

Иммунотерапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний внутренних половых органов

А.Е. Дубчак, А.В. Милевский, Е.Н. Довгань

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Изучены параметры местного иммунитета у 48 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием на фоне хронического воспалительного процесса внутренних половых органов. Выявлены изменения состояния местного иммунитета у обследованных женщин в процессе лечения. Показана роль иммунотерапии (Лаферобиона) в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза.

Ключевые слова: воспалительные заболевания внутренних половых органов, бесплодие, местный иммунитет, иммунотерапия.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии, их диагностируют у 60–65% всех гинекологических больных [1, 2]. Пик заболеваемости наблюдается в возрасте 15–24 лет [3]. 2/3 случаев ВЗОМТ не распознают [3].

В последнее время в распространении ВЗОМТ все более негативную роль играют социальные и поведенческие факторы, снижающие иммунную защиту организма и предрасполагающие к распространению инфекций [1]. К социальным факторам относятся хронические стрессовые ситуации, низкий уровень жизни (недостаточное и нерациональное питание), хронический алкоголизм, наркомания; к поведенческим – раннее начало половой жизни, высокая частота половых контактов, большое число половых партнеров, нетрадиционные формы половых контактов (орогенитальный, анальный) половые отношения во время менструации, а также инфекционные заболевания половых органов у партнера [1, 4].

ВЗОМТ неблагоприятно влияют на репродуктивную, менструальную и половую функции женщины [5]. Так, у 17–20% больных острый процесс переходит в хронический с развитием спаек, стойкого болевого синдрома, нарушением овуляции, у 18% из них рано или поздно развивается внематочная беременность [5]. По данным ВОЗ нелеченная гонококковая или хламидийная инфекция у 40% женщин приводит к развитию ВЗОМТ, при этом у каждой 4-й женщины в дальнейшем развивается такое осложнение, как трубное бесплодие (WHO, 2006) [6]. Эти цифры не отражают объективной реальности, поскольку нередко при стертых формах ВЗОМТ пациентки не обращаются за помощью в лечебные учреждения.

ВЗОМТ являются своего рода дебютом большинства гинекологических заболеваний. Неадекватное лечение ВЗОМТ приводит к хронизации процесса, формируя основу патологических состояний, нарушающих фертильную функцию женщины и в ряде случаев требующих хирургической коррекции. Хронически протекающий воспалительный процесс в половых органах принимает участие в формировании таких патологических процессов, как миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, бесплодие различного генеза, неопластические заболевания шейки матки, а также функциональные расстройства, нарушающие физиологическое течение беременности [1]. Поэтому врач должен осознавать, что от такти-

ки ведения и эффективности назначенного им лечения зависит будущая реализация репродуктивной функции пациентки.

Доказан факт, что воспалительные заболевания тазовых органов – это полимикробные инфекции, представляющие собой смесь возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, эндогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов [7]. У 19–53% женщин с хроническим эндометритом из полости матки высевается условно-патогенная микрофлора (*E. coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* sp.) [1, 2, 7]. У 20–40% женщин при ВЗОМТ выявляют *Chlamydia trachomatis*. Наиболее частыми возбудителями ВЗОМТ являются *Chlamydia trachomatis*, *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans* [7]. В настоящее время с ВЗОМТ стали ассоциировать цитомегаловирусы (ЦМВ), вирус простого герпеса (HSV), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), в 15–20% ВЗОМТ возбудитель не выявляется [8].

Пусковым механизмом развития ВЗОМТ служит воздействие микробного фактора вследствие активации условно-патогенной флоры влагалища или попадания инфекционного агента извне. При этом важное значение имеет состояние биоценоза влагалища, местного и общего иммунитета [1].

Важным компонентом вагинального барьера являются факторы иммунологической защиты. Защитные механизмы на уровне иммунной системы слизистых оболочек (MALT – Mucosal-Associated Lymphoid Tissue) способствуют быстрой локализации инфекционного процесса. Это достигается при комплексном взаимодействии как неспецифических эффекторных механизмов (опсонофагоцитарная система), так и специфического иммунного ответа, в первую очередь – антителообразования [9]. Нейтрофильные гранулоциты составляют первую линию неспецифической противомикробной защиты, они первыми мобилизуются в очаг воспаления и от их фагоцитарной активности во многом зависит элиминация возбудителей [9].

