 12 мм). При гормональном лечении маточное кровотечение купировали на 1 – 2 сутки. Следует отметить, что в случае пациенток с ХО достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) пришлось прибегать к применению гормонального гемостаза. При этом, некоторые авторы отмечают, что применение гормонов для остановки маточных кровотечений, не смотря на то, что оно порой остается единственно возможной тактикой лечения, способно вызывать отсроченные изменения в репродуктивной функции (Simbar M., Tehrani F.R., 2007; Yildizbas B., Sahin H.G., Kulusari A., 2007).

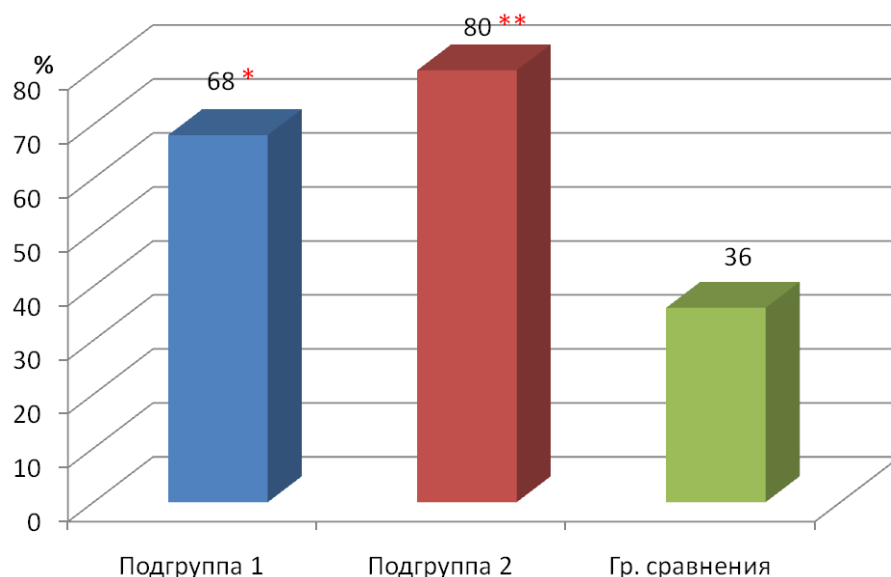


Рис. 2. Консервативный гормональный гемостаз; \* – уровень значимости различий в отличие от группы сравнения  $p=0,023$ , \*\* –  $p=0,002$

При наличии ЖДА или скрытого дефицита железа пациентки принимали препарат железа (сульфат железа) в оптимальной средней дозе 1,5 мг/кг железа в сутки, причем курс антианемической терапии до нормализации показателей красной крови оказался эффективным как в случае девушек с ХО, так и тех, у кого заболевание протекало без описторхоза. Однако показателей состояния красной крови здоровых девушек достичь не удалось.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют в пользу влияния МКПП на фоне хронической описторхозной инвазии на иммунологический статус пациенток. Исходное состояние показателей состояния системы иммунитета у пациенток с МКПП на фоне хронического описторхоза, отличалось по ряду параметров от такового у девушек из группы сравнения. На фоне ХО имело место достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение относительного числа эозинофилов и уменьшения содержания

лимфоцитов в периферической крови, чего не наблюдалось в группе девушек, заболевание которых протекало без описторхозной инвазии.

При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов выявлено исходно более низкое ( $p < 0,05$ ) количество Т-лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup> у пациенток основной группы, по сравнению с содержанием этих клеток у девушек без ХО. Уменьшение популяции Т-лимфоцитов за счет клеток с фенотипом CD4<sup>+</sup> показательно для наличия инфекционного/инвазионного процесса. Roe M.F. и Vloxham D.M. указывают на приоритет запуска и реализации апоптоза в этой субпопуляции Т-лимфоцитов, в этом же они усматривают причину лимфопении и изменения Т-клеточной памяти (Roe M.F., Vloxham D.M., 2004).

Несмотря на отсутствие достоверных различий ( $p > 0,05$ ) в содержании В-лимфоцитов у девушек в основной группе в отличие от группы сравнения, выявлена разница в содержании иммуноглобулинов классов А, G, E. Наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение уровня этих белков у девушек с МКПП на фоне ХО, тогда как наличие инвазии не сказалось на уровне иммуноглобулинов класса М. Возможно, именно за счет присутствия *O. felinus* В-клетки начинают вырабатывать антитела в режиме усиления функции, так как показано, что при паразитарной инвазии происходит увеличение функциональной активности В-лимфоцитов, а не их выработки и высвобождения из депо (Wang C.H., Richards E.M., Block R.D., 1998). Достоверно более высокий уровень ЦИК ( $p < 0,05$ ) у девушек с МКПП на фоне ХО позволяет утверждать, что, возможно, присутствует механизм инвазионной активации функциональной активности В-лимфоцитов, причем инвазия не является острофазовой, исходя из наблюдаемого уровня иммуноглобулинов класса М.

