

Применение комбинированных иммунобиологических препаратов в лечении вирусно-бактериальных инфекций в гинекологии

А.З.Хашукоева, Т.Н.Савченко, М.И.Ибрагимова, Н.Н.Луценко

Российский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой – проф. О.В.Макаров)

В данном исследовании изучен локальный иммунитет в цервикальном канале у женщин с воспалительными заболеваниями половых органов и оценена эффективность иммуномодулирующего препарата «Кипферон» в составе комплексной терапии. Обследованы и пролечены 124 женщины репродуктивного периода, из которых 104 пациентки с обострением хронического двустороннего сальпингоофорита включены в основную группу, а 20 здоровых женщин составили группу сравнения. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных с обострением хронического двустороннего сальпингоофорита имеются выраженные нарушения как системного, так и локального иммунитета шейки матки. Определение уровня иммуноглобулинов в цервикальном секрете при воспалительных заболеваниях органов малого таза может служить критерием для оценки эффективности терапии. Соединение антимикробного и иммунокорригирующего действий Кипферона позволяет получить хороший терапевтический эффект при лечении обострения хронического сальпингоофорита, что было подтверждено нашим исследованием.

Ключевые слова: хронические заболевания органов малого таза, сочетанные вирусно-бактериальные инфекции, препарат «Кипферон»

Combined immunobiological drugs in the treatment of virus-bacterial gynecological infections

A.Z.Khashukoeva, T.N.Savchenko, M.I.Ibragimova

Russian State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow
(Head of the Department – O.V.Makarov)

The aim of the study was to investigate the local immunity in the cervical canal of uterus of women with inflammatory pelvic diseases and to evaluate the efficiency of Kipferon in the complex therapy. The examination and treatment were carried out for 124 women of reproductive age: 104 had acute inflammation of chronic bilateral salpingooforit and were in the main group, and 20 healthy women were in the compared group. The results of our investigation show that patients with acute inflammation have apparent disorders both of systemic and local immunity of the cervical canal of uterus. The determination of immunoglobulin level in cervix secret of patients with inflammatory pelvic diseases can be the efficient criteria of treatment. The complex of antimicrobial and immunocorrective action of Kipferon can give good therapeutic effect in the treatment of acute inflammatory pelvic diseases, which was proved by our research.

Key words: chronic inflammatory pelvic diseases, combined viral-bacterial infection, Kipferon

Несмотря на существенные достижения в проблеме изучения этиологии, патогенеза, диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста, хронические воспалительные заболевания половых органов занимают одно из

ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний. Заболеваемость в первую очередь характеризуется значительной частотой сочетанных вирусно-бактериальных инфекций, а, следовательно, возможностью развития тяжелых форм и неблагоприятных исходов болезни, что требует совершенствования методов этиопатогенетической терапии. Особую важность приобретает изучение механизмов функционирования защитных систем организма, и в первую очередь – системы локального иммунитета слизистых, которые являются основным барьером на пути инфекционных агентов.

Особенности течения и исхода воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин во многом опре-

Для корреспонденции:

Хашукоева Асият Зулчифовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а. Городская клиническая больница №55, 8-й корп., 1-е гинекологическое отделение
Телефон: (495) 952-9661
E-mail: azk05@mail.ru

Статья поступила 02.02.2009 г., принята к печати 08.04.2009 г.

деляются иммунологическим состоянием организма. Отражением иммунологического статуса являются показатели системного и локального иммунитета. Общий гуморальный иммунитет у здоровых женщин и у больных с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов изучался многими авторами [1–4]. Однако исследованиям локального иммунитета уделялось и уделяется значительно меньшее внимание [5–8].

Одним из перспективных направлений современной терапии подобных инфекций является использование комбинированных иммунных препаратов на основе специфических иммуноглобулинов человека с высоким содержанием антибактериальных, противовирусных, антихламидийных антител и генно-инженерного интерферона, модулирующего эффекты иммунной системы [3, 9–11]. Одним из медицинских иммунобиологических препаратов, широко используемых в комплексной терапии вирусно-бактериальных инфекций, является «Кипферон, суппозитории». Препарат представляет собой смесь комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП), интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2. КИП содержит иммуноглобулины классов G, M и A, выделенные из плазмы или сыворотки крови, проверенной на отсутствие антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2 типов, вирусу гепатита C и к поверхностному антигену вируса гепатита B.