Когда патогенный микроорганизм преодолевает эпителиальный барьер, в субэпителиальной соединительной ткани он встречается с макрофагами, которые также обладают высокой фагоцитарной активностью. Помимо этого, взаимодействие микроорганизмов с рецепторами макрофагов приводит к индукции и секреции провоспалительных цитокинов, обеспечивающих развитие раннего воспалительного ответа. Система интерферонов (ИФН α -, β -, γ -типов) синтезируется лейкоцитами и клетками MALT в ответ на индукцию антигена. Одна из ключевых ролей в неспецифической противовоспалительной защите слизистых оболочек, которая состоит в блокировании адгезии микроорганизмов к эпителиальным клеткам барьера, нейтрализации их биологической активности, принадлежит секреторному иммуноглобулину А. Третьим физиологическим барьером является шейка матки, заполненная слизистым секретом, в больших количествах содержащая лизоцим, секреторный иммуноглобулин А, а также другие антимикробные субстанции [9].

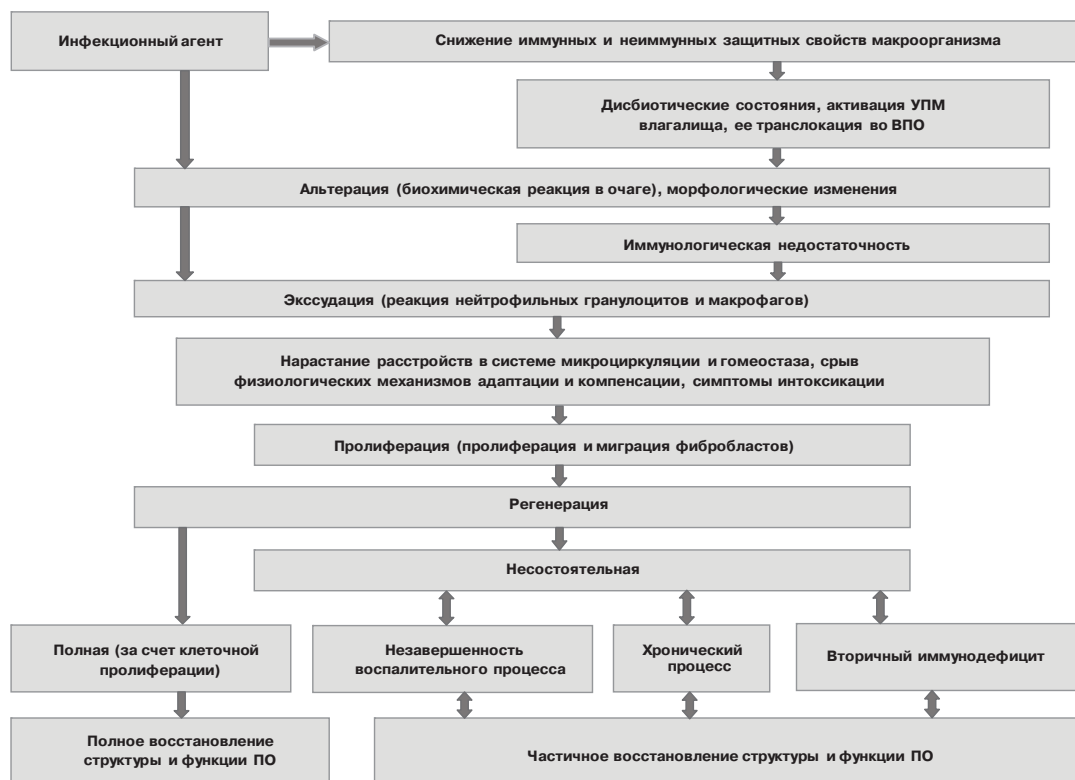


Рис. 1. Основные звенья патогенеза воспалительных заболеваний половой системы женщины

Если преодолевается местный защитный физиологический барьер, то происходит генерализация инфекции. При эффективной деятельности местных механизмов противомикробной защиты инфекционный процесс может остановиться на любом этапе своего развития.

Воспаление – это ответная реакция макроорганизма на повреждение, направленная на ликвидацию повреждающего агента. В очаге воспаления возникают сложные динамические процессы, которые являются сигналом для включения различных систем организма в целом, в первую очередь иммунной системы. При внедрении инфекции в организм развиваются иммунные реакции со сложными клеточными взаимодействиями. Цитокины (ИФН) – регулятор этих взаимодействий.