Цитокиновый профиль обследованных девушек с МКПП на фоне описторхоза отличался достоверно более низким уровнем интерферона- $\gamma$  и повышением уровня интерлейкина-4 в отличие от группы сравнения (МКПП без ХО) (табл.3).

Таблица 3

Содержание IL-4 и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови обследованных девушек, медиана (25%-ый квартиль-75%-ый квартиль)

Показатель, единица измерения	Подгруппа 1 (n=25)	Подгруппа 2 (n=25)	Группа сравнения (n=25)	Уровень значимости различий p*		
	1	2	3	1-3	2-3	1-2
IL-4, пг/мл	22,70 (0-39,3)	31,05 (0-44,8)	4,23 (3,32-5,24)	<b>0,008</b>	<b>0,023</b>	0,26
IFN- $\gamma$ , пг/мл	3,05 (0 - 5,95)	1,23 (0-6,45)	33,14 (19,45 - 47,15)	<b>0,009</b>	<b>0,005</b>	0,64

Примечание: \* уровень значимости различий оценен при помощи критерия U Манна-Уитни

Возможно, в увеличении последнего проявляется стимуляция Th-2 иммунного ответа, для которого характерно как повышение уровня эозинофильных гранулоцитов, так и усиленная продукция IgE. Этот тип ответа характеризуется повышенной экспрессией IL-4 и одновременно малым уровнем интерферона-гамма, что характеризует большинство хронических гельминтных инвазий. Однако в работах последних лет показана регуляторная роль IL-4, способствующего ограничению воспалительного процесса, а в иных случаях, например, при инвазии *Trichinella spiralis*, индуцирующего противопаразитарную реакцию (Shekels L.L., Anway R.E., 2001; Waldvogel A.S., Lepage M.F., 2004).

Исходное состояние иммунной системы изменилось в процессе лечения девушек с МКПП. Лечение одной из групп пациенток с МКПП на фоне описторхоза включало применение препарата сверхмалых доз антител к интерферону-гамма «Анаферон детский» (НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия) по разработанной нами схеме (патент № 2318536, Бюллетень №7, 2008).

На фоне приема анаферона детского отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение абсолютного количества лейкоцитов периферической крови в подгруппе 1 (МКПП на фоне ХО с ИК) в отличие от девушек подгруппы 2 (МКПП на фоне ХО без ИК) и группы сравнения (МКПП без ХО), которые по данному показателю достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ). Аналогичные динамические изменения претерпели лимфоциты периферической крови, содержание которых у девушек, принимавших анаферон детский, достигло показателя группы сравнения. Число лимфоцитов в этой подгруппе достоверно возросло как против исходного показателя, так по отношению к значению такового у девушек, не принимавших иммунокоррекцию (рис. 3).

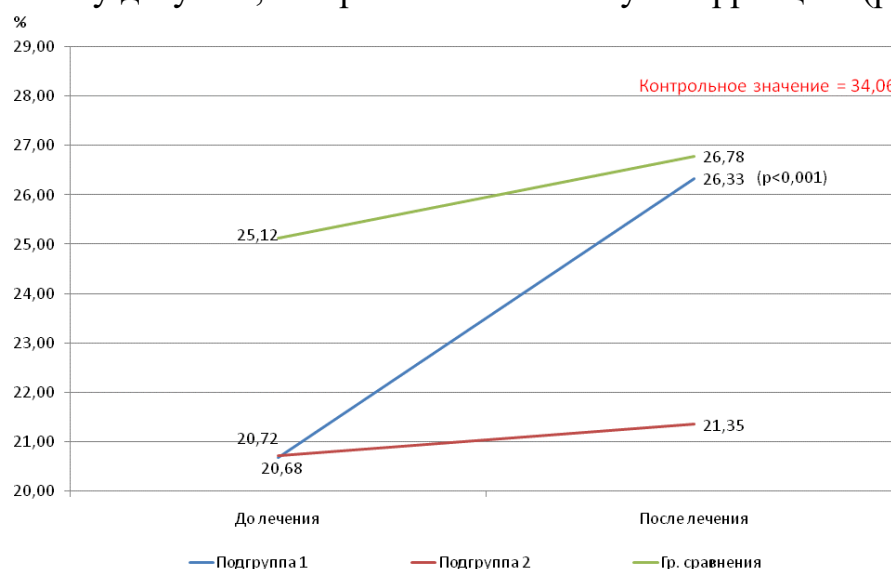


Рис. 3. Динамика содержания лимфоцитов до и после лечения анафероном детским

Полученные экспериментально Шерстобоевым Е.Ю. и соавторами данные о способности препарата сверхмалых доз антител к человеческому интерферону-гамма стимулировать иммунный ответ организма и

