

Эффективность иммуномодулирующей терапии в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза

Профессор **В.Н. Прилепская**, к.м.н. **Т.Н. Бебнева**

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин представляют собой сложную и недостаточно изученную проблему с серьезными медицинскими и социально-экономическими последствиями во всем мире [1]. В России пациентки с ВЗОМТ составляют 60–65% среди амбулаторных и до 30% – среди стационарных гинекологических больных [2,3]. Данные заболевания возникают преимущественно в молодом репродуктивном возрасте, характеризуются длительным затяжным течением, приводят к развитию стойкого болевого синдрома, расстройствам менструального цикла, нарушениям репродуктивной и сексуальной функций. Исходом ВЗОМТ нередко являются бесплодие, различная патология беременности, а также развитие инвалидности больных [1,3].

В настоящее время ВЗОМТ носят смешанный, полимикробный характер. Главенствующую роль в формировании ВЗОМТ играют инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Как правило, эти инфекции многообразны по этиологии, но абсолютными патогенами являются хламидии и другие атипичные внутриклеточные возбудители (микоплазмы, уреоплазмы), которые зачастую ассоциированы с условно-патогенными возбудителями (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка), а также с вирусами [1,3,4].

Важную роль в патогенезе воспалительных процессов в гениталиях играет иммунная система. Она неизбежно вовлекается в ответ на патогенный агент, а при хронических рецидивирующих воспалительных заболеваниях возникает состояние вторичного иммунодефицита. У пациенток с хроническими ВЗОМТ значительные изменения претерпевает состояние гуморального и клеточного иммунитета: угнетение Т-зависимых иммунных реакций, селективная недостаточность количества В-клеток, дисбаланс иммуноглобулинов, торможение поглощательной и метаболической активности фагоцитов [5,6]. При истощении резервных возможностей иммунной системы воз-

никает ее тотальная недостаточность, что во многом определяет течение и исход заболевания. **В результате иммунных нарушений снижается эффективность этиотропной терапии, происходит трансформация известных этиопатогенов.**

Учитывая современные тенденции и рост числа больных, страдающих ВЗОМТ, необходима систематизация знаний по вопросам иммунной реабилитации в комплексной терапии [6,7]. В схемы современной комбинированной терапии ВЗОМТ, особенно при хроническом течении, включается иммуномодулирующая терапия. Иммуномодуляторы – это лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы. Основными требованиями для иммуномодулирующих препаратов являются наличие иммуномодулирующего действия, клинически доказанная высокая эффективность, безопасность, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов [3].

Иммуномодуляторы представляют собой наиболее многочисленную группу лекарственных препаратов различного происхождения и химической природы [8]. К таким лекарственным средствам относится препарат **Галавит**[®] (ЗАО «Медикор», Россия) – синтетический иммуномодулятор с дополнительным противовоспалительным действием, который применяется в клинической практике с 1997 г. Механизм действия препарата связан с его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров). Кроме этого, Галавит[®] нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН- α и ИФН- γ). При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 ч ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкинов (ИЛ-1,6), активных форм кислорода, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, уровень оксидантного

стресса и выраженность интоксикации. Галавит® стимулирует активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям. Галавит® доказал свою эффективность в лечении и профилактике различных инфекций бактериальной и вирусной этиологии.

Эффективность Галавита® в лечении ВЗОМТ хламидийной этиологии

Лидирующее место среди ИППП занимает хламидийная инфекция репродуктивной системы. Иммуный ответ при хламидийной инфекции носит преимущественно Т1-хелперный характер. Продуктами активации данного звена являются провоспалительные цитокины, главным образом ИЛ-1, вырабатываемый активированными макрофагами (истинный Т-клеточный индуктор), и ТНФ-α. Наряду с активацией Т1-хелперного звена и выработкой большого количества цитокинов в макрофагах выбрасываемые при этом свободные радикалы не повреждают устойчивую стенку хламидийной клетки и не обеспечивают бактерицидного действия, при этом активные формы кислорода приводят к активации перекисного окисления липидов и повреждению мембран клеток, формируя порочный круг хламидийного инфицирования, постоянное поддержание воспалительного процесса и стимуляцию аутоиммунных реакций [4].

Для изучения характера иммунологических нарушений при хламидийной инфекции было обследовано 237 пациенток репродуктивного возраста с хроническими ВЗОМТ длительностью более 1-го года [9]. У 97 (40,9%) больных преобладали синдромы тазовых и суставных болей, у 54 (22,8%) – дизурические расстройства и у 78 (32,9%) – нарушения менструальной функции. С помощью ПЦР-исследования влагалищного содержимого хламидиоз был диагностирован лишь у 56 (28,3%) пациенток, а у 181 (72,7%) выявлен позитивный серостатус (антитела к *Ch. trachomatis*); кроме того, у 119 (59,2%) больных *Ch. trachomatis* сочеталась с *Tr. vaginalis*. Всем женщинам проводили этиотропную антибактериальную терапию, исходя из результатов идентификации ассоциаций возбудителей (в большинстве случаев левофлоксацин), а так-

же включались нестероидные противовоспалительные препараты (нимесулид и др.).

До начала лечения всем больным были проведены исследования иммунного статуса, по результатам которого выделили 2 группы: с наличием значимых (достоверных) нарушений цитокиновой системы (1-ая группа, 169 больных) и без изменений (2-ая группа, 68 больных). В 1-й группе для коррекции иммунного статуса в комплексную терапию был добавлен иммуномодулятор Галавит® по схеме: в течение 5 дней по 100 мг внутримышечно 1 раз в сут., затем по 100 мг через каждые 72 ч (курс составил 20 инъекций). Во 2-й группе (группе сравнения) проводилась только антибактериальная терапия.