Патогенез воспалительного процесса включает: альтерацию (повреждение тканей и клеток), выделение медиаторов (пусковые механизмы), сосудистую реакцию с развитием экссудации и пролиферацию (рис. 1)

При хронических рецидивирующих воспалительных заболеваниях возникает состояние вторичного иммунодефицита [9]. Причинами хронизации ВЗОМТ является несостоятельность иммунологических механизмов защиты организма от действия патогена. Это обусловлено: общими нарушениями иммунного гомеостаза; истощением иммунокомпетентных клеток; снижением выработки гуморальных факторов; отсутствием воздействия на измененную тканевую реактивность и местный иммунитет; наличием супербактерий, устойчивых к антибиотикам (аэробы, анаэробы – *E. coli*, *Klebsiella*, *St.aureus*) [1, 7].

Еще И.В. Давыдовский (1928) отметил, что «...проблемы воспаления и иммунитета очень тесно связаны между собой», а в настоящее время воспалительные и иммунные реакции рассматривают в неразрывном единстве [1]. Активная выработка ИФН – залог устойчивости организма к возникновению инфекционных заболеваний или быстрой локализации очага инфекции в случае его возникновения [9].

Применение этиотропных антибактериальных и химиотерапевтических препаратов часто является неэффективным или оказывает кратковременное действие, особенно при лечении хронических рецидивирующих форм заболеваний. Это обусловлено не только изменением чувствительности и возникновением резистентности возбудителей к применяемым антибактериальным препаратам, но и отсутствием воздействия в ходе такой терапии на измененную тканевую реактивность и местный иммунитет [9]. Развивающийся на таком фоне так называемый синдром иммунологической реактивности может привести как к длительной персистенции возбудителя, так и к возможности последующих заражений инфекционными агентами другой природы, поскольку восстановление иммунного статуса и нормализация микробиоценоза происходит в недостаточном объеме и темпе или не происходит вовсе.

В условиях хронического течения заболевания, сопровождающегося общими нарушениями иммунного гомеостаза, истощением иммунокомпетентных клеток, снижением выработки гуморальных факторов, борьба с инфекцией зачастую оказывается неэффективной даже в случае использования современных этиотропных агентов. Именно поэтому с целью повышения эффективности стандартной противомикробной терапии урогенитальных инфекций в современных условиях принято использовать различные иммуностимулирующие препараты: ИФН и его индукторы, интерлейкины, различные иммуностимулирующие препараты, полученные путем химического синтеза или представляющие собой компоненты бактериальной стенки, и др. [11, 12, 13]. Основные эффекты ИФН:

- противовирусный (подавляет сборку субъединиц вируса, блокирует почкование вирусов от мембраны клеток);
- иммуномодулирующий (активирует макрофаги, Т-цитотоксики, НК-клетки, подавляет активность В-лимфоцитов);
- противоопухолевый.

Доказан эффект ИФН в отношении внутриклеточных возбудителей [11–13]. Данные *in vitro* [культуры клеток:

HeLa (цервикальные эпителиальные клетки), A549 (эпителиальные клетки дыхательных путей) свидетельствуют, что при добавлении ИФН- α рост бактерий замедлялся дозозависимым образом; ИФН- α в количестве 1000 IU/мл уменьшал количество хламидий на 52%; способность *S. trachomatis* к инфицированию также снижалась под действием ИФН- α [14].

Совместное применение ИФН повышает эффективность антибактериальной терапии в лечении уреоплазменной и микоплазменной инфекций [15]. Данные *in vitro* (культуры клеток человеческих фибробластов) свидетельствуют, что применение ИФН- α замедлял рост ЦМВ в 30–40 раз.

Наиболее широкое распространение получили препараты экзогенного ИФН, его индукторы, а также иммуностимуляторы [11–13]. При назначении лекарственных средств указанных групп необходимо учитывать различия в механизмах действия и скорости наступления иммуномодулирующего/иммуностимулирующего эффекта. Индукторы стимулируют в организме синтез цитокинов (выработку эндогенного ИФН), но этот синтез естественно выше в здоровых и малоповрежденных клетках.

Особенностями индукционного механизма индукторов является то, что выработка эндогенного ИФН происходит медленно, часто инфекционный агент размножается опережающими темпами. Потенциал клеток к выработке ИФН быстро иссякает (особенно в пораженных клетках), что ограничивает защитные возможности организма. Не существует однозначных данных о таргетном воздействии индукторов на одну лишь систему ИФН – нельзя с уверенностью утверждать о безопасности приема индукторов. Кроме того, многие индукторы быстрее разрушаются в организме, чем цитокины.