активировать фагоцитоз, не изменяя при этом функциональную активность Т-клеток, позволяют предположить, что с регуляцией уровня интерферона-гамма связано и стимулирующее влияние на клетки белой крови (Шерстобоев Е.Ю., Масная Н.В., Чурин А.В., 2003; Эпштейн О.И., Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д. 2004)

Процентное содержание эозинофилов в основной группе (девушки с хроническим описторхозом) достоверно превышало данный показатель в группе сравнения (без хронического описторхоза) ( $p < 0,05$ ), но имело тенденцию к снижению в подгруппе девушек, получавших иммунокоррекцию. Это согласуется с данными о позитивном влиянии анаферона детского на фагоцитоз, на фоне роста, роли которого в реализации противовоспалительного ответа снижается роль в этом процессе эозинофильных гранулоцитов (Букреева Е.Б., 2004).

Агранулоциты периферической крови достоверно возрастали на фоне применяемой иммунокоррекции анафероном детским, что позволяет предположить наличие гемостимуляции под влиянием сверхмалых доз (СМД) к интерферону-гамма, аналогичной таковой, полученной при терапии интерфероном человеческим (Andrade С.М., Ziulkoski A.L., dos Santos A.X., 2006).

Иммунотропность анаферона детского и его способность к иммунокоррекции при МКПП на фоне ХО выявил анализ изменений иммунного статуса у обследуемых девушек (рис.4). Так, достоверно увеличенными оказались количества Т-лимфоцитов с фенотипами  $CD3^+$  и  $CD4^+$ , на фоне которого произошло снижение содержания клеток с фенотипом  $CD8^+$ . У пациенток с МКПП на фоне ХО, не получавших иммунокоррекцию, не происходило указанных изменений.

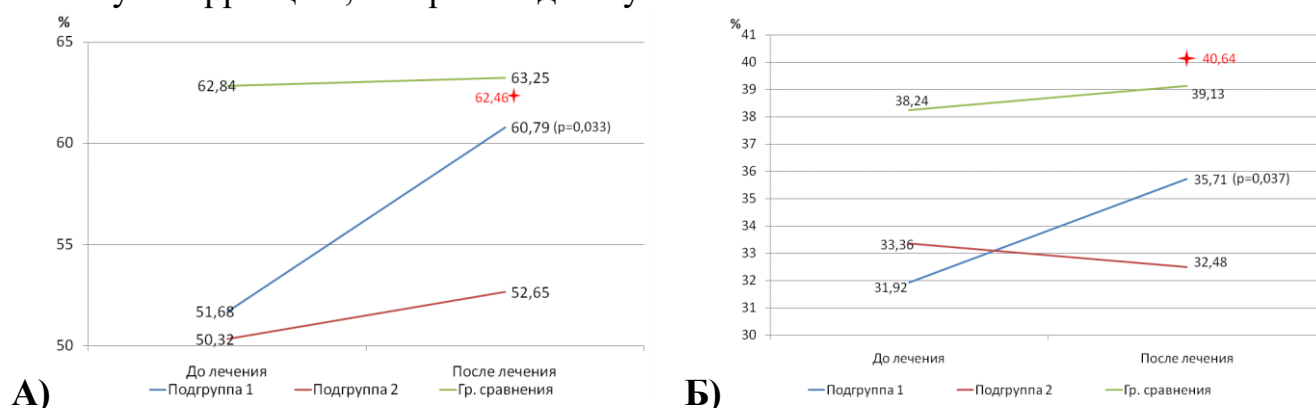


Рис. 4. Динамика уровня Т-лимфоцитов (А –  $CD3^+$ -лимфоциты) и уровня Т-хелперов (Б –  $CD4^+$ -лимфоциты) до и после лечения

Примечание: красной звездочкой обозначено контрольное значение показателя у здоровых девушек

Благотворно сказалась иммунокоррекция анафероном детским и на гуморальном звене иммунной системы. Изменения в нем коснулись уровня иммуноглобулинов А, М, G, синтез которых достоверно уменьшился, как по отношению к исходному уровню антител, так и по отношению к их содержанию в крови девушек с МКПП на фоне ХО, не получавших

иммунокоррекции. Кроме того, на фоне терапии у пациенток, принимавших анаферон детский, достоверно снизился уровень циркулирующих иммунных комплексов.