В одном суппозитории содержится не менее 500000 ME интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 и 60 мг комплексного иммуноглобулинового препарата для энтерального применения.

Целью настоящего исследования явилось изучение локального иммунитета в цервикальном канале у женщин с воспалительными заболеваниями половых органов и оценка эффективности включения иммуномодулирующего препарата Кипферон в комплексную терапию данной патологии.

Пациенты и методы

Комплексное клиничко-лабораторное обследование и лечение выполнено у 124 женщин репродуктивного периода, из которых 104 пациентки с обострением хронического двустороннего сальпингоофорита включены в основную группу, а 20 здоровых женщин составили группу сравнения. Возраст женщин в обеих группах колебался от 17 до 40 лет (средний возраст – $25,4 \pm 5,3$ года). Длительность хронического воспалительного процесса составила в среднем $2,7 \pm 1,8$ года.

Обследованные женщины основной группы методом случайной выборки были разделены на две группы. В 1-й группе (61 пациентка) в комплекс лечения, помимо традиционной терапии, включен препарат «Кипферон» в виде суппозиторий, который назначался по 1 свече – 2 раза в день, интравагинально, в течение 10 дней, начиная со второго дня лечения. Вторую группу составили 43 пациентки, получавшие только традиционную терапию, включавшую антибактериальную терапию, антимиотики, десенсибилизирующие средства, неспецифические противовоспалительные препараты, витамины. По показаниям проводилась инфузионная дезинтоксикационная терапия. С первых часов поступления в стационар назначалась гипотермия, которая при стихании

острого воспалительного процесса заменялась физиотерапевтическими процедурами.

Комплексное обследование базировалось на общеклинических, лабораторных, специальных иммунологических методах. Проведенные обследования включали: изучение иммунного и интерферонового статуса, определение иммуноглобулинов G, M, A, SIgA в цервикальном секрете методом сэндвич-иммуоферментного анализа (ИФА), микроскопическое исследование соскоба из влагалища, шейки матки, уретры, микробиологическое исследование содержимого цервикального канала, ДНК-диагностику урогенитальных инфекций.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении пациентки предъявляли жалобы на боли в нижних отделах живота (97,2%), тошноту (47%), гнойные выделения из половых путей (42,9%), повышение температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$ (34,2%). При изучении сопутствующих и ранее перенесенных экстрагенитальных заболеваний наиболее часто встречались хронический гастрит, бронхит, тонзиллит, что согласуется с положением о наличии в организме больных нескольких очагов инфекции и возможном их взаимодействии.

У женщин основной группы имели место нарушения менструальной функции в среднем у 31% пациенток, что, возможно, связано с нарушениями функции яичников на фоне хронического воспалительного процесса. Гинекологическая заболеваемость в основной группе была выше, чем в группе сравнения. Выше была частота как болезней, непосредственно связанных с хроническим воспалительным процессом в придатках малого таза (бесплодие, эндометрит, трубная беременность), так и заболеваний, опосредованно связанных с хроническим воспалением (различные нарушения менструальной функции, апоплексия яичника, эктопия шейки матки).

Анализ полученных результатов показал, что у всех обследованных пациенток наблюдалась типичная картина обострения хронического двустороннего сальпингоофорита, в большинстве случаев проявлявшегося сочетанием симптомов и нарушений репродуктивной функции.

Нами выявлено, что в первые дни с начала лечения скорость купирования обострения воспалительного процесса в обеих группах была одинаковой, но уже начиная с третьих суток количество больных с выраженной положительной динамикой в 1-й группе превысило данный показатель во 2-й группе (56,1 и 44,8% соответственно).