Применение препаратов ИФН- α в терапии ХВЗОМТ является патогенетически оправданным еще и потому, что ряд возбудителей данных заболеваний обладает супрессирующим действием как на иммунную систему в целом, так и на выработку ИФН, в частности [17]. В случае лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполового тракта у женщин предпочтительным является местное лекарственное воздействие, чего удается добиться при использовании интерферонсодержащих суппозиториях для ректального или вагинального применения [17]. Препараты, введенные в прямую кишку, могут быстрее и эффективнее проявить свое действие в результате особо благоприятных условий всасывания. Дистальный отрезок пищеварительного тракта благодаря анатомо-физиологическим особенностям (богатая венозная сеть) представляет собой уникальную область организма, где процессы всасывания достигают особой напряженности.

Исходя из всего изложенного выше, при наличии у пациентки хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (при диагностированной микст-инфекции) рекомендовано включение в схему лечения в качестве иммунокорректирующей терапии препаратов ИФН в форме ректальных суппозиториях.

Цель исследования: оценка влияния ректальной формы интерферона (Лаферобион, ЧАО «БИОФАРМА») на показатели местного иммунитета у женщин с ВЗОМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования препарат Лаферобион (ректальные суппозитории) применяли по 1 000 000 – 3 000 000 2 раза в сутки на протяжении 10 дней.

Обследовано 48 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и обострением хронических рецидивирующих ВЗОМТ.

Средний возраст пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов составил $33,2 \pm 1,2$ года. Первичное бесплодие выявлено у 43,7%, вторичное – у 56,3%. Длительность бесплодия составила $4,3 \pm 0,7$ года.

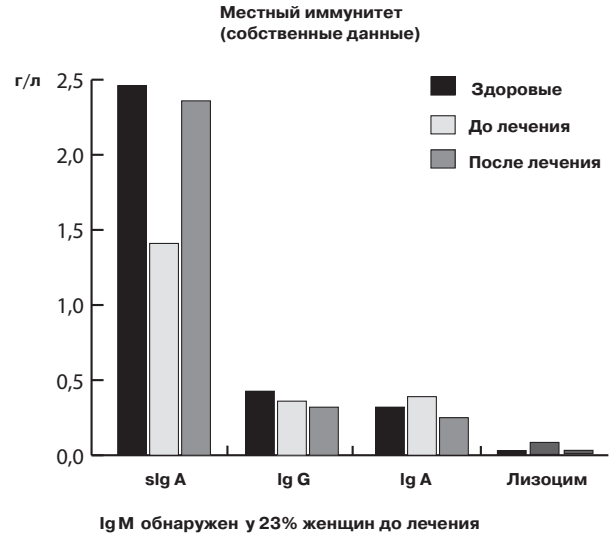


Рис. 2. Состояние местного иммунитета у женщин с ВЗОМТ

У всех женщин были выявлены ассоциации микроорганизмов в анализе выделений из влагалища и наличие инфекций, которые передаются половым путем. У всех обследованных изучали видовой и количественный состав микроорганизмов – возбудителей воспалительного процесса внутренних половых органов. Обнаружение маркеров HSV и CMV (anti CMV и HSV IgM и IgG) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Diagnostic Prod. Co., США; «Вектор-Бест», Россия. Выделение ДНК CMV и HSV (ПЦР) проводили с использованием тест-систем «Ампли Сенс», (Россия), выявление уреомикоплазменной инфекции проводили с помощью соответствующих наборов. Методом ПЦР определяли ДНК *S. trachomatis* в отделяемом из канала шейки матки, которая была обнаружена у 27% женщин с хроническими ВЗОМТ. Для количественного определения лизоцима, уровня иммуноглобулинов G, M, A, в цервикальной слизи был использован метод простой радиальной иммунодиффузии в геле.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных женщин 92% были серопозитивны к HSV 1,2 (активная форма выявлена у 12% из них), 79% пациенток были серопозитивны к CMV (активная форма определялась у 2% из них). Условно-патогенная микрофлора выявлена у 83% пациенток, уреомикоплазмы – у 65%. Ассоциации микроорганизмов были у всех обследованных женщин.