Все вышеперечисленные изменения картины состояния иммунитета в совокупности с изменением цитокинового профиля свидетельствуют о нормализации равновесия в иммунном ответе девушек, перенесших МКПП на фоне описторхозной инвазии и принимавших терапию анафероном детским. У них достоверно повысился уровень цитокина  $IFN-\gamma$ , а уровень  $IL-4$  достоверно снизился, тогда как у остальных обследуемых девушек без иммунокоррекции достоверных изменений не выявлено.

Эффекты сверхмалых доз к эндогенным регуляторам неоднократно показаны в виде результатов экспериментальных исследований (Зилов В.Г., Эпштейн О.И., 2000). Лечение с применением этого принципиально нового класса лекарственных средств открывает новые терапевтические возможности, иллюстрацией чего являются следующие экспериментальные данные. Анаферон детский стимулирует реакции клеточного иммунитета – активирует функцию цитотоксических Т-лимфоцитов; повышает способность Т-лимфоцитов селезенки продуцировать гамма-интерферон; повышает соотношение в селезенке эффекторов с фенотипом  $CD4^+$  к клеткам с фенотипом  $CD8^+$  (Шерстобоев Е.Ю., Масная Н.В., Чурин А.В., Борсук О.С., 2003).

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что препараты СМД антител к эндогенным регуляторам не подавляют активность физиологической регуляторной молекулы, а напротив, модифицируют ее (Береговой Н.А., Штарк М.Б., Эпштейн О.И., 2001). Этому положению соответствуют полученные нами данные корреляционного анализа, подтверждающие восстановление физиологических взаимосвязей уровня  $IFN-\gamma$  и важнейших эффекторов гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа у девушек с МКПП на фоне хронической описторхозной инвазии, получавших иммунокоррекцию анафероном детским.

Повышение содержания лимфоцитов в периферической крови пролеченных анафероном девушек способствовало уменьшению уровня  $IL-4$  у больных маточными кровотечениями пубертатного периода на фоне хронического описторхоза, как показала построенная на основании полученных результатов исследования модель взаимоотношений этих показателей (рис 5).

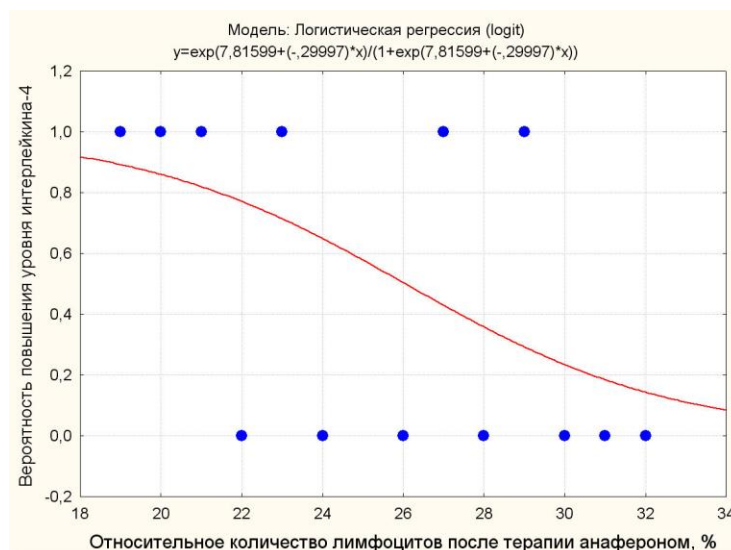


Рис. 5. Вероятность увеличения содержания ИЛ–4 в зависимости от процентного лимфоцитов пациенток с МКПП на фоне ХО после лечения анафероном детским