Через 1,5 мес. после окончания курса лечения на фоне клинического улучшения и контроля эрадикации возбудителя проводился мониторинг содержания исследуемых провоспалительных цитокинов в обследуемых группах (табл. 1) [9]. У пациенток 1-й группы наблюдалось достоверное снижение содержания цитокинов ИЛ-1, ТНФ-α, ИЛ-6 и ИНФ-γ, тогда как во 2-й группе уровни ИЛ-1 и ТНФ-α достоверно не изменились и имели только тенденцию к снижению, а содержание ИНФ-γ достоверно увеличилось. Исследование изменений показателей клеточного иммунитета у пациенток 1-й группы выявило достоверное повышение общего числа Т-лимфоцитов (CD3+) и снижение количества Т-супрессоров (CD8+); содержание Т-хелперов (CD4+) имело тенденцию к повышению и незначительно снизился уровень натуральных киллеров (CD16+). В то же время во 2-й группе иммунные показатели не изменились.

При исследовании показателей овариальной функции сывороточного содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), предовуляторного подъема эстрадиола (E2), уровня ингибина В (ИВ) у пациенток обеих групп после проведения комплексной противовоспалительной терапии отмечалось повышение содержания E2, ИВ (табл. 2) [9]. Вместе с тем, для оценки степени риска развития воспалительного поражения яичников В.Н. Серов и соавт. предложили использовать расчетный коэффициент, основанный на степени повышения провоспалительных цитокинов: ИЛ-1+ТНФ-α/E2 (табл. 2). Путем эмпирических наблюдений, проведенных у женщин с хламидиозом разной длительности, авторы установили, что степень риска заболева-

Таблица 1. Динамика иммунограмм у пациенток с хламидиозом на фоне лечения

Показатели	1-ая группа		2-ая группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3+ (%)	61,2±1,1	64,8±1,1*	69,8±2,4	70,9±1,9
CD4+ (%)	36,9±1,9	39,1±2,1	30,6±1,4	32,1±2,1
CD8+ (%)	31,59±3,7	21,13±2,3*	29,13±2,3	27,13±2,3
NK-клетки (%)	12,24±2,2	10,94±0,9	11,19±1,2	12,94±1,2
ИЛ-1 (пг/мл)	800,4±3,1	270,8±4,1**	768,82±3,1	711,8±4,1
ТНФ-α (пг/мл)	496,9±4,7	150,0±4,9*	596,88±4,9	525,0±4,3
ИЛ-6 (пг/мл)	667,5±21,2	190,8±15,7**	390,0±25,7	240,0±18,9*
α-ИФН (пг/мл)	464±175	420±195	511±218	494±75
γ-ИФН (пг/мл)	122,37±4,9	105,2±3,1*	60,49±4,8	91,0±3,1*

Примечание: * p<0,05, **p<0,005

Таблица 2. Динамика показателей овариальной функции у пациенток с хламидиозом на фоне лечения

Группа		ФСГ (мкМЕ/мл)	E2 (пг/л)	ИВ (пг/мл)	ИЛ-1+ТНФ-α/E2
		1-я группа	до лечения	11,4±0,4	85,7±2,4
	после лечения	10,3±0,4	190,7±2,4*	128,11±1,79*	9,5±0,1*
2-я группа	до лечения	9,84±0,9	90,7±3,7	102,1±1,7	7,8±0,1
	после лечения	11,1±0,3	114,1±1,7*	220,1±2,3*	6,1±0,3*

Примечание: * p<0,05

ния яичников коррелирует с возрастанием указанного коэффициента: для женщин с низким риском развития воспалительного поражения яичников его величина не превышала 10, у женщин со средней степенью риска – составляла более 15–20.

Выявленные эффекты Галавита® при лечении хламидийной инфекции репродуктивной системы у женщин связаны с его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов, ингибируя избыточный синтез TNF- α , ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов, определяющих степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации и уровень аутоагрессии. **Стабилизация данных иммунологических показателей определяла благоприятный клинический эффект у 119 (74,9%) пациенток: снижение интенсивности тазовых болей, дизурических расстройств, восстановление овулярного менструального цикла.**

В другом исследовании изучалась эффективность комбинированной терапии с применением иммуномодулятора Галавит® у 45 больных репродуктивного возраста (от 17 до 38 лет) с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки на фоне ИППП [10]. При обследовании у них была выявлена следующая частота возбудителей трансмиссивных инфекций в различных комбинациях: *Ch. trachomatis* – 9%, *Candida albicans* – 23%, *Ureaplasma urealiticum* – 15%, *Hepres simplex virus* – 66%, *Cytomegalia virus hominis* – 9%, *Human papillomavirus* – 5%, *Toxoplasma Gondii* – 3%.

В острой фазе воспаления придатков матки у 18 (40%) больных обнаружено снижение активности клеточного звена иммунитета в виде повышения иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+=2,63±0,53) у 10 (22,2%) женщин за счет снижения количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и его снижения у 8 (17,7%) женщин (1,43±0,16) за счет снижения популяций Т-клеток (CD4+ и CD8+). У пациенток со сниженным количеством цитотоксических лимфоцитов (CD8+) наблюдалось снижение уровня NK-клеток (CD16+) (6,35±2,4%) и угнетение фагоцитоза (55,5±9,3) (в норме – 10–17% NK-клеток и 70–80% клеток, способных образовывать фагосому). Выявленное снижение иммунорегуляторного и фагоцитарного индекса, а также общего количества и процентного соотношения цитотоксических клеток в острой фазе воспаления у всех обследуемых независимо от фазы менструального цикла указывало на ослабление противовирусного иммунитета и персистирующую вирусную инфекцию. Высокие показатели циркулирующих иммунных комплексов, снижение бактерицидности нейтрофилов явились обоснованием для проведения иммунокоррекции. Исследование цитокинового статуса показало повышенное содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1,6,8, TNF- α) как в сыворотке крови, так и в эндометрии и аспирате из полости матки, что свидетельствовало о развитии воспалительного процесса, а также стойкое снижение продукции клетками крови ИФН- α и ИФН- γ . У женщин выявлялись также нарушения гуморального иммунитета, проявляющиеся увеличением уровня сывороточного IgA и повышением титров IgG. Все выявленные нарушения свидетельствуют о наличии иммунодефицита.

