

Клинико-иммунологический статус женщин репродуктивного возраста больных хроническим воспалительным процессом внутренних половых органов

Обоснование иммунотерапии препаратом Глутоксим® в сочетании с комплексом плацентарных регуляторных пептидов

Ю.В. Олейник, Е.А. Олейник

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

На основании проведенного анализа клинических, микробиологических и иммунологических исследований доказана высокая эффективность комбинированной терапии хронического воспалительного процесса внутренних половых органов женщин репродуктивного возраста препаратом Глутоксим® и комплексом плацентарных регуляторных пептидов.

Ключевые слова: внутренние половые органы женщины, хронический воспалительный процесс, иммунотерапия, Глутоксим®, комплекс плацентарных регуляторных пептидов.

Последнее десятилетие характеризуется повышенным интересом к проблеме хронического воспалительного процесса (ХВП) внутренних половых органов женщин репродуктивного возраста, так как данная патология обуславливает синдром хронической тазовой боли (24%), бесплодие (40%), невынашивание беременности (45%), эктопическую беременность (3%) [3, 5].

При формировании ХВП у большинства больных микробный фактор в возникновении обострений уже не играет существенной роли. Под влиянием неспецифических факторов развивается картина, воспроизводящая, в большей или меньшей степени, первоначальный патологический процесс. Индуктором процессов обострения выступает герпетическая инфекция [5, 8].

Одним из основных механизмов патогенеза ХВП внутренних половых органов женщин считают состояние эндогенной интоксикации, при котором наступает угнетение функции ретикулоэндотелиальной системы, снижение активности фагоцитов, титра комплемента и других факторов неспецифической резистентности организма. Нерациональная, часто необоснованная антибактериальная терапия и возвратная герпетическая инфекция поддерживают этот процесс [1, 6].

Кроме того, у больных ХВП развивается состояние вторичного иммунодефицита, возникают нарушения в системе гемостаза, в виде хронической формы ДВС-синдрома, а также процессов микроциркуляции в органах и тканях, что обуславливает гипоксию и замедление процессов регенерации [1, 6, 9].

ХВП внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста следует рассматривать как общее полисистемное заболевание. Оно сопровождается вовлечением в патологический процесс систем, регулирующих механизмы адаптации: иммунной, эндокринной, симпатoadренальной. Образующиеся в очаге воспаления гистамино-подобные вещества, простагландины, лейкотриены, адренергические и холинергические соединения через рецепторный сегмент формируют системный воспалительный ответ организма [5].

Наиболее постоянным и характерным симптомом ХВП

является хронический болевой синдром или тазовая боль. Боль, как правило, локализована в нижних отделах живота и может иррадиировать в поясничный или крестцовый отделы позвоночника. Периодически возникающая боль практически всегда превалирует над постоянной. Боль нередко продолжает существовать после исчезновения признаков воспалительной реакции и может усиливаться при охлаждении, интеркуррентных заболеваниях, физических и эмоциональных перегрузках и т.п. Часто интенсивность боли не соответствует характеру изменений в половых органах, боль появляется или усиливается в зоне расположения нервных стволов (невралгия тазовых нервов, вегетативный ганглионеврит). Как правило, боль сопровождается изменениями нервно-психического состояния больных (плохой сон, раздражительность, снижение трудоспособности, быстрая утомляемость и др.) [2].

Кроме того, спектр клинических проявлений ХВП объединяет в себе также другие патологические состояния, непосредственно связанные с течением герпесвирусной инфекции:

- нарушение овариально-менструального цикла по типу метроррагии на фоне гипофункции яичников и стойкой ановуляции;
- сексуальная дисфункция;
- бесплодие;
- невынашивание беременности, обусловленное недостаточностью функции желтого тела;
- спаечная болезнь;
- неопухолевые состояния яичников и маточных труб (фолликулярная киста, поликистоз яичника односторонний, гидросальпинкс, киста желтого тела);
- генитальный эндометриоз;
- варикозное расширение вен таза.