Таким образом, это дает возможным предположить формирование Т-хелпер–1 (Th-1) иммунного ответа, так как ряд авторов отмечают наличие подобных взаимоотношений между эффекторными клетками иммунитета и цитокинами (Specht S., Arriens S., Hoerauf A., 2006; Gaddi P.J., Yap G.S., 2007). Кроме того, увлечение лимфоцитов в периферической крови позволяет судить о благоприятном исходе заболевания и прогнозировать отсутствие осложнений воспалительной природы (Nielsen O.H., Kirman I., Rüdiger N., 2003; Neis M.M., Peters B. et al., 2006; Wenzel J., Bieber T., et al., 2006; O'Rourke R.W., Kay T., et al., 2006; Takahashi M., Nakamura K., Honda K., 2006). При этом, восстановление описанных взаимосвязей между таким важным цитокином, регулирующим активность иммунокомпетентных клеток, как ИЛ–4, и количеством лимфоцитов происходило только в группе девушек, получавших иммунокоррекцию анафероном детским. У этих же девушек построенная на основании полученных данных модель взаимосвязи числа моноцитов и активности провоспалительного интерферона–гамма указывает на адекватное поведение системы неспецифической резистентности, судя по увеличению макрофагов в ответ на рост содержания интерферона–гамма в периферической крови, что также указывает на восстановление физиологического баланса в иммунной системе в условия воспалительного процесса (Sasisekhar B., Aparna M., 2003; Peruhype-Magalhães V., Martins-Filho O.A., Prata A., et al., 2005).

Поскольку в каждой из групп пролеченных девушек с МКПП была выявлена подгруппа с ЖДА, были оценены результаты комплексной терапии у отдельно взятых пациенток с осложнением МКПП в виде ЖДА легкой степени. Следует указать на то, что частота выявления ЖДА легкой степени на фоне описторхоза была достоверно выше, чем в группе сравнения. Из всех обследованных девушек, страдающих МКПП, у 33 пациенток течение основного заболевания осложнилось развитием железодефицитной анемии (ЖДА) легкой степени. Из них в подгруппе 1 – 14 пациенток, в подгруппе 2 –



13, а в группе сравнения было 6 девушек с МКПП с развитием ЖДА. Это подчеркивает неблагоприятное влияние хронической паразитарной инвазии, даже в латентной ее форме, на состояние обмена железа и красной крови, на которое указывают ряд исследователей (Harinasuta C., Sornamani S., Migasena P., 1976; Juttijudata P., Prichanond S., Churnratanakul S., 1985; Brooker S., Akhwale W., 2006). У пациенток с анемией определялась депрессия общего количества лимфоцитов, в особенности их пула с фенотипом CD4<sup>+</sup>. Полученные экспериментальные данные указывают на подобную картину в условиях инвазии шистосомами. (Freeman G.L. Jr., Montesano M.A., 1996). В последнем случае на уменьшение лимфоцитов с фенотипом CD4<sup>+</sup> указывалось, как на неблагоприятный прогностический фактор.

Эффективность лечения анемии была несомненной, судя по динамике количества ретикулоцитов и уровня сывороточного железа, у всех пациенток, имевших это осложнение МКПП. Однако только у девушек, в схему лечения которых была включена иммунокоррекция анафероном детским, удалось добиться достоверного повышения содержания лимфоцитов в периферической крови и увеличения среди них клеток с фенотипом CD4<sup>+</sup>, что подчеркивает иммунорегуляторный характер влияния препарата.

Все пациентки, включенные в исследование, амбулаторно наблюдались в течение года. Из 75 пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода 47 девушкам через 1 год провели общее и гинекологическое обследование, тестирование показателей общего анализа крови, ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. Из 15 девушек, получающих комплексную терапию по поводу основного заболевания в сочетании с анафероном детским, у 4 заболевание продолжало носить рецидивирующий характер, наличие анемии легкой степени имело место у 3 пациенток. Из 17 подростков основной группы, которые получали лечение маточных кровотечений без иммунокоррекции, у 11 заболевание продолжало носить рецидивирующий характер ( $p < 0,05$  по сравнению с частотой рецидивов в группе, получавшей дополнительно иммунокоррекцию анафероном детским), развитие анемии легкой степени зарегистрировано у 5 девушек. Частота регистрации анемии в группах, отличающихся по наличию иммунокоррекции, через 1 год достоверно не отличалась. Из обследованных 15 девушек группы сравнения, в 8 случаях заболевание продолжало носить рецидивирующий характер, что достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с девушками, получавшими анаферон детский. Кровотечения осложнились развитием анемии у 2 девушек ( $p > 0,05$  по сравнению с обеими подгруппами основной группы) (рис. 6).