Изучение состояния местного иммунитета у обследованных женщин свидетельствует о его снижении, что сопровождается уменьшением уровня секреторного иммуноглобулина A и лизоцима почти в 2 раза в канале шейки матки по сравнению со здоровыми женщинами (рис. 2). Концентрация IgA в цервикальной слизи выше почти на 50% по сравнению со здоровыми женщинами. При этом IgM обнаруживался у 23% пациенток.

Противовоспалительную терапию получали все обследованные пациентки в соответствии с выявленными возбудителями. Важным этапом являлась комбинация противовоспалительных препаратов с ИФН. С этой целью мы использовали Лаферобион – лекарственную форму человеческого ИФН, который получен генно-инженерным методом из культуры *E. coli*, в генный аппарат которой встроена плаزمид (часть ДНК), содержащая ген ИФН человека. Оказывает комплексный противовирусный и иммуномодулирующий эффект.

В качестве дополнительных компонентов при производстве Лаферобиона используют:

Лаферобіон®

- ✓ РЕКОМБІНАНТНИЙ ІНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b
- ✓ АНТИВІРУСНА, АНТИПРОЛІФЕРУЮЧА ТА ІМУНОМОДУЛЮЮЧА ДІЯ



Побічні ефекти:

Усі побічні реакції пов'язані з застосуванням Лаферобіону незначні або середньої тяжкості. При введенні Лаферобіону можливі грипоподібні симптоми. При тривалому застосуванні можливі лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, підвищення рівня АЛТ, АСТ, ЛФ, запаморочення, порушення сну, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, рідко – тахікардія, алергійні реакції.

Протипоказання:

Підвищена чутливість до рекомбінантного інтерферону альфа-2b або іншого компоненту препарату; захворювання щитоподібної залози; тяжкі порушення функцій нирок, печінки; тяжкі серцево-судинні захворювання; епілепсія та інші захворювання ЦНС (в т. ч. функціональні); пригнічення мієлоїдного ростка кровотворення.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних фахівців.

Перед застосуванням необхідно проконсультуватись з лікарем і ознайомитися з інструкцією.

Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 9
Тел./факс: (044) 529 21 93

www.biofarma.ua

Аскорбиновую кислоту (витамин С) – повышает количество лимфоцитов, активность нейтрофильных лейкоцитов, увеличивает продукцию ИФН, стимулирует макрофаги – потенцирует противоопухолевый иммунитет. За счет антиоксидантных свойств тормозится переход проканцерогенов в канцерогены.

Токоферола ацетат (витамин Е) – активизирует иммунокомпетентные клетки, усиливает выработку ИФН, предупреждает образование крупных иммунных комплексов в результате действия повреждающих факторов – антиоксидантное действие, защищает Т- и В-лимфоциты от угнетающего действия свободных радикалов, и, как следствие, нормализует активность иммунной системы.

После проведенного лечения отмечена нормализация показателей местного иммунитета – уровни секреторного IgA, IgA, лизоцима практически не отличались от показателей здоровых женщин (см. рис. 2). Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженного иммуномодулирующего действия у препарата Лаферобион (ИФН-альфа-2α), которое заключается в нормализации показателей как общего, так и местного иммунитета.

Імуноterapia в комплексному лікуванні запальних захворювань внутрішніх статевих органів
А.Е. Дубчак, О.В. Мілевський, О.М. Довгань

Вивчено параметри місцевого імунітету у 48 жінок з трубно-перитонеальним безпліддям на тлі хронічного запального процесу внутрішніх статевих органів. Виявлено зміни стану місцевого імунітету у обстежених жінок в процесі лікування. Показана роль імунотерапії (Лаферобіону) у лікуванні запальних захворювань органів малого таза.

Ключові слова: запальні захворювання внутрішніх статевих органів, безпліддя, місцевий імунітет, імуноterapia.

Таким образом, включение Лаферобиона в схему лечения пациенток с ВЗОМТ позволяет повысить эффективность традиционной терапии и добиться положительного результата в лечении.

ВЫВОДЫ

1. Хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов характеризуются общими нарушениями иммунного гомеостаза, истощением иммунокомпетентных клеток, снижением выработки гуморальных факторов защиты.

2. На основании характера и типа выявленных иммунологических нарушений в комплексную противовоспалительную терапию целесообразно включать иммуностимулирующие препараты, способствующие стимуляции факторов неспецифической резистентности и наделенные иммунокорректирующими свойствами.

3. Лаферобион (Биофарма) оказывает комплексное противовирусное и иммуномодулирующее действие, что позволяет эффективно применять его в терапии ВЗОМТ.

