

А.З. ХАШУКОВА,
Т.Н. САВЧЕНКО,
М.И. ИБРАГИМОВА
РГМУ, Москва

Комбинированные иммунобиологические препараты в лечении вирусно-бактериальных инфекций в гинекологии

В последнее десятилетие, 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 определяются иммунологическим состоянием ор-

ганизма. 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, 6, 7, 9). Однако исследования локального иммунитета уделялось и уделяется значительно меньше внимания (2, 3, 13, 15).

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 эффекторы иммунной системы, которые в последующем вызывают развитие состояния резистентности к вирусным и бактериальным инфекциям (4, 7, 10, 11).

Одним из медицинских иммунобиологических препаратов, широко используемых в комплексной терапии вирусно-бактериальных инфекций, является «Кипферон, суппозитории». Препарат пред-

ставляет собой смесь комплексного иммуноглобулинового препарата – интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 и кондитерского жира (или масла какао), парафина, эмульгатора, используемых в качестве наполнителей. Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) содержит иммуноглобулины классов М, G и A, выделенные из плазмы или сыворотки крови, проверенной на отсутствие антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) I и II типов, вируса гепатита C и поверхностного антигена вируса гепатита B.

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

Целью настоящего исследования явились 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексное клинико-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 представлены в группе сравнения.

Одним из перспективных направлений современной терапии является использование комбинированных иммунных препаратов на основе специфических иммуноглобулинов человека с высоким содержанием антибактериальных, противовирусных, антихламидийных антител и генно-инженерного интерферона, модулирующего эффекторы иммунной системы, которые в последующем вызывают развитие состояния резистентности к вирусным и бактериальным инфекциям.

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 методом случайной выборки были разделены на две группы. В первой группе (61 пациентка) в комплекс лечения, помимо традиционной терапии, включен препарат Кипферон в виде суппозитория, 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, антимикотики, 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 включало общеклинические, лабораторные, специальные иммунологические методы. Проведенные обследования включали: изучение иммунного и интерферонового статуса, определение иммуноглобулинов G, M, A, IgA в цервикальном секрете методом сэндвич-иммуноферментного 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 заболева-

ний наиболее часто встречались хронический гастрит, бронхит, тонзиллит, что согласуется с положением о наличии в организме больных нескольких очагов инфекции и возможном их взаимодействии.

В основной группе женщин имели место нарушения менструальной функции в среднем у 31%, 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, который в большинстве случаев проявился сочетанием симптомов и нарушением 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 трех суток количество больных с выраженной положительной динамикой в первой группе превысило данный показатель во второй группе (56,1% и 44,8% соответственно).

Согласно полученным 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 исследовании было обнаружено, что снижение показателей интерферонового статуса носит не только выраженный, но и стойкий характер, и возвращение к

Одним из медицинских иммунобиологических препаратов, широко используемых в комплексной терапии вирусно-бактериальных инфекций, является «Кипферон, суппозитории». Препарат представляет собой смесь комплексного иммуноглобулинового препарата, интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 и кондитерского жира (или масла какао), парафина, эмульгатора, используемых в качестве наполнителей.

норме происходит крайне медленно. После проведенного лечения способность лимфоцитов продуцировать α - и γ -ИФН увеличилась незначительно, практически оставаясь на прежнем уровне. При этом статистически достоверных различий между первой и второй группой пациенток выявлено не было. Данный факт свидетельствует о том, что применявшиеся в первой группе суппозитории Кипферон оказывали главным образом местное воздействие, не оказывая заметного влияния на уровень системного интерферона.

Группы обследованных женщин по показателям иммунного статуса значительно отличались. 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 изменения в иммунном статусе характерны для обострения хронического воспалительного процесса.





Рисунок 1. Динамика изменений SIgA в секрете шейки матки в процессе лечения

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 второй группе после лечения соотношение Тх/Тс снижалось, вероятно, в результате иммуносупрессивного действия антибактериальной терапии. В первой же группе, несмотря на подавляющее действие антибиотиков, хелперно-супрессорный индекс возрастал, по-видимому, за счет иммунокорректирующего 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 первой группе до нормальных значений,

во второй группе – оставаясь несколько повышенным.

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

Полученные нами средние значения иммуноглобулинов цервикального 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 обследуемых группах перед началом лечения уровень IgG был повышен: в 2,1 раз – в первой и в 2,6 раз – во второй по сравнению с уровнем здоровых женщин.

При обострении хронического сальпингоофорита концентрация основного иммуноглобулина сек-

ретов слизистых – SIgA снижалась в 5-6 раз по сравнению со значениями группы здоровых женщин. Скорее всего, угнетение продукции 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 первой группе пациенток увеличение концентрации SIgA отмечалось в 5,1 раз (с $28 \pm 3,2$ мкг/мл до $138 \pm 16,4$ мкг/мл) ($p \pm 0,05$), тогда как во второй группе только в 2,4 раза (с $34 \pm 4,8$ мкг/мл до $76 \pm 10,2$ мкг/мл) ($p \pm 0,05$), оставаясь далеко от показателей нормы ($172 \pm 31,7$ мкг/мл). Учитывая, что терапия в двух группах была одинаковой, за исключением добавления Кипферона в первой группе, вышеописанные результаты позволяют сделать вывод о выраженном действии этого препарата на локальный иммунитет в цервикальном канале (рисунок 1).