Исходя из целостного представления многофакторной природы возникающих нарушений, решение проблемы ХВП внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста видится в выработке новой стратегии лечения, основу которого составят лекарственные средства, обладающие одновременно противовоспалительным и иммуностимулирующим эффектами с перспективой восстановления функциональности зоны повреждения органа или системы в целом.

Препаратами выбора в данном направлении исследования были Глутоксим® (ЗАО «Фарма Вам», Российская Федерация) и комплекс плацентарных регуляторных пептидов

Глутоксим® – природный метаболит (бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистинил-бис-глицин динатриевая соль), представитель нового класса лекарственных препаратов (тимопоэтинов), обладающих иммуномодулирующим действием на уровне внутриклеточных процессов тиолового обмена. Механизм дей-

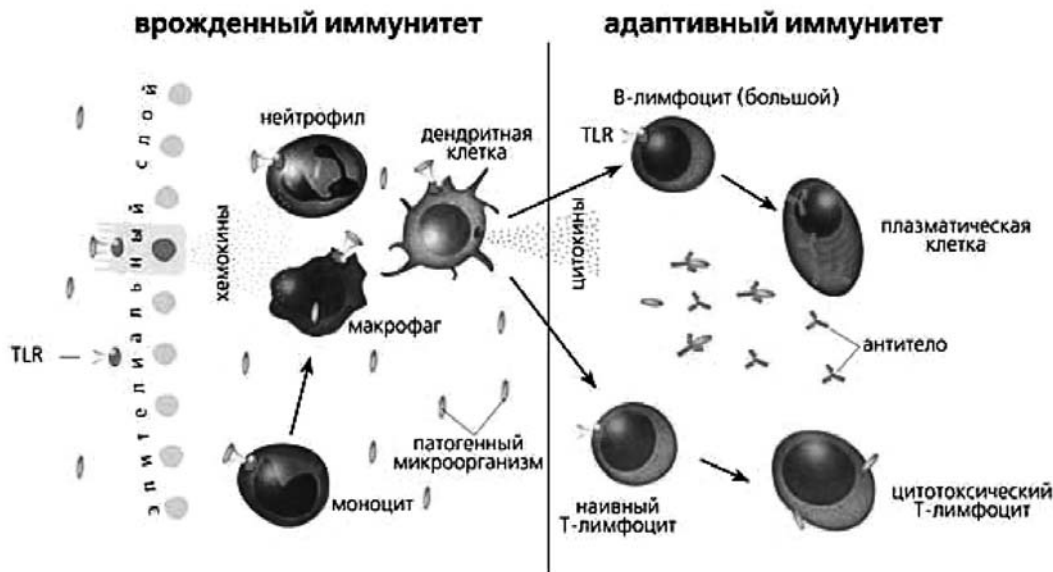


Схема иммунного ответа организма на внедрение патогенных микроорганизмов

ствия обусловлен влиянием на редокс-потенциал клеток. Иммуномодулирующее и системное цитопротекторное действие определяется новым уровнем редокс-систем и динамикой фосфорилирования ключевых белков сигнальных систем и транскрипционных факторов (NFκB и AP-1), в первую очередь иммунокомпетентных клеток. Оказывает дифференцированное воздействие на нормальные (стимуляция пролиферации и дифференцировки) и трансформированные (индукция апоптоза) клетки. Обладает высокой тропностью к клеткам центральных органов иммунной системы и системы лимфоидной ткани; усиливает процессы эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза; активизирует фагоцитоз (в том числе в условиях иммунодефицитных состояний), способствует восстановлению в периферической крови уровня нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов и функциональной активности тканевых макрофагов. Вызывает инициацию системы цитокинов (в том числе эндогенную продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, TNF, IFN, эритропоэтина), воспроизведение эффектов ИЛ-2 посредством индукции экспрессии его рецепторов [2, 7].

Таким образом, Глутоксим® является единственным иммуномодулятором, который восстанавливает структуру клеточных рецепторов, обеспечивает одновременное восстановление функциональности как врожденного, так и адаптивного звена иммунного ответа организма (рисунок).