Immunotherapy in treatment of inflammatory diseases of the internal genital organs
A. Dubchak, A. Milievskiy, E. Dovgan

Studied parameters of local immunity in 48 women with tubal-peritoneal infertility by chronic inflammation of internal genital organs. The changes in the status of local immunity of the women surveyed in the course of treatment. The role of immunotherapy (Laferobion) in the treatment of inflammatory diseases of the internal genital organs.

Key words: inflammatory diseases of the internal genital organs, infertility, local immunity, immunotherapy.

Сведения об авторах

Дубчак Алла Ефремовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8., тел.: (044) 483-38-61. E-mail: besplodie@mail.ru

Милевский Александр Валериевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8., тел.: (044) 483-38-61. E-mail: ginecolog@inbox.ru

Довгань Елена Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8., тел.: (044) 483-38-61

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макрова О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ., 2007. – 464 с.
2. Кулакова В.И. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. Кулакова В.И., Прилепской В.Н., Радзинского В.Е. – М.: «ЭГОАР-Медиа»; 2007: 613–9.
3. Радзинский В.Е. Девушки-подростки РФ: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала (обзор литературы) [В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева] // Сибирский медицинский журнал – 2010. – № 4 (25). – С. 9–14
4. Мілевський О.В., Дубчак А.Е. Урогенітальні інфекції та мікробіоценоз піхви у вагітних з безплідністю запального генезу в анамнезі залежно від прегравідарної підготовки // Здоровье женщины, № 6 – 2011. – С. 79–81.
5. Дубчак А.Е. Неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин // Здоровье женщины, 2013. – № 2 (78). – С. 51–55.
6. Михнина Е.А. Показатели системного иммунного ответа у женщин с хроническим сальпингофоритом хламидийной этиологии / Михнина Е.А., Давыдова Н.И., Эллиниди А.Н. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012, том. IX, вып. 1. – С. 55–60.
7. Пестрикова Т.Ю. Воспалительные заболевания в гинекологии. – М.: Литтерра, 2009. – 256 с.
8. Макаренко Т.А. Клинико-иммунологические особенности гнойных воспалительных заболеваний придатков матки на фоне внутриматочной контрацепции / Т.А. Макаренко, П.В. Сарап, В.Б. Цхай // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011, т. 10, № 4. – С. 15–19.
9. Нестеров И.М. Иммунокорректирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы / И.М. Нестеров, А.А. Тотолян. – Санкт-Петербург, 2007. – 56 с.

10. Лихачев В.К. Практическая гинекология: Руководство для врачей / В.К. Лихачев. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 664 с.
11. Каграманова Ж.А. Клинико-иммунологическое обоснование иммунотерапии больных острым воспалительным заболеванием придатков матки / Каграманова Ж.А., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. // Рос. Вестник акушера-гинеколога. – 2006; 6 (5): 29–33 с.
12. Zhang S.Y. Inborn errors of interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles of IFN-alpha/beta, IFN-gamma, and IFN-lambda in host defense. Immunol. – 2008; 226:29–40.
13. Стрижаков А.Н. Иммуный статус больных хроническими герпесвирусными заболеваниями матки и ее придатков в стадии обострения и ремиссии // А.Н. Стрижаков, Ж.А. Каграманова, В.В. Малиновская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011, т. 10, № 6. – С. 8–12.
14. Ishihara T. Chlamydia trachomatis (in vitro) Ishihara T, Aga M, Hino K, Ushio C, Taniguchi M, Iwaki K, Ikeda M, Kurimoto M. Biomed Res. 2005 Aug; 26 (4): 179–85.
15. Галустян С.А. Оценка эффективности рекомбинантного интерферона в лечении уреоплазменной и микоплазменной инфекции у женщин репродуктивного возраста / С.А. Галустян, Н.В. Белкина. – Краснодар, 2008.
16. Sainz B Jr, Synergistic inhibition of human cytomegalovirus replication by interferon-alpha/beta and interferon-gamma/ Sainz B Jr, LaMarca HL, Garry RF, Morris CA. Sainz B Jr, LaMarca HL, Garry RF, Morris CA. //Virology. 2005 Feb 23;214
17. Репин И.В. Роль иммуностимулирующей терапии в лечении хронических урогенитальных инфекций у женщин: опыт клинического применения препаратов интерферона/ Практическая медицина // 2011. – С. 27–34.

Статья поступила в редакцию 30.01.2014