Всем пациенткам проводилась комплексная терапия, включающая антимикробные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты; у 29 женщин (основная группа) был добавлен иммуномодулятор Галавит® по 100 мг внутримышечно в течение 10–15 сут.; остальные больные составили группу контроля.

Через 1 мес. после терапии Галавитом® у 22 (75,8%) больных уровень лейкоцитарного ИФН- α достиг нижней гра-

ницы нормы, а показатель ИФН- γ стабилизировался в 65%, восстановилось общее количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), отмечены активация нейтрофилов, усиление фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа микробных тел, а также уровня активированных Т-лимфоцитов. Дисбаланс иммунорегуляторного индекса нормализовался в 14 (48,3%) случаях. Восстановление абсолютных и относительных показателей В-лимфоцитов было выявлено у 11 (37,9%) женщин. В цитокиновом статусе отмечалось преобладание уровней противовоспалительных цитокинов крови (ИЛ-4,10) и снижение продукции провоспалительных цитокинов, что коррелировало со снижением титров IgG и исчезновением клинических проявлений воспалительного процесса.

В контрольной группе женщин, у которых не проводилась иммунокорректирующая терапия, динамика иммунных нарушений была слабовыраженной: оставался без динамики абсолютный показатель фагоцитоза (фагоцитарный индекс микробных тел), не наблюдалось снижения уровня сывороточных иммуноглобулинов, а интерфероновый статус оставался на прежнем уровне.

Таким образом, изучение всех звеньев иммунной системы на фоне хламидийной инфекции позволяет определить степень противовоспалительной, противовирусной, антипролиферативной активности эндогенных цитокинов, процессы их взаимодействия с другими иммунокомпетентными клетками, а также прогнозировать течение и исход острых и хронических ВЗОМТ. В ходе исследований доказана **высокая клиническая эффективность препарата Галавит®, обладающего противовоспалительным, иммуномодулирующим действием**, направленным на восстановление основных звеньев иммунитета и ускорение купирования воспаления.

Эффективность Галавита® в лечении уrogenитального трихомониаза у женщин

Еще одной частой причиной ВЗОМТ является уrogenитальный трихомониаз, который встречается в 2–4 раза чаще, чем хламидиоз. Исследования последних 20 лет показали, что трихомонадная инвазия у женщин предрасполагает к развитию опухолей шейки матки, ВЗОМТ и, следовательно, может быть причиной вторичного бесплодия. Трихомониаз является причиной развития осложнений во время беременности, таких как нарушения в формировании плаценты, предрасположенность к повреждениям околоплодных оболочек, преждевременным родам и невынашиванию. Более того, трихомониаз увеличивает риск заражения ВИЧ в связи с тем, что в очаге воспаления наблюдается скопление ВИЧ-чувствительных Т-лимфоцитов [11]; трихомонады могут быть переносчиками вирусов (вируса простого герпеса, вируса папилломы человека, цитомегаловируса). Исследования последних лет позволили установить у влагалищных трихомонад уникальную систему обороны от защитных факторов организма хозяина: выделение комплекса ферментов (нейраминидаза, гиалуронидаза и др.), которые представляют собой факторы агрессии к тканевым структурам хозяина и средства защиты от иммунных реакций (например, подавление активности системы комплемента, разрушение иммуноглобулинов сыворотки, снижение титра лизоцима); секреция высокоиммуногенных растворимых антигенов, способных нейтрализовать антитела и цитотоксические лимфоциты, феномен «антигенной мимикрии», обуслов-

ленной тем, что сорбированные на поверхности возбудителя белки плазмы препятствуют специфическому фагоцитарному киллингу простейших [12]. Данные иммунологического обследования больных свидетельствуют о негативном влиянии *T. vaginalis* и на состояние местной иммунологической реактивности мочеполовых органов. Длительное течение урогенитального трихомониаза сопровождается угнетением Т-клеточного звена, дисглобулинемией, дисбалансом иммунорегляторного индекса, угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов [12].

Сложность и неоднозначность патогенеза трихомонадной инфекции диктует необходимость введения в лечебные схемы, наряду с этиотропными антибактериальными средствами, препаратов, оптимизирующих иммунный ответ больного. Тем более что в настоящее время, по данным различных авторов, при использовании в терапии этой инфекции производных нитроимидазола рецидивы составляют 20–40%.

Изучение эффективности препарата Галавит® в комплексной терапии хронического трихомониаза было проведено у 60 женщин в возрасте от 22 до 35 лет с длительностью течения заболевания от 8 мес. до 4 лет [13]. Диагностика трихомониаза проводилась на основании микроскопического, культурального исследования, а также в сложных диагностических случаях – методом ПЦР. У всех больных перед началом лечения определялась чувствительность влагалищных трихомонад к антипротозойным средствам. Контрольные исследования осуществлялись не ранее чем через 14 дней после окончания основного курса этиотропной терапии, затем в течение двух менструальных циклов. Основное лечение включало: назначение антипротозойных препаратов (с учетом чувствительности к ним), протеолитические ферменты, местное лечение. У 30 человек (1-я группа) дополнительно за 5 дней до начала антибактериальной терапии применяли Галавит® в форме ректальных свечей по следующей схеме: в 1-й день – по 1 свече дважды с интервалом в 12 ч, затем – однократно на ночь по 1 свече через день до окончания основного курса лечения. 2-ю группу составили 30 человек, которым назначали Тималин по 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней. Критерием эффективности лечения служило стойкое исчезновение влагалищных трихомонад из половых путей пациента, которое подтверждается при микроскопии, культуральным методом и ПЦР.

