

СИСТЕМНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

© Шманева И.А., Снимщикова И.А., Анцупова В.С., Новикова Е.П.

Кафедра иммунологии и специализированных клинических дисциплин
медицинского института Орловского государственного университета, Орел
E-mail: shmaneva@list.ru

Известно, что тяжесть течения и исход хронических воспалительных заболеваний органов малого таза коррелирует с наличием у больных иммунной дисфункции и анемического синдрома. Исследования последних лет позволили сформулировать положение о цитокинмедиированном характере анемии. Это обуславливает актуальность разработки новых патогенетически обоснованных подходов к терапии данной патологии с учетом сопутствующих иммунных и гематологических нарушений. Целью работы было повышение эффективности лечения больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза путем применения системной цитокинотерапии препаратом рекомбинантного эритропоэтина (эпокрин). Результаты проведенных исследований показывают перспективность использования препарата эпокрин в комплексном лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями, сопровождающимися иммунной дисфункцией и анемическим синдромом.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания органов малого таза, анемия, иммунодефицит, системная цитокинотерапия, эритропоэтин, цитокины, гепсидин.

THE SYSTEMIC CYTOKINE THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF PELVIC ORGANS

Shmaneva I.A., Snimshchikova I.A., Antsupova V.S., Novikova E.P.

**Immunology & Special Clinical Disciplines Department of the Medical Institute
of the Oryol State University, Oryol**

The severity of the clinical course and outcome of chronic inflammatory diseases of pelvic organs are known to correlate with presence of immune dysfunction and anemia syndrome in patients. The recent researches have allowed formulating the regulations on cytokinemediated character of anemia. It proves an urgency of developing new pathogenetically grounded approaches to therapy of this pathology in view of accompanying immune and hematologic disturbances. The purpose of the work was to increase management efficiency in patients with chronic inflammatory diseases of pelvic organs by application of systemic cytokinetherapy with the preparation of the recombinant erythropoietin (Epokrin). The results of the researches performed show perspectivity of using the preparation Epokrin in complex treatment of patients with the chronic inflammatory diseases, accompanied by immune dysfunction and anemia.

Key words: chronic inflammation diseases of the pelvic organs, anemia, immunodeficiency, systemic cytokinetherapy, erythropoietin, cytokines, hepcidin.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) в настоящее время являются одной из наиболее актуальных медицинских и социально-экономических проблем. Это связано с их распространенностью, длительным прогрессирующим течением, высокой частотой развития полиорганных осложнений, приводящих к снижению репродуктивного здоровья женщин, их социально-психологической дезадаптации и значительному ухудшению качества жизни [2, 11].

Известно, что тяжесть течения и исход хронических воспалительных заболеваний

органов малого таза (хронических ВЗОМТ) коррелирует с наличием у больных иммунной дисфункции и анемического синдрома. Изучению роли иммунных нарушений у женщин с данной патологией посвящены многочисленные исследования [2, 7, 8, 11]. На сегодня убедительно доказано, что одним из ключевых звеньев патогенеза хронических воспалительных заболеваний гениталий являются вторичные иммунодефицитные состояния, приводящие к снижению адаптационных резервов женского организма [2, 3, 5]. Вместе с тем особенности течения вторичной иммун-

ной недостаточности у больных хронически-ми воспалительными заболеваниями органов малого таза, осложненными анемией, изучены недостаточно.

В последние годы показано, что развитие анемии при онкологических заболеваниях, туберкулезе, аутоиммунных процессах и др., может быть обусловлено дисбалансом продукции позитивных (ЭПО, ИЛ-3, КСФ) и негативных (ФНО α , ТФР- β , ИФН- γ , ИЛ-1,6,10) регуляторов гемопоеза, что позволило сформулировать положение о цитокинмеди-рованном характере анемии [4, 6]. Как правило, анемия развивается у пациентов с острой и хронической активацией иммунной системы вследствие тяжелых инфекционно-воспали-

тельных заболеваний. Активация лимфоцитов и клеток моноцитарно-макрофагальной системы инфекционными агентами приводит к индукции синтеза ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО α и ИФН γ . Липополисахарид (ЛПС) и ИФН γ повышают экспрессию трансмембранного переносчика железа на макрофагах, стимулируя тем самым захват Fe²⁺. ИЛ-10 через усиление экспрессии трансферринового рецептора на поверхности моноцитов увеличивает поглощение ими трансферринсвязанного железа, а ИФН γ снижает продукцию переносчика железа ферропортина-1. При этом ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО α индуцируют синтез ферритина, который обеспечивает накопление и сохранение железа внутри макрофагов. Одновременно ИФН γ , ИЛ-1 и ФНО α могут проявлять ингибирующее действие на дифференциацию и пролиферацию эритроидных клеток-предшественников, а также продукцию эритропоэтина в почках [2, 3, 11].