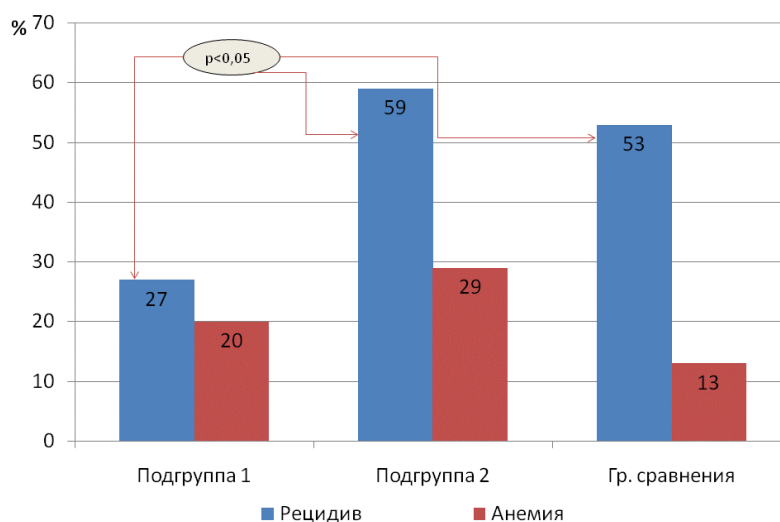


Рис. 6. Отдаленные результаты через год пациенток с МКПП

При ультразвуковом сканировании органов малого таза размеры тела матки и яичников соответствовали стандартам своего возраста и достоверно не отличались между группами ( $p > 0,05$ ).

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у обследованных девушек подгруппы 1 (маточные кровотечения пубертатного периода на фоне хронического описторхоза, получавшие иммунокоррекцию анафероном детским) через год показал отсутствие выраженных патологических изменений уровня  $CD3^{+}$ -,  $CD4^{+}$ - и  $CD8^{+}$ -лимфоцитов. У пациенток подгруппы 2 (МКПП на фоне ХО без иммунокоррекции) и группы сравнения (МКПП без ХО) через год не произошла нормализация данных показателей – отмечалась депрессия уровня  $CD3^{+}$ -, а также  $CD4^{+}$ -лимфоцитов и увеличение количества  $CD8^{+}$ -цитотоксических лимфоцитов.

Наблюдение отдаленных результатов лечения дали основание утверждать, что нормализующий эффект анаферона детского в отношении здоровья девушек с МКПП на фоне описторхоза имел пролонгированное действие. Оно сказалось на частоте рецидивов заболевания, которая у девушек после иммунокоррекции была достоверно ниже, чем в группе сравнения и подгруппе пациенток с МКПП на фоне ХО, не получавших дополнительной иммунокоррекции. СМД антител к эндогенному регулятору модифицируют его функцию, что указывает на ожидаемое положительное влияние анаферона в отдаленном периоде наблюдений, поскольку имеются сведения об успешном лечении опасных для жизни кровотечений с применением интерферона (Nako Y., Fukushima N., Igarashi T., 1997). Осложнение МКПП в виде ЖДА имело тенденцию к повышению в группе девушек, не получавших иммунокоррекцию при лечении МКПП на фоне описторхоза, что указывает на возможное негативное влияние хронической паразитарной инвазии (Juttijudata P., Prichanond S., 1986; Brooker S., Akhwale W., 2006).

Таким образом, в ходе проделанной работы получено убедительное доказательство необходимости иммунокорректирующих мер при лечении

МКПП на фоне хронической инвазии *O. felinus*. Коррекция дисбаланса гуморального и клеточного звеньев системы иммунитета анафероном детским позволяет увеличить эффективность лечения благодаря восстановлению физиологического равновесия системы иммунитета, которое уменьшает негативное влияние паразитарной инвазии на течение заболевания и эффективность терапии. Кроме того, иммунокоррекция анафероном детским, модифицирующим функции естественных эндогенных регуляторов иммунного ответа позволяет добиться снижения рецидивов маточных кровотечений пубертатного периода.

### **ВЫВОДЫ**

1. Хронический описторхоз утяжеляет и осложняет течение маточных кровотечений пубертатного периода.

2. Состояние клеточного звена иммунитета при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза характеризуется снижением количества  $CD3^{+}$ , а также  $CD4^{+}$ -лимфоцитов на 17% и увеличением количества  $CD8^{+}$ -цитотоксических лимфоцитов на 20%, чем в группе сравнения у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода без хронического описторхоза.

3. Состояние гуморального звена иммунитета при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза характеризуется усилением синтеза иммуноглобулинов классов А и G на 21%, Е на 25% и уровня циркулирующих иммунных комплексов на 23%, чем у девушек в группе сравнения.

4. Состояние цитокинового профиля в сыворотке крови при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза характеризуется снижением содержания интерферона-гамма на 91% и повышением уровня интерлейкина-4 на 81%, чем у пациенток в группе сравнения.

5. Использование препарата сверхмалых доз антител к интерферону-гамма в комплексном лечении маточных кровотечений пубертатного периода способствует значимой активации Т-клеточного звена иммунитета, нормализует показатели гуморального звена иммунитета и регулирует цитокиновый ответ в виде повышения продукции интерферона-гамма в восемь раз и снижения продукции интерлейкина-4 в пять раз после проведенной терапии.