Показано, что в 1-й группе при первом контрольном исследовании через 14 дней после окончания курса лечения эрадикация возбудителя составила 100%. При втором контрольном микроскопическом исследовании у 3 (10%) больных был отмечен рецидив заболевания; однако при третьем контрольном исследовании ни в одном случае трихомонады не выделялись. Во 2-й группе при первом контрольном исследовании микроорганизм был снова выделен у 2 (6,7%) пациенток, при втором – у 5 (16,6%), при третьем – у 3 (10%) больных. Таким образом, в этой группе у 10 (33,3%) больных отмечено рецидивирование инфекции, несмотря на тщательно подобранные средства этиотропной терапии.

Полученные результаты показывают, что **применение иммуномодулятора Галавит® в комплексном лечении хронического урогенитального трихомониаза способствует повышению эффективности проводимой терапии** вследствие стимуляции защитных иммунных реакций организма больного, усиления действия антипротозойных средств в достижении эрадикации.

Эффективность Галавита® в лечении и реабилитации женщин с хроническим эндометритом

Среди всего спектра внутриматочной патологии важное место занимает хронический эндометрит (ХЭ). Тенденция к увеличению частоты ХЭ в последнее десятилетие связана с широким применением инвазивных вмешательств в полости матки, воспалительными осложнениями после родов и абортов, длительным использованием ВМС, инфекциями влагалища и шейки матки, снижением иммунитета. Клиническая картина заболевания, как правило, стерта, в основном характеризуется нарушениями менструального цикла, болевым синдромом, а также осложнениями в виде бесплодия и невынашивания беременности. В этиологии ХЭ происходит эволюция микробного фактора с преобладанием ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов, микроаэрофилов и вирусов, тропных к эндометрию, что приводит к развитию стертых форм ХЭ, значительно усложняет диагностику и снижает эффективность традиционных схем лечения [14].

Хроническое течение воспаления с персистенцией инфекции в тканях эндометрия является источником постоянного антигенного раздражения и поддерживает воспалительную реакцию, а развивающиеся иммунные нарушения в организме усугубляют течение инфекционного процесса. При этом не происходит завершения заключительной фазы воспаления – регенерации, нарушается тканевый гомеостаз и формируется целый каскад вторичных повреждений в эндометрии: выраженные изменения в структуре ткани, ее рецепторном аппарате, нарушение продукции эндометриальных белков и развитие дисбаланса цитокинов, что в свою очередь нарушает синтез стероидной сульфатазы и биологическую активность эстрогенов в эндометрии. В результате в эндометрии нарушаются процессы пролиферации и циклической трансформации [14].

Исследования последних лет выявили характер изменений параметров иммунитета у пациенток с ХЭ в виде активации клеточных и гуморальных провоспалительных реакций, лимфоцитарной инфильтрации эндометрия, локального увеличения количества Т-лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов, изменения титров IgM, IgA, IgG. Наряду с морфологическими изменениями эндометрия выявляются нарушения иммунных реакций на локальном уровне, которые могут явиться пусковыми механизмами отторжения и гибели плодного яйца. В ряде случаев иммунологические изменения в эндометрии (лимфоцитарная инфильтрация, повышенное содержание плазматических клеток и иммуноглобулинов, изменение соотношения цитокинов Th1 и Th2-типов и др.) могут быть самостоятельной причиной бесплодия и невынашивания беременности [15, 16]. В связи с этим спектр нарушений репродуктивной функции у пациенток с ХЭ варьирует от невынашивания беременности в различные сроки до бесплодия и является одной из важных причин неудачных попыток ЭКО и репродуктивных потерь при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий [17, 18].

Алгоритм лечения ХЭ должен учитывать все звенья патогенеза заболевания, включая применение этиотропных препаратов с одновременной коррекцией иммунных нарушений [9]. Введение в комплекс лечения препаратов с иммуномодулирующей активностью значительно ускоряет процессы регенерации ткани, способствует устранению симптомов интоксикации, восстановлению менструальной функции.

Возможность применения препарата Галавит® в качестве иммуномодулирующей терапии при комплексном лечении ХЭ была изучена у 60 женщин репродуктивного возраста (средний возраст 27,2±2,5 года) с различными нарушениями репродуктивной функции (первичное и вторичное бесплодие, невынашивание беременности) [19]. Все пациентки в момент обследования предъявляли жалобы на нарушения менструального цикла (предменструальные, межменструальные кровянистые выделения, менометрорагии), бели, периодические тянущие боли внизу живота, дисменорею и/или диспареунию. Верификацию диагноза проводили по результатам гистероскопии и диагностического выскабливания полости матки на 7–9-й день менструального цикла с последующим гистологическим, бактериологическим и вирусологическим исследованием биоптатов эндометрия. Лечение пациенток начинали сразу после подтверждения диагноза. Все пациентки методом произвольной выборки были разделены на две группы: 1 группу (основную) составили 30 женщин, которым одновременно с этиотропной антибактериальной терапией (офлоксацин, орнидазол, джозамицин) проводилась коррекция иммунных нарушений препаратом Галавит® по 100 мг внутримышечно через день (курс 15–20 инъекций), 2 группу (сравнения) – 30 пациенток, которые применяли только антибактериальные и противовоспалительные препараты. Обследование пациенток осуществляли до начала лечения и спустя 2 мес. после его окончания следующими методами: трансвагинальное Эхо-сканирование эндометрия в 1-й и 2-й фазах менструального цикла, иммунологическое обследование (определение субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, уровня иммуноглобулинов).