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 urealiticum* (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 второй группе степень микробиологической санации была значительно ниже, чем в первой.

При исследовании бактериологических показателей содержимого влагалища практически у всех обследованных женщин были выявлены признаки дисбактериоза. В обеих группах был выявлен дисбаланс микрофлоры с преобладанием стрептококков, пептострепто-



Ассоциация Производителей
Фармацевтической продукции и
изделий медицинского назначения

Разработан в ФГУН "Московский НИИ Эпидемиологии и
микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора"



Эффективное лечение урогенитальных заболеваний без приема антибиотиков!*

* При умеренных и средневыраженных клинических проявлениях заболеваний.

Хламидиоз

Урогенитальный кандидоз

Уреаплазмоз

Герпес

Цитомегаловирус

Вульвовагинит

Цервицит шейки матки

Эрозия шейки матки

Дисбактериоз влагалища

(рег. уд. Р №000126/01 от 31.03.2006)

КИПФЕРОН®

Препарат не имеет противопоказаний
к применению и не вызывает побочных действий!

Производитель: ООО «Алфарм», г. Москва. Тел.: (495) 459-10-46

Особенности течения и исхода воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин во многом определяются иммунологическим состоянием организма. Отражением иммунологического статуса являются показатели системного и локального иммунитета.

кокков, энтеробактерий и бактероидов. 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 первой и у 10,4% – во второй 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 помимо традиционной терапии Кипферон, после лечения был выявлен значительный рост нормальной микрофлоры влагалища без применения эубиотиков: нормализация уровня лактобактерий произошла у 58% пациенток, и возросло их количество до 10^4 - 10^6 КОЕ/мл у 37%, тогда как у пациенток второй группы уровень лакто-

бактерий нормализовался у 20% и повысился до 10^4 - 10^6 КОЕ/мл у 10% пациенток.

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

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у больных с обострением хронического двухстороннего 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 ее 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, хотя наше исследование и не выявило непосредственной связи между показателями локального и общего иммунитета.

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. 

Список литературы:

1. 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 // *ж. Микробиол. эпид. иммунобиол.* - 1996. - янв.- фев. (1): 49-53.
2. Зулькарнеев Р.Ш. Лечение хламидиоза у беременных сочетанием рекомбинантного α -2 интерферона с КИП. Автореф. дис. . . к.м.н. - М., 1997. - 24с.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокины и локальная иммунокоррекция // *Иммунология.* - 1995. - № 1. - С.4-7.
4. 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. // *Проблемы инфекционных болезней.* Сб. посв. 140-летию со дня рождения Г.Н. Габричевского Ч.2, 2000. - С.149-154.
5. Куликова И.Н., Касимова Н.Б., Буркин В.С. Клинико-иммунологические особенности применения в терапии больных сальмонеллезом комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП) // *Проблемы инфекционных болезней.* Сб. посв. 140-летию со дня рождения Г.Н. Габричевского Ч.2, 2000. - С.143-146.
6. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Козаченко Н.В. Понятие нормы в оценке иммунного статуса человека. - *Физиология человека,* 1989, Т. 15. № 6. с.34-45.
7. 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.научн.тр. МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.* - М. -1996. - т.2. - С.138-141.
8. Нестеров И.М. Состояние общего и местного иммунитета у женщин с вагинальными инфекциями в ходе иммунокорректирующей терапии: Автореф. дис. . . к.м.н. - Санкт- Петербург, 2001, - 24 с.
9. Телякова М.В., Радионченко А.А. Об иммунном состоянии больных с острым воспалением придатков матки. // *Акушерство и гинекология.* - 1991. - № 7. - С.71-75.
10. Цветаева Т.Ю., Малышева З.В., Поспелова В.В., Алешкин В.А., Ханина Г.И., Борисова И.В. КИП и формы его применения в терапии воспалительных заболеваний в гинекологии. / *Тезисы докладов Всероссийская научно-практическая конференция «Дисбактериозы и эубиотики».* - Москва. - 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 иммуно-
12. Ahmed S.M., Al-Doujailli H., Johnson M.A., Kitchen V., Reid W.M., Poulter L.W. Immunity in the female lower genital tract and the impact of HIV infection. // *Scand. J Immunol.* 2001 Jul-Aug; 54(1-2):225-38.
13. Bard E., Riethmuller D., Bichle S., Meillet D., Pretet J.L., Mouglin C., Seilles E. Validation of a high sensitive immunoenzymatic assay to establish the origin of immunoglobulins in female genital secretions. // *J. Immunoassay Immunochem* 2002; 23(2): 145-62.
14. Domgala A., Kasprzak M., Kurpisz M. Immunological characteristics of cervical mucus in infertile women. // *Zentralbl Gynakol* 1997; 119(12): 616-20.
15. 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): 93-106.