Проникая в эпителиальный слой, микроорганизмы вирусной или бактериальной природы присоединяются к сигнальным белкам TLR (Toll-like receptors) мембраны эпителиоцита и активируют их. Клетки эпителия начинают продуцировать хемокины, которые привлекают к этому месту клетки врожденного иммунитета – нейтрофильные гранулоциты и макрофаги. Последние обеспечивают необходимый процесс фагоцитоза. Если микроорганизмов много, они активируют TLR на клетках врожденного иммунитета. С одной стороны, это усиливает фагоцитоз микроорганизмов. С другой – дендритные клетки передают переработанный микробный антиген в комплексе с молекулой MHC2 на Т- и В-лимфоциты и продуцируют набор цитокинов. В результате развивается адаптивный иммунный ответ по первому типу (созревают цитотоксические Т-лимфоциты, убивающие микроорганизмы) или по второму типу (созревают плазматические клетки, которые продуцируют антитела, связывающие микроорганизмы) [4].

Комплекс плацентарных регуляторных пептидов относится к группе препаратов «с новыми фармакологическими субстанциями», состоит из нативных аминокислот, низко- и высокомолекулярных пептидов, выделенных путем органического протеолиза из плаценты крупных рогатых животных.

По своим фармакологическим свойствам комплекс плацентарных регуляторных пептидов способен эффективно влиять на пролиферативную и экссудативную фазы воспаления:

- обладает выраженным противовоспалительным и рассасывающим действием;
- снижает интенсивность деструктивных и инфильтративных процессов в очаге воспаления;
- стимулирует функциональную активность гуморального звена иммунитета и некоторых факторов природной резистентности организма;
- повышает стойкость слизистых оболочек к действию повреждающих факторов;
- противодействует развитию деструктивных изменений и спаечного процесса в очаге воспаления;
- ускоряет процессы эпителизации и регенерации;
- обладает мягким иммуномодулирующим действием (повышает уровень лимфоцитов);
- стимулирует активность нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови.

Кроме того, существенным преимуществом комплекса плацентарных регуляторных пептидов является отсутствие общетоксического и аллергизирующего действия, повреждающих эффектов, возможность одновременного применения его с аллопатическими средствами.

Комплекс плацентарных регуляторных пептидов открывает путь к принципиально новому воздействию на процессы саногенеза в организме человека, позволяет предупредить развитие многих патологических состояний, а при необходимости – эффективно влиять на их течение, ускорять восстановительные процессы на уровне клеточно-молекулярной инициации.

Спектр заболеваний, которые возможно лечить с помощью комплекса плацентарных регуляторных пептидов прежде всего включает воспалительные процессы женских половых органов и связанные с ними нарушения овариально-менструального цикла, эндометриоз, бесплодие. Наиболее предпочтительным является применение комплекса пла-

центральных регуляторных пептидов при лечении ХВП внутренних половых органов женщин, так как при таком варианте исключаются побочные эффекты, возникающие при проведении традиционной терапии (перегрузка системы детоксикации, вторичный иммунодефицит, дисбиоз, снижение функциональной активности эндокринных желез, нарушение процессов саморегуляции).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено обследование и лечение 60 женщин с хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения, диагноз которым был установлен на основании жалоб (выраженный болевой синдром), анамнеза (перенесенный в прошлом острый бактериальный сальпингоофорит), данных объективного исследования (усиленные бели, тягистость и болезненность при пальпации области придатков матки, отсутствие повышенной температурной реакции, УЗ-признаки спечного процесса в малом тазу). Основная 1-я группа была разделена на 2 равные подгруппы в зависимости от предложенного варианта терапии: 1а – Глутоксим® и комплекс плацентарных регуляторных пептидов, 1б – комплекс плацентарных регуляторных пептидов. Глутоксим® назначали внутримышечно в суточной дозе 20 мг (2 мл) 10 инъекций ежедневно с последующим введением той же суточной дозы 5 инъекций через день. Комплекс плацентарных регуляторных пептидов вводили внутримышечно 1 инъекция (2 мл) через день курсом 10 инъекций. Первую его дозу вводили в два этапа по 1 мл с интервалом 1 ч (рекомендовано производителем). Побочное действие препаратов отсутствовало.