Проведение комплексной терапии способствовало купированию клинических симптомов заболевания у всех пациенток в 1-ой группе. Через 2 мес. после окончания терапии ни одна из женщин не предъявляла жалоб на нарушения менструального цикла, боли в низу живота, дисменорею или диспареунию; объем кровопотери во время менструации у всех пациенток значительно уменьшился. При контрольном ультразвуковом исследовании только у 2 (6,6%) женщин были выявлены единичные гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия, в остальных случаях (93,4%) эхографическая картина эндометрия соответствовала параметрам нормы. У пациенток 2-й группы клинический эффект был выражен в меньшей степени: у 8 (26,6%) женщин сохранялись симптомы интоксикации, болевой синдром и дисменорея, что потребовало проведения повторного курса этиотропной терапии; при контрольном ультразвуковом исследовании у 7 (23%) из них определялись неоднородность эхоструктуры и единичные гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия.

Динамика показателей иммунитета на фоне комплексной терапии представлена в таблице 3. У пациенток 1-й группы применение Галавита® сопровождалось достоверным уве-

личением абсолютного числа лимфоцитов с 1,3±0,18 до 1,7±0,17 (p<0,05), уменьшением относительного содержания CD8+ и NK-клеток (CD16+) по отношению к показателям до лечения (табл. 3). Изучение состояния гуморального иммунитета показало, что на фоне комплексной терапии с применением Галавита® в 1-й группе уровень IgG достоверно снижался, что свидетельствует об уменьшении напряжения гуморальных звеньев иммунного ответа; сывороточные уровни IgM и IgA значимо не изменялись. После терапии во 2-й группе существенных изменений параметров общего иммунитета зарегистрировано не было: сохранялось сниженное абсолютное содержание лимфоцитов (1,54±0,09 и 1,26±0,07 соответственно), показатели гуморального иммунитета значимо не изменялись [19].

В проведенном исследовании у всех пациенток основной группы, получавших в комплексе терапии препарат Галавит®, отмечено купирование клинических симптомов заболевания и восстановление структуры эндометрия по данным эхографии, что сопровождалось нормализацией клеточных и гуморальных звеньев иммунитета. В группе сравнения у пациенток, использующих только этиотропную терапию (антибактериальные и противовоспалительные препараты), полный клинический эффект отмечен в 73,4% случаев, у 26,6% женщин симптомы сохранялись, что потребовало проведения повторных курсов терапии. При динамическом ультразвуковом контроле после проведения курса терапии у этих женщин сохранялись признаки воспалительного процесса в эндометрии.

Таким образом, результаты проведенного клинико-лабораторного исследования показали, что **включение иммуномодулятора Галавита® в комплекс терапии пациенток с ХЭ существенно улучшает результаты лечения и является патогенетически обоснованным.**

Лечение ХЭ представляет проблему не только с позиции эрадикации микробного агента, являющегося причиной хронического воспаления, но и восстановления функциональной активности эндометрия, что особенно актуально в репродуктивном возрасте у женщин, проходящих лечение по программе ЭКО. В настоящее время известно более 30 эндометриальных белков, влияющих на имплантацию и раннее развитие эмбриона/плода. Из них наиболее информативным и доступным для определения является альфа-2-микроглобулин фертильности (АМГФ), который рассматривают как показатель функциональной активности маточных желез. Установлена связь между уровнем АМГФ и продукцией ИЛ-6 эпителием эндометрия, это дает возможность предполагать участие данного белка в сети иммуномодулирующих пептидов, также известно его свойство подавлять активность NK-клеток, что может влиять на формирование системы «мать-плацента-плод» [20,21].

Для уточнения роли коррекции иммунных нарушений в подготовке женщин с ХЭ к процедурам ЭКО было проведено

Таблица 3. Динамика иммунограмм у пациенток с ХЭ на фоне лечения

Показатели	1-ая группа		2-ая группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD4+ (%)	37,4±3,3	33,2±3,1	32,7±1,4	43,7±2,5
CD8+ (%)	22,7±2,6	17,5±1,2*	24,2±1,4	25,6±3,1
NK-клетки (%)	19,8±2,4	13,2±2,5*	17,0±2,01	19,4±1,5
Ig G (мг/л)	1448±21,2	1298±27,2*	1418±32,4	1385±14,3
Ig M (мг/л)	159±16,7	169±15,4	177±9,5	176±14,6
Ig A (мг/л)	208±21,3	219±11,8	198±12,1	213±21,8

Примечание: * p<0,05

исследование 130 пациенток репродуктивного возраста с несостоявшейся беременностью после ЭКО [22]. Из наблюдаемых пациенток 56 (43%) страдали первичным бесплодием и 74 (57%) – вторичным; у 76 (58,4%) была одна неэффективная попытка ЭКО, у 50 (38,4%) – две попытки и у 4 (3,2%) – три попытки. У всех женщин проводилось морфологическое исследование пайпель-биоптатов или соскобов эндометрия, иммуноферментное определение АМГФ в менструальных выделениях, иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрадиолу в эндометрии.

Морфологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия показало, что у 74 (56,9%) пациенток наблюдались морфологические признаки ХЭ: уплотнение стромы за счет скопления в ней мелких лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, больших glandулярных лимфоцитов, наличие участков отека эндометрия, васкулиты, наличие сегментоядерных лейкоцитов в просвете эндометриальных желез, а также отставание в развитии маточных желез. Столь выраженные изменения эндометрия, безусловно, препятствуют имплантации эмбриона. Угнетение функциональной активности маточных желез подтверждалось достоверным снижением уровня АМГФ в менструальных выделениях до $1205,4 \pm 360,5$ нг/мл (норма $39287,2 \pm 1480,6$ нг/мл) ($p < 0,001$). При проведении иммуногистохимического исследования было обнаружено значительное ослабление экспрессии эстрогеновых рецепторов, особенно в зоне лимфолейкоцитарной инфильтрации, а также ослабление экспрессии прогестероновых рецепторов в клетках стромы. Бактериологическое и ПЦР-исследование материала соскоба из полости матки показали, что у 38 (29,2%) женщин выявлены различные инфекции (уреаплазмы, микоплазмы, вирус простого герпеса), несмотря на то, что в цервикальном канале они не определялись.