В последние годы установлено, что нарушение реутилизации железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы и снижение его всасывания в кишечнике может быть связано с дисрегуляцией продукции гепсидина, который, наряду с белками острой фазы, синтезируется в печени и выполняет в организме роль антимикробного пептида [7, 8, 9]. Показано, что при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛПС и ИЛ-6 стимулируют выработку гепсидина, а его концентрация в биологических жидкостях коррелирует с тяжестью течения патологического процесса. Накоплены данные о том, что гиперпро-

дукция гепсидина может оказывать блокирующее действие на транспорт железа в различных компартментах организма, включая клетки кишечного эпителия, плаценты, макрофаги и др. В то же время анемия и гипоксия оказывают ингибирующее действие на образование в печени гепсидина [8, 9]. Таким образом, пути сигнализации и медиаторные компоненты, вовлеченные в сложные механизмы всасывания железа посредством регуляторных пептидов, на сегодняшний день остаются малоизученными, а иммунопатогенез анемического синдрома при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза является дискутабельным.

Это обосновывает актуальность разработки новых патогенетически обоснованных подходов к терапии данной патологии с учетом сопутствующих иммунных и гематологических нарушений.

Работами ряда авторов показано, что включение в программы иммунокоррекции острых и хронических воспалительных заболеваний гениталий препаратов, разработанных на основе цитокинов (эпокрин, ГМ-КСФ, бета-лейкин, суперлимф и др.), способствует снижению продолжительности лечения и частоты рецидивов [1]. Однако небольшой клинический опыт применения системной иммунокоррекции обосновывает необходимость дальнейшего изучения механизмов ее активности и расширения показаний к ее назначению, в том числе при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза.

В связи с этим целью работы явилось повышение эффективности лечения больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза путем применения системной цитокинотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением в период с 2003 по 2007 г. в гинекологическом отделении ОГУЗ "Орловская клиническая больница" находились 70 пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Все больные по способу лечения были разделены на 2 группы: I – контрольную группу составили 47 пациенток, получавших традиционное лечение; во II группу (основную) вошли 23 женщины, которым в по-

слеоперационном периоде на фоне традиционного лечения проводилась системная цитокиноterapia препаратом эпокрин. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту и характеру патологического процесса в гени-талиях, распределение в них было случайным. Возраст обследованных больных находился в пределах от 21 до 53 лет. Средний возраст пациенток основной группы составил $28,8 \pm 0,8$ года, контрольной – $27,5 \pm 0,9$ года соответственно.

Традиционное лечение проводилось всем женщинам и включало оперативное вмешательство путем чревосечения, общую и местную антибактериальную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию в послеоперационном периоде. Среди оперативных вмешательств наиболее часто выполнялись аднексэктомия и сальпингэктомия (32,9% и 41,4% соответственно), радикальные операции были произведены в 14,3% случаев.

Показанием к назначению системной цитокинотерапии являлось наличие анемии средней и тяжелой степени тяжести в до- и послеоперационном периоде.

Системную цитокинотерапию пациенткам основной группы проводили препаратом человеческого рекомбинантного эритропоэтина "Эпокрин" (ГНЦ ФГУП "Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов", г. Санкт-Петербург) в суммарной дозе 6000 МЕ трехкратно через день. Выбор способа введения препарата (подкожный или внутривенный) зависел от степени тяжести анемии, которая оценивалась по клиническим и лабораторным критериям.

Противопоказаниями к назначению СЦТ были индивидуальная непереносимость препарата эпокрин, неконтролируемая артериальная гипертензия, анемия легкой степени тяжести с уровнем гемоглобина выше 105 г/л.

Эффективность лечения оценивали в баллах по разработанным нами критериям. При этом учитывали: общее состояние, характер температурной реакции и болевого синдрома, наличие и выраженность дизурических расстройств, характер выделений из половых путей, результаты бимануального и ультразвукового исследований органов малого таза, а также показатели влагалищной флоры, цитокинового статуса, уровень гепсидина. Тя-

жесть состояния и клиническая картина заболевания в каждом конкретном случае характеризовались суммой баллов по отдельным клинико-лабораторным показателям.