Согласно полученным нами данным, нарушения в интерфероновом статусе у женщин с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов довольно значительны, тяжело поддаются иммунокоррекции и выражаются в нарушении индуцированной продукции α - и γ -ИФН. У женщин, обследованных в ходе настоящего исследования, индуцированная продукция α - и γ -ИФН была резко снижена (α -ИФН – в 11–14 раз, γ -ИФН – в 15–19 раз).

В нашем исследовании было выявлено, что снижение показателей интерферонового статуса носит не только выраженный, но и стойкий характер и возвращение к норме происходит крайне медленно. После проведенного лечения способность лимфоцитов продуцировать α - и γ -ИФН увеличи-

лась незначительно, практически оставаясь на прежнем уровне. При этом статистически достоверных различий между 1-й и 2-й группами пациенток выявлено не было. Данный факт свидетельствует о том, что применявшиеся в 1-й группе суппозитории «Кипферон» оказывали, главным образом, местное воздействие, не оказывая заметного влияния на уровень системного интерферона.

Группы обследованных женщин по показателям иммунного статуса значительно различались. Так, у больных основной группы определялось снижение относительной и абсолютной численности лимфоцитов в целом, Т-клеток (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), а также хелперно-супрессорного отношения (Тх/Тс), кроме субпопуляции нормальных киллеров (CD16), процент которых был увеличен, и субпопуляции В-клеток (CD19), численность которой была нормальной. Выявленные нами изменения в иммунном статусе характерны для обострения хронического воспалительного процесса.

Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на клиническую эффективность проведенной терапии, выраженных положительных изменений клеточного иммунитета в обеих исследуемых группах после окончания лечения не наблюдалось. Более того, во 2-й группе после лечения соотношение Тх/Тс снижалось, вероятно, в результате иммуносупрессивного действия антибактериальной терапии. В 1-й же группе, несмотря на подавляющее действие антибиотиков, хелперно-супрессорный индекс возрастал, по-видимому, за счет иммунокорригирующего действия Кипферона.

Оценивая гуморальное звено иммунитета, перед началом лечения было выявлено, что концентрация IgG и IgA в сыворотке крови не выходила за пределы нормы, в отличие от уровня IgM, который был повышен. Как известно, возрастание концентрации IgM связывают с острым воспалительным процессом. В нашем исследовании, на фоне лечения, в обеих группах происходило снижение концентрации этого иммуноглобулина, в 1-й группе до нормальных значений, во 2-й группе оставаясь несколько повышенным.

Особое внимание в нашей работе было уделено изучению состояния локального иммунитета в цервикальном канале, который рассматривается в качестве одного из основных защитных барьеров человеческого организма на пути инфекционных агентов.

Полученные нами средние значения иммуноглобулинов цервико-вагинального секрета у здоровых женщин не имели значительных отклонений от аналогичных показателей литературы. Так, средние значения IgG составили 138 ± 25 мкг/мл, IgM – $5,9 \pm 0,2$ мкг/мл, IgA – $74,2 \pm 6,1$ мкг/мл, SIgA – $174,2 \pm 36,3$ мкг/мл соответственно.

Оценка состояния локального иммунитета у женщин с обострением хронического двустороннего сальпингоофорита перед началом терапии показала, что в обеих исследуемых группах перед началом лечения уровень IgG был повышен: в 2,1 раза в 1-й и в 2,6 раза – во 2-й группе по сравнению с уровнем у здоровых женщин.

При обострении хронического сальпингоофорита концентрация основного иммуноглобулина секретов слизистых (SIgA) снижалась в 5–6 раз по сравнению со значениями в группе здоровых женщин. Скорее всего, угнетение продук-

ции SIgA в нашем исследовании было связано с длительно текущим хроническим воспалительным процессом. На фоне лечения уровень SIgA возрастал, но степень этого роста была различной. В 1-й группе пациенток увеличение концентрации SIgA отмечалось в 5,1 раза (с $28 \pm 3,2$ мкг/мл до $138 \pm 16,4$ мкг/мл; $p < 0,05$), тогда как во 2-й группе – только в 2,4 раза (с $34 \pm 4,8$ мкг/мл до $76 \pm 10,2$ мкг/мл; $p < 0,05$), значительно отставая от показателей нормы ($172 \pm 31,7$ мкг/мл). Учитывая, что терапия в обеих группах была одинаковой, за исключением добавления Кипферона в 1-й группе, приведенные результаты позволяют сделать вывод о выраженном действии этого препарата на локальный иммунитет в цервикальном канале (рисунок).