Для лечения пациенток с ХЭ применялись antimicrobные препараты (макролиды, препараты нитроимидазола, противовирусные химиопрепараты), местно назначался комбинированный антибактериальный препарат тержинан. Для повышения эффективности лечения у 37 женщин, составивших основную группу, дополнительно применяли иммуномодулятор Галавит®; еще 37 пациенток (группа сравнения) получали только вышеописанную терапию. Галавит® назначали в виде ректальных свечей в дозе 100 мг ежедневно в течение 5 дней, затем по 100 мг через день в течение 10 дней [22]. Критериями эффективности проведенной терапии считали: отсутствие инфекции в эндометрии, нормализацию морфологической структуры эндометрия (адекватная дню цикла гистологическая картина и отсутствие воспалительных изменений) и содержания АМГФ в смывах из полости матки на 22–24-е дни цикла. Контрольное обследование пациенток, проводимое в лютеиновую фазу следующего после лечения менструального цикла, показало, что при отсутствии инфекционных агентов в эндометрии у всех пациенток очаговая лимфо- и лейкоцитарная инфильтрация с вовлечением желез сохранялась у 3 (8,1%) женщин группы сравнения, отставание секреторных преобразований эндометрия на 2–4 дня – у 5 (13,5%) женщин группы сравнения и только у 1 (2,7%) пациентки основной группы. Средние значения АМГФ в основной группе нормализовались и составили $38198 \pm 1115,4$ нг/мл, тогда как в группе сравнения оставались сниженными – $30256 \pm 1437,2$ нг/мл. Это свидетельствовало о более полном восстановлении структуры и функции эндометрия у пациенток основной группы.

Таким образом, одной из наиболее частых причин неудач ЭКО является ХЭ, приводящий к морфофункциональ-

ной неполноценности эндометрия, восстановлению которой способствует применение в комплексной терапии иммуномодулирующего препарата Галавит®.

Эффективность Галавита® в лечении ВЗОМТ вирусной этиологии

Хорошо известно, что 90% населения имеют антитела к ВПГ, при этом, согласно данным исследователей, только 20% инфицированных ВПГ имеют диагностированный генитальный герпес, 60% – нераспознанный симптоматический генитальный герпес (атипичную форму) и 20% – бессимптомный герпес. Бессимптомная форма представляет наибольшую эпидемиологическую угрозу, т. к. больные чаще всего становятся источниками инфицирования, а беременные женщины – источником инфицирования ребенка. Герпетическая инфекция, наряду с цитомегаловирусной, является одним из главных повреждающих факторов плода и новорожденного, вызывая увеличение самопроизвольных абортов, преждевременных родов, рождение детей с патологией ЦНС и внутренних органов. Кроме того, многочисленные исследования свидетельствуют о наличии связи между рецидивирующей герпесвирусной инфекцией и развитием онкологической патологии у женщин.

Длительная персистенция ВПГ в организме человека и специфический иммунодефицит, сформированный у больных рецидивирующим генитальным герпесом, способствуют присоединению других инфекций урогенитального тракта. Характерной особенностью ВПГ является способность пожизненно персистировать в организме хозяина и вызывать многообразные формы заболеваний на фоне иммунных нарушений, воздействующих на формирование противовирусной иммунной защиты и приводящих к уклонению патогенов от иммунологического надзора.

«Золотым стандартом» противогерпетической химиотерапии является первый синтетический нуклеозид – ацикловир. Вместе с тем, за последние 10 лет увеличилось число сообщений о резистентности изолятов ВПГ 2 к ацикловиру на фоне длительной супрессивной терапии (более 4 мес.). Кроме того, ни один из существующих противовирусных препаратов не способен элиминировать вирус из организма. Поэтому наиболее перспективным представляется сочетанное применение химиопрепаратов и иммунотерапии с целью стимуляции звеньев иммунной системы больных генитальным герпесом, что способствует блокаде репродукции вируса и достижению ремиссии.

Изучение эффективности применения препарата Галавит® в комплексной терапии хронической рецидивирующей генитальной герпесвирусной инфекции было проведено у 30 пациенток в возрасте от 16 до 65 лет [23]. Средняя продолжительность заболевания составила 3 года, средняя частота рецидивов – 8 раз в год. Пациенты включались в периоде продрома или обострения; проводилась базисная терапия валацикловиром по 500 мг 2 раза, у 20 человек (основная группа) дополнительно назначался препарат Галавит® – по 100 мг в/м ежедневно 5 инъекций, далее по 100 мг через день еще 15 инъекций. Контрольную группу составили 10 человек, которые получали только базисную терапию. Всем пациенткам проводилось общеклиническое и лабораторное исследование, включающее ПЦР-диагностику и исследование иммунного статуса до и после лечения. Критерии оценки эффективности включали скорость купирования обострения и длительность ремиссии в днях.

В основной группе исчезновение везикул и образование корочек на фоне комплексного лечения с препаратом Галавит® отмечалось уже на 3-й день от начала лечения, в то время как в контрольной группе острая фаза местного воспаления купировалась лишь к 5-му дню; полная реэпителизация в обеих группах наступила к началу 7-го дня лечения. При этом возбудитель ВПГ 2 в мазках методом ПЦР не выявлялся у 97% больных основной группы и у 95% больных группы контроля. В отдаленном периоде наблюдения отмечено увеличение длительности клинической ремиссии в основной группе до 4 мес. (в среднем до 68 дней), в контрольной группе она осталась практически без изменений – 35 дней.