Уровень цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-6, ИФН γ , ФНО α в сыворотке крови оценивали методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов ООО "Протеиновый Контур", ООО "Цитокин" (Санкт-Петербург) и DRG (Germany).

Концентрацию эритропоэтина и гепсидина в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов ООО "Протеиновый Контур" (Россия) и IBL (Германия), соответственно.

Для определения иммунологических показателей, принимаемых за физиологическую норму, были обследованы 20 здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст $28,1 \pm 0,7$ года).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютерного программного комплекса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее проведенными нами исследованиями было показано, что рекомбинантный эритропоэтин оказывает иммуномодулирующее действие на функциональную активность лимфоцитов и фагоцитов больных ХВЗОМТ: продукцию активных форм кислорода и оксида азота, воспалительных и противовоспалительных цитокинов, антимикробных пептидов, миелопероксидазы и др.

На основании полученных результатов и данных литературы о целесообразности использования рекомбинантного эритропоэтина при анемиях различного генеза нами была изучена клиническая эффективность применения системной цитокинотерапии препаратом эпокрин при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза, осложненных анемическим синдромом и иммунной дисфункцией, которые регистрировались у всех пациенток исследуемых групп.

При этом у большинства больных (92,9%) отмечалась анемия средней степени тяжести (гемоглобин не ниже 90-100 г/л), которая имела нормохромный и нормоцитарный характер.

При изучении иммунного статуса до начала лечения у всех женщин были выявлены нарушения, наиболее выраженные в цитокиновом статусе (дисбаланс продукции ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-6, ИФН γ , ФНО α и эритропоэтина), что может быть обусловлено локальным патологическим процессом в гениталиях, сопровождающимся развитием острофазовой воспалительной реакции и дисрегуляцией гемопоэза [3, 9].

Среди хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток обеих групп наиболее часто выявлялись хронические сальпингоофориты (у 65,2% больных основной группы и у 63,8% группы контроля) и их осложнения (пиовар, пиосальпинкс и параметрит) – у 34,8% и 34,0% женщин соответственно.

Указание в анамнезе на оперативные вмешательства на органах малого таза имели 13 (56,5%) пациенток основной и 30 (63,8%) группы контроля; при этом две и более операции на органах брюшной полости отмечали 12 (52,2%) и 22 (46,8%) пациенток исследуемых групп соответственно. Экстрагенитальные заболевания и операции регистрировались у 11 (47,8%) женщин основной группы и у 19 (40,4%) контрольной группы. Больных, перенесших в анамнезе сексуально-трансмиссивные заболевания, было 30,4% в основной и 31,9% в контрольной группе. При этом наиболее часто выявлялись микстинфекция (у 52,2% и 57,5%). При бактериологическом исследовании флора не высевалась у 18,6% женщин; в 51,4% случаев она характеризовалась как грамположительная с преобладанием *Staphylococcus aureus*, в 27,1% – как грамотрицательная; в том числе у каждой третьей женщины флора имела смешанный характер.

При сравнении наблюдаемых групп было отмечено, что в 30,4% и 31,9% соответственно длительность основного заболевания составляла менее одного года, в 21,7% и 29,8% – от года до 3 лет, в 47,8% и 44,7% соответственно – 4 года и более. Анализ жалоб, предъявляемых пациентками при поступлении в стационар, показал, что в 95,7% случаев у женщин обеих групп наблюдались боли внизу живота, в 94,3% – имели место слабость и озноб, сопровождающиеся недомоганием, повышение температуры отмечено в

61,4%, в 8,6% – нарушение менструального цикла, в 14,3% – гнойные выделения из половых путей, в 12,9% дизурические явления. Следует отметить, что в большинстве наблюдений (88,5%) имело место сочетание нескольких симптомов и синдромов заболевания, в которых преобладали болевой и интоксикационный синдромы. Интраоперационно спаечный процесс брюшной полости диагностировался у 5 (21,7%) женщин основной группы и у 11 (23,4%) контрольной группы.

Анализ результатов системного применения препарата эпокрин в комплексном лечении женщин с хроническими ВЗОМТ выявил его высокую клиническую эффективность. Так, сравнительная балльная оценка клинических, инструментальных и лабораторных данных, проведенная до лечения и в динамике на 3, 5 сутки и после лечения показала, что выраженность их в группе больных, получавших СЦТ, снизилась с $13,7 \pm 1,2$ до $2,4 \pm 0,6$ балла, контрольной – с $14,9 \pm 1,1$ до $6,2 \pm 0,7$ балла (рис. 1).