2-ю группу (сравнения) составили 15 здоровых женщин.

Эффективность терапии оценивали по данным клинического течения хронического воспалительного процесса, динамике показателей иммунного статуса в сравнении с исходными данными до начала терапии.

Всем пациенткам групп наблюдения проводили бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из влагалища, определение содержания цитокинов в плазме крови, общих иммуноглобулинов сывороточных и секреторных во влагалище, местных – в цервикальной слизи и специфических М и G HPV I/II типа, а также оценку неспецифической резистентности по показателям НСТ-теста (восстановления нитросинего тетразолия), фагоцитарного числа (абсолютного количества фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов) и фагоцитарного индекса (среднего числа микробов, поглощенных одним фагоцитом). Кроме того, контроль эффективности каждого варианта терапии осуществляли по клиническим показателям выраженности воспалительного процесса: интенсивности боли по вербальной шкале оценки, данным бимануально-го обследования. При статистической обработке данных, результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Средний возраст пациенток 1-й группы составил соответственно $29,9 \pm 3,7$ и $27,2 \pm 3,0$ года, второй – $25,1 \pm 3,1$ года. В прошлом все больные проходили стационарное лечение и санаторно-курортную реабилитацию. По возрастному показателю, анамнестическим данным, характеру обострения воспалительного процесса и основным социально-бытовым условиям жизни, исследуемая группа женщин была однородной. У всех исследуемых женщин 1-й группы было выявлено повышенное содержание IgG вируса простого герпеса (ВПГ) типа I/II и отрицательный показатель IgM.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты бактериологического исследования свидетельствуют о стойких исходных изменениях микробиоценоза у женщин 1-й группы с хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения. Это выразилось в резком снижении

уровня колонизации *Lactobacillus fermentus* до 10^4 КОЕ против 10^7 КОЕ в группе контроля, статистически значимом повышении до 10^4 КОЕ колоний условно-патогенной флоры *Staphylococcus epidermidis* (у 28,4% больных), *Peptostreptococcus* spp (у 25,2% больных), *E. coli* (у 19,6% больных), *Klebsiella* spp (у 16,8% больных). У 19,4% женщин этой группы выявлены мицелии *Candida albicans*. При этом уровень колонизации условно-патогенной флоры у женщин 2-й группы не превышал показатели нормы (10^3 КОЕ).

При изучении динамики показателей неспецифической резистентности организма у пациенток групп наблюдения установлено: через 20 суток после начала лечения ХВП Глутоксимом® с комплексом плацентарных регуляторных пептидов происходило увеличение фагоцитарного числа на 78,4% ($p < 0,05$) в сравнении с исходными данными до лечения ($6,7 \pm 0,6$) и фагоцитарного индекса до уровня $85,6 \pm 7,21\%$ против $56,2 \pm 6,01\%$, ($p < 0,05$). При втором варианте лечения (группа 1б) колебания показателей поглотительной способности нейтрофильных гранулоцитов были нелинейными, их уровень был статистически ниже аналогичных показателей в группах 1а и 2.

Наиболее динамично изменялись значения спонтанного теста с НСТ. У пациенток 1а группы этот показатель через 20 сут был достоверно выше исходного до лечения ($14,3 \pm 1,01$ против $6,0 \pm 0,3$) и выше нормы ($10,5 \pm 0,4$). Такая же закономерность наблюдалась и в 1б группе женщин, однако темп восстановления уровня неспецифической защиты организма в этой группе был замедленным, колебался от 7,1 до 9,6 ($8,1 \pm 0,3$), статистически отличным от 1а группы и нормы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии значительных изменений фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов и их способности к перевариванию у женщин с хроническим сальпингоофоритом в стадии обострения. Выбор лечебной программы в виде одновременного назначения Глутоксима® и комплекса плацентарных регуляторных пептидов к 20-у дню наблюдения привело к активации и нормализации показателей неспецифической защиты организма, более выраженному, чем при назначении только комплекса плацентарных регуляторных пептидов.