В иммунном статусе пациентов с генитальным герпесом наиболее значимые изменения касались показателей CD4+–лимфоцитов, NK–клеток, уровня выработки ИФН–α и γ. Исходно в основной и контрольной группе было снижено содержание CD4+–лимфоцитов (28 и 27% соответственно) и NK–клеток (7 и 8% соответственно) (табл. 4). Эти изменения отражают способность вирусов герпеса угнетать ответ T–лимфоцитов и NK–клеток. Кроме того, отмечалось одинаковое для обеих групп снижение уровней выработки ИФН–α и γ. Снижение продукции ИФН–α, играющего важнейшую роль в осуществлении противовирусной защиты, может способствовать развитию вирусной инфекции. Недостаточность продукции иммунорегуляторного ИФН–γ отражает нарушение функциональной активности CD4+–клеток у больных с рецидивирующим генитальным герпесом, которая также вносит заметный вклад в формирование у больных иммунной дисфункции.

На фоне терапии Галавитом® в основной группе отмечалось достоверное увеличение количества CD4+– лимфоцитов и NK–клеток до нормальных величин, повышение уровней ИФН–α и γ. Повышение выработки ИФН–α способствует подавлению репликации вируса, увеличивая экспрессию антигенов МНС I класса, вследствие чего повышается чувствительность вирусинфицированных клеток к цитотоксическому действию T–лимфоцитов. Кроме того, под действием ИФН–α активируются NK–клетки, в результате чего усиливается синтез ИФН–γ, являющегося важнейшим фактором в дифференцировке T–хелперов и развитии противовирусной защиты. В контрольной группе таких изменений не наблюдалось; после прове-

дения курса базисной терапии отмечалась тенденция в сторону повышения только уровня интерферонов.

Применение Галавита® в комплексной терапии пациентов с генитальной формой хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции ускоряет заживление и заметно уменьшает частоту рецидивов в отдаленном периоде.

Особую актуальность имеет папилломавирусная инфекция (ПВИ) в связи с ее широким распространением. В настоящий момент инфицированность ВПЧ лиц молодого и среднего возраста составляет 20–60%. Среди более чем 100 типов ВПЧ тропность к урогенитальному тракту имеют ВПЧ–6,11,16,18,31,35. ВПЧ – единственная группа вирусов, для которых доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях, в частности показана связь ВПЧ с дисплазией и плоскоклеточным раком шейки матки. На основании способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято подразделять по степени онкологического риска, наиболее часто при раке шейки матки выявляются ВПЧ–16 и ВПЧ–18 [24].

При ПВИ, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы, поэтому для повышения эффективности лечения в схемы терапии необходимо включать иммуномодуляторы. Лечение ПВИ остается довольно трудной задачей; поскольку полного излечения достичь невозможно, основной целью является достижение устойчивой ремиссии (клинического выздоровления).

В сравнительном исследовании у 150 больных с ПВИ аногенитальной области в возрасте от 19 до 50 лет проводилась оценка эффективности разных иммуномодуляторов после проведения деструкции кондилом [25]. В 1-й группе больных (n=50) назначали препарат Галавит® внутримышечно курсом 10–15 инъекций, местно наносили 1% мазь Галавит®. Во 2-й группе больных (n=50) применяли ликолипид по 10 мг 1 раз в сут.; в 3-й группе (n=50) были назначены ректальные свечи виферон–3 по стандартной схеме.

Анализ иммунограммы пациентов до лечения показал уменьшение числа клеток CD4+ и NK–клеток, снижение уровня трансферрина (ТФ), повышение уровня церулоплазмينا

Таблица 4. Динамика иммунограмм у пациентов с генитальным герпесом на фоне лечения

Показатели	Норма	Основная группа		Контрольная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD4+ (%)	31–49	28,3±2,6	45,4±3,5*	27,4±2,8	30,7±2,6
NK–клетки (%)	10–20	7,2±1,4	14,4±1,2*	8,6±1,3	9,3±1,3
ИФН–α (пг/мл)	0–50	5,4±1,2	13,4±2,1**	4,2±1,4	8,2±2,8
ИФН–γ (пг/мл)	5–10	2,0±0,7	20,6±4,5**	2,0±0,8	12,4±4,8

Примечание: * p<0,01, **p<0,05

Таблица 5. Динамика иммунограмм у пациентов с ПВИ на фоне лечения

Показатели	Норма	Основная группа	
		до лечения	после лечения
CD4+ (%)	5–48	29,5±2,8	46,2±3,0*
NK–клетки (%)	9–16	5,2±0,38	13,4±2,3*
Трансферрин (г/л)	2,344±0,048	1,731±0,032	2,311±0,035*
Церулоплазмин (г/л)	0,398±0,015	0,473±0,008	0,395±0,022*
Индекс ТФ/ЦП	6,0	3,68	5,9*
Продукция ИФН–α/β (МЕ)	85–250	76,0±6,2	215,8±7,4*
Продукция ИФН–γ (МЕ)	45–110	35,1±4,1	72,2±2,2*

Примечание: * p<0,05

(ЦП). Для оценки неферментативной антиоксидантной активности определяли соотношение ТФ/ЦП. Выявлено снижение синтеза интерферонов (табл. 5) [25].