При исследовании микрофлоры, выделенной из цервикального канала обследованных больных, были выявлены различные инфекционные агенты. Наиболее часто в обеих группах встречались *Mycoplasma hominis* (71,1 и 68,2%), *Ureaplasma urealyticum* (62,4 и 59,4%), *Chlamidia trachomatis* (42,7 и 40,9%), *Gardnerella vaginalis* (22,8 и 23,5%). У подавляющего большинства больных в обеих группах инфицированность носила смешанный характер, фактически представляя все возможные сочетания возбудителей. На фоне лечения в обеих группах показатели инфицированности различными патогенными агентами снижались. Однако во 2-й группе степень микробиологической санации была значительно ниже, чем в 1-й группе.

При анализе бактериологических показателей содержимого влагалища практически у всех обследованных женщин были выявлены признаки дисбактериоза. В обеих группах был выявлен дисбаланс микрофлоры с преобладанием стрептококков, пептострептококков, энтеробактерий и бактериоидов. При этом нормального количества лактобактерий ни у кого из обследованных женщин не было выявлено. Бифидобактерии в нормальном количестве были выявлены лишь у 7% пациенток в 1-й и у 10,4% – во 2-й группе.

Изучение динамики изменения бактериологических показателей содержимого влагалища на фоне лечения показало, что после проведенного лечения в обследуемых группах произошли существенные изменения состава микрофлоры влагалища. В группе больных, получавших Кипферон поми-

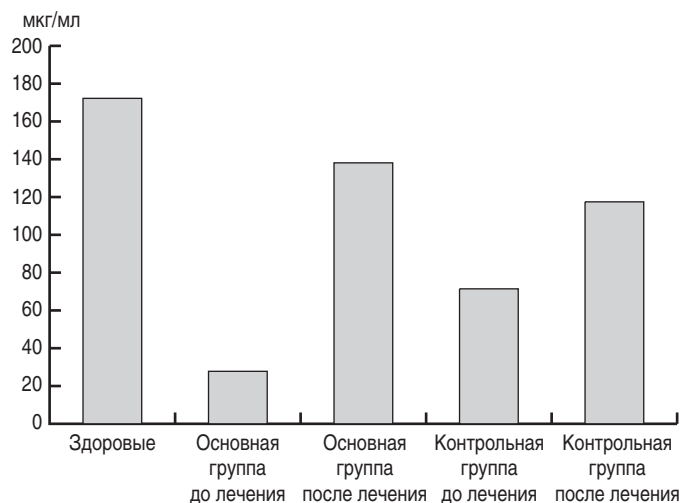


Рисунок. Динамика изменений SIgA в секрете шейки матки в процессе лечения.

мо традиционной терапии, после лечения был выявлен значительный рост нормальной микрофлоры влагалища без применения эубиотиков: нормализация уровня лактобактерий произошла у 58% пациенток и их количество возросло до 10^4 – 10^6 КОЕ/мл у 37%, тогда как у пациенток 2-й группы уровень лактобактерий нормализовался у 20% и повысился до 10^4 – 10^6 КОЕ/мл у 10% пациенток.

Максимальный терапевтический эффект был получен у пациенток 1-й группы: клиническое выздоровление при применении Кипферона в комплексе с традиционной терапией составило 92,6% случаев, во 2-й группе данный показатель составил 78,9%, что было достоверно ниже ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у больных с обострением хронического двустороннего сальпингоофорита имеются выраженные нарушения как системного иммунитета, так и локального иммунитета шейки матки. Определение уровня иммуноглобулинов в цервикальном секрете при воспалительных заболеваниях органов малого таза может служить критерием для оценки эффективности терапии.