По результатам проведенного исследования иммунного статуса после лечения установлено отсутствие достоверных отличий между уровнем цитокинов у здоровых женщин и пациенток 1а и 1б группы. Вместе с тем, определено достоверное отличие уровня цитокинов у женщин 1б группы в сравнении с группой 1а и 2 (таблица).

Проведенный анализ показал, что у пациенток 1б группы, несмотря на проводимую терапию комплексом плацентарных регуляторных пептидов, сохранялась повышенная способность клеток крови к продукции основных провоспалительных цитокинов. Уровень интерлейкина (ИЛ)-1 β был достоверно выше на 21,6% по сравнению с 1а группой и с нормой ($p < 0,05$). Динамика изменений показателей ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО)- α в этой группе имела ту же закономерность. Уровни противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 были достоверно ниже, чем в 1а группе и у здоровых, ($p < 0,05$).

Таким образом, нарушение цитокиновой регуляции иммунной системы у женщин с хроническим воспалительным процессом внутренних половых органов реализуется в виде вторичной иммунной недостаточности, развитие которой возможно своевременно заблокировать путем назначения патогенетически оправданной терапии Глутоксимом® в сочетании с комплексом плацентарных регуляторных пептидов.

При изучении состояния гуморального иммунитета по показателям содержания общих сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, уровень которых непосредственно связан с воздействием на организм антигенно-микробного

**Цитокиновый профиль крови женщин репродуктивного возраста в группах сравнения
(до и во время лечения ХВП внутренних половых органов и у здоровых)**

Показатели	Группа 1, n=60 (до лечения)	Группа 1а, n=30 (лечение Глутоксим® + комплекс плацентарных регуляторных пептидов)	Группа 1б, n=30 (лечение комплекс плацентарных регуляторных пептидов)	Группа 2, n=15 (здоровые)
ИЛ-1β, пг/мл	457,21±8,01*	320,02±7,61	389,15±6,17*	324,32±10,12
ФНО-α, пг/мл	354,18±7,64*	231,16±8,24	292,22±8,32*	237,13±8,25
ИЛ-6, пг/мл	303,25±8,25*	212,21±9,45	271,34±10,41*	202,17±11,21
ИЛ-4, пг/мл	100,12±5,64*	158,1±7,06	131,18±3,14*	168,12±6,03
ИЛ-10, пг/мл	52,22±3,51*	86,24±4,22	73,17±3,07*	84,54±3,81

* Статистическая значимость показателей в сравнении с 1-й и 2-й группой; p<0,05.

вирусно-бактериального факторов установлено, что в случае хронического течения воспалительного процесса эти показатели в группах сравнения достоверно не отличались между собой. Это свидетельствует о том, что влияние микробного фактора в данном исследовании является не определяющим, и подтверждает вывод о роли промотора рецидива ХВП внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста ВПГ I–II типов.

Более существенно изменялись показатели местного иммунитета. При исследовании концентрации секреторного IgA и IgA цервикальной слизи у обследованных женщин было выявлено достоверное повышение этих показателей в 1а группе по сравнению с исходными данными до лечения на 33,2% и 29,8% соответственно типу IgA (p<0,05). Менее выражено, но также достоверно изменялись учетные показатели в группе 1б. Это свидетельствует о выраженной способности комплекса плацентарных регуляторных пептидов в случае ХВП повышать функциональную активность защитного барьера слизистых оболочек генитального тракта женщин.

На фоне проводимой терапии у исследуемых женщин наблюдали быстрый регресс болевого синдрома, который в обеих группах в течение первых 7 сут соответствовал уровню 0,6±0,2 – 0,8±0,3 шкалы вербальной оценки боли и начиная с 8-х суток не имел клинического проявления.

Таким образом, лечение ХВП внутренних половых органов женщин репродуктивного возраста Глутоксимом® и комплексом плацентарных регуляторных пептидов приводит к более быстрому восстановлению функции иммунной системы, в том числе на местном уровне, нормализации цитокинового профиля, купированию симптомов воспалительной реакции, нормализации показателей качества жизни пациенток. Использование данного варианта терапии привело к улучшению состояния и стойкому клиническому выздоровлению 96,8% исследуемых женщин.