Следует отметить, что среди пациенток, оперированных по поводу хронических ВЗОМТ и получавших системную цитокинотерапию, нормализация температуры наблюдалась на $4,4 \pm 0,68$ сутки, а в контрольной группе – лишь на $9,2 \pm 1,38$ сутки ($p < 0,05$). Купирование болевого синдрома происходило достоверно быстрее в основной группе (на 4-6 сутки), чем в контрольной (на 7-8 сутки) ($p < 0,05$). Длительность послеоперационного периода у пациенток основной группы также была достоверно меньше, чем у женщин контрольной группы, – $9,2 \pm 0,91$ и $12,2 \pm 1,39$ суток соответственно ($p < 0,05$).

Это относится и к срокам пребывания больных в стационаре: средний койко/день в основной группе составил $11,2 \pm 1,56$ дня, а в контрольной – $13,4 \pm 1,33$ дня ($p < 0,05$). Гемотрансфузий среди пациенток с анемией, обусловленной хроническими ВЗОМТ, и получавших эпокрин, не было. При этом в контрольной группе, у больных, не получавших эпокрин, гемотрансфузии были проведены у 29 пациенток в среднем объеме $816,9 \pm 137,3$ мл.

Применение предложенной схемы лечения с включением СЦТ позволило также снизить на 28,9% число осложнений в раннем послеоперационном периоде.

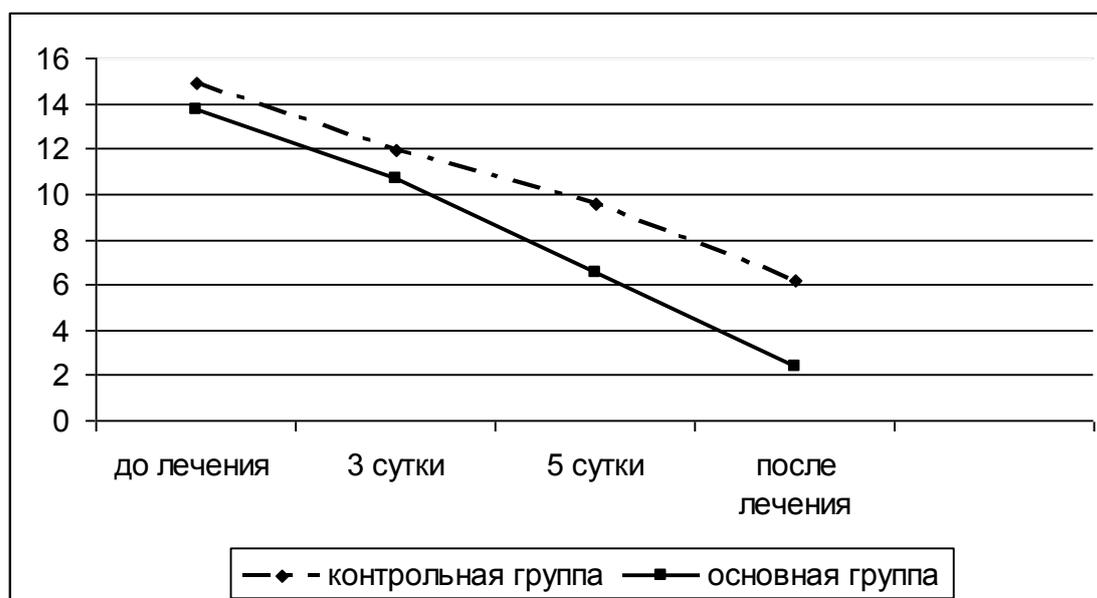


Рис. 1. Динамика оценки эффективности лечения пациенток основной и контрольной групп.
Примечание. $p < 0,05$ между показателями больных исследуемых групп после лечения.