После лечения Галавитом® проявления ПВИ разрешались в среднем в течение 8,8±0,6 дня. Эпителизация у больных 2-й и 3-й групп наступала позднее – в течение 11,1±0,8 и 12,4±0,7 дня соответственно. Проведенные через 30–35 дней после окончания курса лечения исследования методом ПЦР выявляли ВПЧ достоверно реже на фоне применения Галавита® – у 6 (12%) больных, тогда как в 2-й и 3-й группах – у 14 (28%) и 27 (54%) больных соответственно. После курса лечения Галавитом® достоверно возросло число CD4+ и NK-клеток, нормализовались показатели ТФ и ЦП и соотношение ТФ/ЦП, которые являются важными факторами неспецифической резистентности организма. Восстанавливалась способность лейкоцитов синтезировать эндогенные ИФН, что говорит о повышении функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

Таким образом, использование Галавита® в комплексной терапии ПВИ у больных с рецидивирующим течением заболевания позволяет снизить частоту рецидивирования с 50 до 12% в результате иммунокорригирующего действия и повышения неспецифической резистентности организма.

Литература

- Sweet R.L. Pelvic Inflammatory Disease: Current Concepts of Diagnosis and Management // Curr. Infect. Dis. Rep. 2012. Vol. 14. P. 194–203.
- Савельева Г.М., Антонова Л.В., Евсеев А.А. и др. // Вестн РАМН. – 1997. – № 2. – С. 12–16.
- Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения // РМЖ. – 2011. – № 19. – С. 46–50.
- Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий // М.: Триада-Х, 2003. – 439 с.
- Серов В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа. // Рус. мед. журнал. – 2004. – № 13. – С. 741–742.

- Серов В.Н., Твердикова М.А., Вересова А.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // РМЖ. – 2011. – № 20. – С. 1218–1223.
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. и др. Реабилитация больных с гнойными воспалительными заболеваниями внутренних половых органов (диагностика и коррекция аутоиммунных нарушений) // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 2. – С. 77–82.
- Иммуномодуляторы с противовирусной активностью (учебное пособие). // Под ред. М.Г. Романцова. – М., 2005. – 74 с.
- Серов В.Н., Царегородцева М.В., Королева А.В. Роль иммунокорригирующего влияния Галавита в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 3. – С. 17–20.
- Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Каграманова Ж.А. Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии больных острым воспалением придатков матки. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – № 2. – С. 34–37.
- Кисина В.И., Забиров К.И. Урогенитальные инфекции у женщин: клиника, диагностика, лечение. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 45с.
- Ермоленко Д.К., Исаков В.А., Рыбалкин С.Б. и др. Урогенитальный трихомоноз. Диагностика и лечение урогенитального трихомоноза: Руководство для врачей. – СПб., 2006.
- Исаков Д.А., Ермоленко Е.И., Березина Л.А. и др. Иммунопатогенез и терапия Галавитом® хронического урогенитального трихомоноза. // «TERRA MEDICA NOVA» 2006. – № 3. – С. 1–3.
- Краснопольский В.И. и др. Лечение хронического эндометрита в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности: Пособие для врачей. – М., 2006.
- Кузнецова А.В. Иммуноморфология хронического эндометрита: Автореф. дисс...к.м.н. – М., 2001.
- Kar M., Sengupta J., Bhargava V.L. Immunohistochemical localization of macrophage CD68+, HLA-DR+, L1+ and CD44+ subsets in uterine endometrium during different phases of menstrual cycle // J. Physiol. Pharmacol. 2004. Vol. 48(3). P. 293–303.
- Корсак В.С., Забелина О.А., Исакова А.А. и др. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 39–42.
- Sharkey A.M., Smith S.K. The endometritis as a cause of implantation failure // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology. 2003. Vol. 17(2). P. 289–307.
- Шуршалина А. В., Дубницкая Л. В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом // Рос. вестник акушера-гинеколога 2006. – № 1. – С. 36–38.
- Болтовская М.Н. Роль эндометриальных белков и клеток-продуцентов в репродукции человека: Дисс. д.б.н. – М., 2002.
- Dalton C.F., Laird S.M., Estadale S.E. et al. Endometrial protein PP14 and CA-125 in recurrent miscarriage patients: correlation with pregnancy outcome // Hum. Reprod. 1998. Vol. 13(11). P. 3197–3202.
- Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Капустина М.В. Лечение хронического эндометрита у пациенток перед проведением экстракорпорального оплодотворения. // Ремедиум Приволжье. – 2008. – № 2. – С. 25–27.
- Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Галавит® в терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции // Новые лекарства. – 2003. – № 3. – С. 23–27.
- Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. – М.: Триада-Х, 2003. – 439 с.
- Исаков В.А., Архипова В.И., Ермоленко Д.К. Применение иммуномодулятора Галавита® в терапии папилломавирусной инфекции // Terra medica nova. – 2005. – № 1. – С. 2–4.

ГАЛАВИТ®

Включи иммунитет!



Способ применения:

ГАЛАВИТ® показан для взрослых и детей с 6 лет

Оптимальная схема «три пятерки»

- Первые пять доз ежедневно - 100 мг/сут. в/м или ректально
- Последующие пять доз - 100 мг/сут. через 48 часов ректально или в/м
- Последние пять доз - 100 мг/сут. через 72 часа ректально или в/м

ГАЛАВИТ® – ИММУНОМОДУЛЯТОР С ДОКАЗАННЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

ГАЛАВИТ® – способствует:

- нормализации местного и системного иммунитета
- быстрому купированию клинических проявлений
- выраженному снижению частоты обострений
- достижению стабильной и длительной ремиссии
- повышению качества жизни больных с хронической урогенитальной инфекцией

Показания к применению:

- хронические рецидивирующие заболевания, вызванные вирусом герпеса
- заболевания, вызванные вирусом папилломы человека
- инфекционно-воспалительные урогенитальные заболевания (уретрит хламидийной и трихомонадной этиологии, острый и хронический сальпингоофорит, эндометрит)
- гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза
- осложнения послеоперационного периода у женщин репродуктивного возраста

Перед назначением препарата следует ознакомиться с инструкцией