6. Назначение препарата сверхмалых доз антител при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза позволяет снизить частоту рецидивов в два раза по сравнению с пациентками без иммунокоррекции.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациенткам с маточными кровотечениями пубертатного периода на фоне хронического описторхоза целесообразно регистрировать изменения иммунного статуса.

2. Для коррекции выявленных нарушений иммунного статуса при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического

описторхоза необходимо назначать препарат сверхмалых доз антител к интерферону гамма (анаферон детский) в дозе по 1 таблетке 3 раза в день при продолжительности курса 3 недели.

### ***СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ***

1. Патология крови у девушек-подростков, страдающих ювенильными маточными кровотечениями на фоне хронического описторхоза // Науки о человеке : сб. ст. по матер. 5 конгр. молодых ученых и специалистов. – Томск, 2004. – С. 247–248. (Соавт. Л.С. Стрелис, Т.И. Кондрашова)

2. Особенности течения ювенильных маточных кровотечений на фоне хронического описторхоза // Науки о человеке : сб. ст. по матер. 5 конгр. молодых ученых и специалистов. – Томск, 2004. – С. 261. (Соавт. Л.С. Стрелис, Т.И. Кондрашова)

3. Клиника ювенильных маточных кровотечений на фоне хронического описторхоза // Матер. юбил. конф., посвящ. 50-летию Алтайского ГМУ «Репродуктивное здоровье детей и подростков» : сб. науч. тез. – Барнаул, 2004. – С. 129–131. (Соавт. Л.С. Стрелис)

4. Особенности течения ювенильных маточных кровотечений у девочек подростков, страдающих описторхозом // Матер. IV Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 491. (Соавт. И.Д. Евтушенко, Л.С. Стрелис, Т.И. Кондрашова)

5. Ювенильные маточные кровотечения на фоне хронического описторхоза // Вестник перинатологии акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2004. – Вып. 11. – С. 474–475. (Соавт. Л.С. Стрелис)

6. Терапия маточных кровотечений пубертатного периода при хроническом описторхозе // Вестник перинатологии акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2005. – Вып. 12. – С. 484–485. (Соавт. И.Д. Евтушенко, Л.С. Сотникова, Т.И. Кондрашова)

7. Терапия ювенильных маточных кровотечений при хроническом описторхозе // Науки о человеке : матер. 6 конгр. молодых ученых и специалистов. – Томск, 2005. – С. 67–68. (Соавт. Л.С. Сотникова, Т.И. Кондрашова)

8. Особенности терапии маточных кровотечений пубертатного периода при хроническом описторхозе // XII Российский нац. конгр. «Человек и лекарство» : сб. матер. конгр. (тез. докл.). – М., 2005. – С. 111. (Соавт. И.Д. Евтушенко, Т.И. Кондрашова)

9. Состояние эритронов у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода // Матер. VIII Всероссийского форума «Мать и Дитя». – М., 2006. – С. 384–385. (Соавт. И.Д. Евтушенко, Л.С. Сотникова, Н.М. Шевцова, В.В. Жданов, В.П. Болотова)

10. Клинические особенности анемии при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне описторхоза // Матер. VIII Всероссийского форума «Мать и Дитя». – М., 2006. – С. 521–522. (Соавт. Л.С. Сотникова, И.Д. Евтушенко, Т.И. Кондрашова)

11. Особенности иммунного статуса и продукции цитокинов при маточных кровотечениях пубертатного периода // Матер. VIII Всероссийского форума «Мать и Дитя». – М., 2006. – С. 522–523. (Соавт. Л.С. Сотникова, Е.Ю. Шерстобоев, И.Д. Евтушенко, В.П. Болотова, М.А. Суродеева)

12. Клиническое исследование эффективности анаферона при иммунологических нарушениях на фоне маточных кровотечений пубертатного периода // XIII Российский нац. конгр. «Человек и лекарство» : сб. матер. конгр. (тез. докл.). – М., 2006. – С. 289–290. (Соавт. Е.Ю. Шерстобоев, Л.С. Сотникова, А.М. Дыгай, И.Д. Евтушенко, В.П. Болотова)

13. Особенности иммунного статуса при маточных кровотечениях пубертатного периода // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2006. – № 3. – С. 79–82. (Соавт. И.Д. Евтушенко, Л.С. Сотникова, Е.Ю. Шерстобоев, А.М. Дыгай, В.П. Болотова)