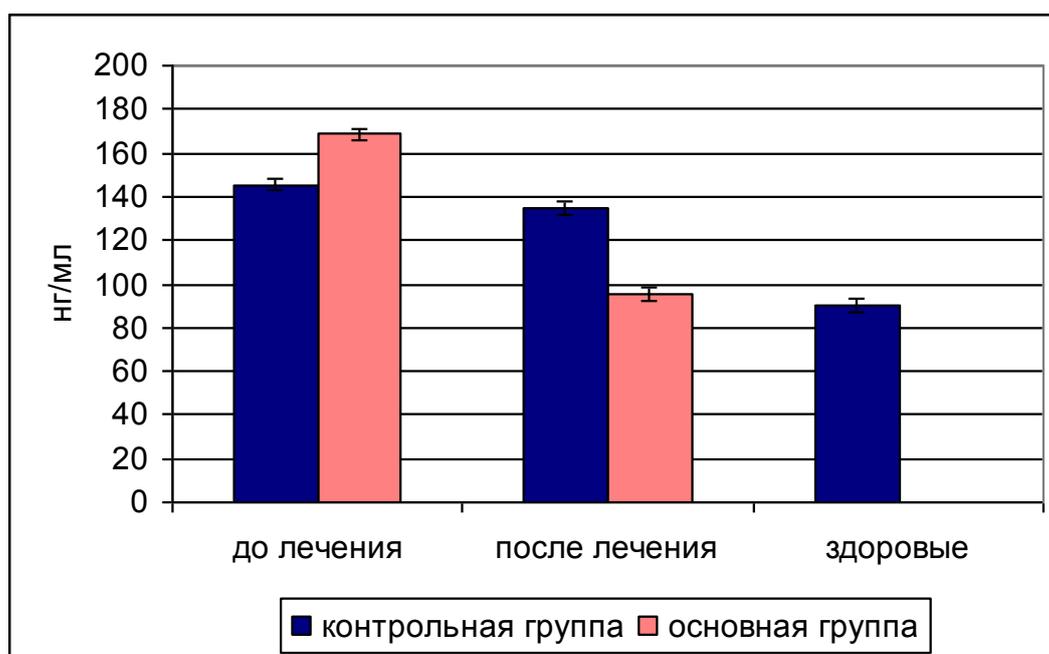


Рис. 2. Динамика уровня гепсидина сыворотки крови больных ВЗОМТ.
Примечание. $p < 0,01$ между показателями больных основной группы до и после лечения и по сравнению со здоровыми донорами; $p < 0,05$ между показателями больных контрольной группы до и после лечения и по сравнению со здоровыми донорами.

Клиническая эффективность предложенного нами лечения сочеталась с восстановлением в сыворотке крови больных исходно повышенных уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН γ , ФНО α и ИЛ-10. Кроме того, использование системной цитокинотерапии препаратом эпокрин сопровождалось усилением продукция эндогенного эритропоэтина (с 27,3

до 65,8 мМЕ/мл). Достоверная положительная динамика с нормализацией показателей отмечалась и в отношении гепсидина, высокая концентрация которого до лечения была выявлена у всех женщин (рис. 2). Следует отметить, что изменения продукции гепсидина и ряда цитокинов были взаимосвязаны. Так, высокий уровень гепсидина в сыворотке

крови (повышение концентрации в 1,5-3 раза по сравнению с контролем) коррелировал с гиперпродукцией ФНО α ($r = 0,92$; $p > 95\%$) и отражал тяжесть течения патологического процесса и выраженность анемии. Заслуживают внимания данные об обратной корреляции между уровнями гепсидина и гемоглобина периферической крови ($r = -0,89$; $p > 95\%$). Полученные результаты свидетельствуют в пользу гепсидинмедиированного характера анемии при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза и обосновывают возможность его определения в качестве маркера тяжести течения анемического синдрома.

Таким образом, проведенные исследования показывают перспективность включения системной цитокиноterapiи препаратом эпокрин в программы комплексного лечения больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, сопровождающимися иммунной дисфункцией и анемическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Ярыгин Н.В. "Суперлимф" в комплексном лечении осложненного раневого процесса. – М.: Иммунохелп. – 54 с.
2. Румянцев А.Г., Морцакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемии. – М., 2003. – 447 с.
3. Сараева Н.О., Белохвостикова Т.С., Потрачкова Т.Г. Цитокины: их роль в развитии анемии у больных с множественной миеломой и хроническим миелолейкозом // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 16–19.
4. Meldrum D.R. The struggle for iron: gastrointestinal microbes modulate the host immune response during infection // J. of Leukocyte Biology. – 2007. – Vol. 81. – P. 393–400.
5. Fleming R.E., Sly W.S. Hepsidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – P. 8160–8162.
6. Glaser C.M., Millesi W., Kornek G.V. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – Vol. 50. – P. 705–715.
7. Nancy C.A. Anemia of inflammation: the cytokine-hepsidin link // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113. – P. 1251–1253.
8. Nemeth E. Hepsidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 2461–2463.
9. Shike H., Lauth X., Westerman M.E. Bass hepsidin is a novel antimicrobial peptide induced by bacterial challenge // Eur. J. Biochem. – 2002. – Vol. 269. – P. 2232–2237.
10. Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D. Inappropriate expression of hepsidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease // Blood. – 2002. – P. 2002–2004.
11. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease // New. Eng. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 10. – P. 1011–1023.