Репродуктивные органы женщины являются сложной многокомпонентной системой, включающей матку, придатки матки и наружные половые органы. Все составляющие этой системы тесно взаимосвязаны. Оказывая локальное воздействие на иммунокомпетентные клетки шейки матки, мы получаем возможность опосредованного влияния на тело матки и её придатки. С одной стороны, выраженное антимикробное действие препарата «Кипферон» оказывает как местный, так и системный эффект, способствуя элиминации в придатках матки патогенных возбудителей, поддерживающих воспалительный процесс. С другой стороны, иммунокорректирующее действие препарата «Кипферон», применяемого местно, оказывает опосредованное влияние и на системный иммунитет.

Таким образом, соединение этих двух особенностей действия Кипферона – антимикробного и иммунокорректирующего – позволяет получить хороший терапевтический эффект при лечении обострения хронического сальпингоофорита, что было подтверждено нашим исследованием.

Литература

1. Зулькарнеев Р.Ш. Лечение хламидиоза у беременных сочетанием рекомбинантного α -2 интерферона с КИП: Автореф. дис. к.м.н. – М., 1997. – 24 с.
2. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Козаченко Н.В. Понятие нормы в оценке иммунного статуса человека. Физиология человека. – Т.15. – 1989. – №6. – С.34–45.

3. Малышева З.В., Цветаева Т.Ю., Поспелова В.В., Ворошилина Н.Н. Микробные и иммуноглобулиновые препараты в комплексной терапии воспалительных процессов женской половой сферы. Сб. науч. тр. МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского. – М., 1996. – Т.2. – С.138–141.
4. Теплякова М.В., Радионченко А.А. Об иммунном состоянии больных с острым воспалением придатков матки // Акуш. и гин. – 1991. – №7. – С.71–75.
5. Антонова Л.В., Прозоровская К.Н., Семенова И.В., Шаткин А.А. Исследование иммунного статуса у больных острыми воспалительными заболеваниями придатков матки, ассоциированных с разными комбинациями микроорганизмов // Микробиол. эпид. иммунобиол. – 1996 янв.–февр. – №1. – С.49–53.
6. Нестеров И.М. Состояние общего и местного иммунитета у женщин с вагинальными инфекциями в ходе иммунокорректирующей терапии: Автореф. дис. к.м.н. – СПб., 2001. – 24 с.
7. Bard E., Riethmuller D., Biichle S. et al. Validation of a high sensitive immunoenzymatic assay to establish the origin of immunoglobulins in female genital secretions // J. Immunoassay Immunochem. – 2002. – №.23 (2). – P.145–162.
8. Franklin R.D., Kutteh W.H. Characterization of immunoglobulins and cytokines in human cervical mucus: influence of exogenous and endogenous hormones // J. Reprod. Immunol. – 1999 mar. – №.42 (2). – P.93–106.
9. Копанев Ю.А., Соколов А.Л., Кузьменко Л.Г. Эффективность и безопасность использования комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП) для коррекции дисбактериозов кишечника и лечения острых кишечных инфекций у детей. – В сб., посвященном 140-летию со дня рождения Г.Н. Габричевского: Проблемы инфекционных болезней. – Ч.2. – 2000. – С.149–154.
10. Цветаева Т.Ю., Малышева З.В., Поспелова В.В. и др. КИП и формы его применения в терапии воспалительных заболеваний в гинекологии. Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции «Дисбактериозы и эубиотики». – М., 26–28 марта 1996. – С.38.
11. Шайков К.А. Состояние локального иммунитета шейки матки при воспалительных заболеваниях органов малого таза и методы его коррекции иммуномодулятором КИПФЕРОН. Автореф. дис. к.м.н. – М., 2005. – 26 с.

Информация об авторах:

Савченко Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 129128, Москва, ул. Малахитовая, 16, 33 МСЧ
Телефон: (499) 187-9478, 187-9144

Ибрагимова Мукминат Ибрагимовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а. Городская клиническая больница №55, 8 корп., 1-е гинекологическое отделение
Телефон: (495) 952-9621

Луценко Николай Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 113152, Москва, Загородное ш., 18а. Городская клиническая больница №55, 8 корп., 1-е гинекологическое отделение
Телефон: (495) 952-9621