ВЫВОДЫ

1. У женщин репродуктивного возраста при обострении хронического воспалительного процесса внутренних половых органов наблюдается снижение неспецифической защиты организма, нарушение цитокиновой регуляции иммунной системы, повышение продукции провоспалительных и уменьшение концентрации противовоспалительных цитокинов, стойкое нарушение биоциноза влагалища.

2. Сочетание лечебного воздействия Глутоксима® и комплекса плацентарных регуляторных пептидов у женщин исследуемой группы приводит к быстрому восстанов-

лению показателей фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, нормализации функции иммунной системы, гармонизации цитокинового профиля, восстановлению качества жизни.

3. Разработанная патогенетически оправданная стратегия лечения хронического воспалительного процесса внутренних половых органов женщин репродуктивного возраста, основанная на коммуникации фармакологического действия Глутоксима® и комплекса плацентарных регуляторных пептидов показала их выраженную клиническую эффективность и отсутствие побочных эффектов. Данная стратегия лечения является новой и перспективной.

4. Учитывая способность Глутоксима® к естественному восстановлению функциональности иммунного ответа организма, обосновано его применение в виде базисной терапии при всех клинических формах ХВП внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста.

**Клініко-імунологічний статус жінок репродуктивного віку хворих на хронічний запальний процес внутрішніх статевих органів. Обґрунтування імунотерапії препаратом Глутоксим® у поєднанні з комплексом плацентарних регуляторних пептидів
Ю.В. Олійник, О.А. Олійник**

На підставі проведеного аналізу клінічних, мікробіологічних та імунологічних досліджень доведено висока ефективність комбінованої терапії хронічного запального процесу внутрішніх статевих органів жінок репродуктивного віку препаратом Глутоксим® та комплексом плацентарних регуляторних пептидів.

Ключові слова: внутрішні статеві органи жінок, хронічний запальний процес, імунотерапія, Глутоксим®, комплекс плацентарних регуляторних пептидів.

Clinical and immunological status of women in the case of chronic inflammatory diseases of the organs of the reproductive system.

**Ground of the immunological therapy by Glutoxim® and complex of placental regulatory peptides
Y. Oliinyk, O. Oliinyk**

Based on the results of clinical, microbiological and immunological researches in the case of chronic inflammatory diseases of the organs of the reproductive system of women, high efficiency therapy by the combined of Glutoxim® and complex of placental regulatory peptides is well-proven.

Key words: the organs of the reproductive system of women, chronic inflammatory diseases, Glutoxim®, the complex of placental regulatory peptides, immunological therapy.

Сведения об авторах

Олейник Юрий Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Олейник Елена Анатольевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма, 3-е издание дополненное. – Ростов-на-Дону, 1990. – 224 с.
2. Бабурина Е.В. Нарушения иммунологического статуса и их коррекция глутоксимум у больных с острым и обострениями хронического сальпингофоритов. Автореф. ... канд. мед. наук. – Курск: 2008. – 23 с.
3. Гойда Н.Г. Стан репродуктивного здоров'я населення України на межі тисячоліть // Журнал практичного лікаря. – 2000. – № 5. – С. 2–4.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Новый этап развития иммунологии // Природа. – № 4. – 2006. – С. 4–12
5. Липатов В.А. К вопросу профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости. / Материалы Третьей международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке», 29–31 марта 2002 г., г. Москва. – С. 256–257.
6. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии : практическое руководство. – М.: Литтерра, 2009. – 256 с.
7. Путинцев А.Ю., Корсунская И.М., Антонов В.Г. и др. Опыт применения Глутоксима в лечении хламидиоза // Врачебное сословие № 7. – 2005. – С. 28–30
8. Lower AM, Hawthorn RJ, Ellis H, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. Br J Ob Gyn. 2000; 107:855–862.
9. The Normal Flora of Humans (Ken Todar's Microbial World 2006).