14. Особенности иммунного ответа при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2006. – №1 (47). – С. 58–63. (Соавт. И.Д. Евтушенко, Л.С. Сотникова, Е.Ю. Шерстобоев, А.М. Дыгай, В.П. Болотова)

15. Иммунологические нарушения при анемии на фоне маточных кровотечений пубертатного периода // Науки о человеке : сб. ст. по матер. 7 конгр. молодых ученых и специалистов. – Томск, 2006. – С. 85–86. (Соавт. Л.С. Сотникова)

16. Применение анаферона при иммунологических нарушениях на фоне маточных кровотечений пубертатного периода // Науки о человеке : сб. ст. по матер. 7 конгр. молодых ученых и специалистов. – Томск, 2006. – С. 89–90. (Соавт. Л.С. Сотникова)

17. Иммунологические нарушения при анемии на фоне маточных кровотечений пубертатного периода // Матер. межрегион. науч.-практ. конф. «Немедикаментозные методы лечения и актуальные вопросы в акушерско-гинекологической практике». – Барнаул, 2006. – С. 70. (Соавт. Л.С. Сотникова, Е.Ю. Шерстобоев, И.Д. Евтушенко, В.П. Болотова)

18. Применение препарата антител к интерферону гамма при иммунологических нарушениях на фоне маточных кровотечений пубертатного периода // Матер. межрегион. науч.-практ. конф. «Немедикаментозные методы лечения и актуальные вопросы в акушерско-гинекологической практике». – Барнаул, 2006. – С. 77–78. (Соавт. Е.Ю. Шерстобоев, Л.С. Сотникова, И.Д. Евтушенко, В.П. Болотова)

19. Ультразвуковая диагностика внутренних половых органов у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода с развитием анемии // Матер. IV регион. конф. «Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике». – Томск, 2006. – С. 169–171. Н.М. Кондратьева, М.М. Сидорова, Л.С. Сотникова

20. Состояние иммунитета при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза // Матер. I регион.

науч. форума «Мать и дитя». – Казань, 2007. – С. 236–237. (Соавт. И.Д. Евтушенко, Л.С. Сотникова, В.П. Болотова, Е.Ю. Шерстобоев)

21. Применение анаферона детского в терапии анемии тяжелой степени при маточных кровотечениях пубертатного периода // Бюллетень СО РАМН. – 2007. – № 3. – С. 175–179. (Соавт. И.Д. Евтушенко, Л.С. Сотникова, Е.Ю. Шерстобоев, А.М. Дыгай, В.П. Болотова)

22. Состояние иммунного ответа у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода на фоне хронического описторхоза // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2007. – Вып. 14. – С. 379–385. (Соавт. Л.С. Сотникова, Е.Ю. Шерстобоев)

23. Особенности иммунного статуса при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза // Науки о человеке : сб. ст. по матер. 8 конгр. молодых ученых и специалистов. – Томск, 2007. – С. 153–155.

24. Цитокиновый статус у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода // Сб. науч. тр. межрегион. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Красноярск, 2008. – С. 25–28. (Соавт. И.Д. Евтушенко, Л.С. Сотникова, Е.Ю. Шерстобоев, А.М. Дыгай)

25. Сравнительная характеристика показателей красной крови и иммунного статуса у девушек, страдающих маточными кровотечениями пубертатного периода на фоне хронического описторхоза с развитием железодефицитной анемии легкой степени // Науки о человеке : сб. ст. по матер. 9 конгр. молодых ученых и специалистов. – Томск, 2008. – С. –.

26. Способ лечения хронической постгеморрагической железодефицитной анемии у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода : пат. 2318536 Рос. Федерация : МПК А61К39/395, А61К33/26, А61Р7/06 ; НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН. – № 2006111018/14 ; заявл. 2006.04.05 ; опубл. 2008.03.10. – Бюл. 7. (Соавт. Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.В. Жданов, Е.Ю. Шерстобоев, Л.С. Сотникова, И.Д. Евтушенко, В.П. Болотова)

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛАТ – аланин аминотрансфераза

АСАТ – аспартат аминотрансфераза

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИК – иммунокоррекция

МКПП – маточное кровотечение пубертатного периода

НИИ – научно-исследовательский институт

СибГМУ – Сибирский государственный медицинский университет

СМД – сверхмалая доза

ТНЦ СО РАМН – Томский научный центр Сибирского отделения Российской академии медицинских наук

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХО – хронический описторхоз

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

IFN- $\gamma$  – интерферон-гамма

Ig A, M, G, E – иммуноглобулины класса A, M, G, E

IL-4 – интерлейкин – 4

Th-Т-хелпер