

Иммуномакс в комплексном лечении воспалительных заболеваний гениталий

Баранов И.И.

ГУ Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

Больные воспалительными заболеваниями составляют до 60-65% всех гинекологических больных. Помимо этого, воспалительные заболевания являются самой частой причиной негормонального бесплодия, эктопических беременностей, невынашивания, болезней и пороков развития плода, и как следствие - большого числа оперативных вмешательств. Спектр микроорганизмов, ответственных за возникновение воспалительных заболеваний гениталий, состоит в основном из следующих представителей: хламидии, гонококки, микоплазмы, уреаплазмы и трихомонады. Ежегодно в мире регистрируется 100 миллионов случаев заражения хламидиозом, 62 миллиона - гонореей, 170 миллионов - трихомониазом. Каждое из этих заболеваний наносит значительный вред здоровью человека, причем в настоящее время наблюдается неуклонная тенденция к ассоциации этих возбудителей, возникновению так называемых микст-инфекций, что, несомненно, существенно ухудшает течение и прогноз заболевания. По данным многочисленных исследований, сочетание хламидии с гонококком отмечается у 30-40% пациенток, с уреаплазмой - у 20-25%, с трихомонадой - у 30-35%, хламидийно-кандидозная ассоциация - у 10%. Одновременно три различные инфекции встречаются у 10-15%, а четыре-пять инфекций - у 5-6%. Нельзя не отметить тот факт, что указанные выше возбудители существенно облегчают передачу ВИЧ-инфекции и становятся кофактором прогрессирования ВИЧ/СПИДа.

Вероятнее всего, причиной формирования микст-инфекций является неэффективность антибактериальной терапии. Неправильно подобранный препарат, доза, режим приема, небрежность пациентки в процессе лечения - все это приводит лишь к стиханию острых симптомов и к развитию хронического процесса. В дальнейшем последующие заражения другими возбудителями формируют ассоциацию, которая, в свою очередь, целиком может передаваться партнеру.

Так как возбудители, вызывающие воспалительные заболевания половых органов, передаются половым путем, первыми поражаются нижние отделы гениталий. В норме во влагалище существуют достаточно надежные механизмы защиты от инвазии патогенных возбудителей. Это в первую очередь микробиоценоз влагалища, который посредством ряда механизмов предотвращает возможность размножения патогенов. Физиологическая десквамация эпителия влагалища, синтез им антимикробных веществ, обеспечение локальной иммунной защиты, как клеточной, так и гуморальной, также вносит свой вклад в защиту от проникновения инфекционных агентов. Предотвращение проникновения возбудителей в верхние отделы половых органов обеспечивает цервикальная слизь, которая богата антимикробными субстанциями и антителами, а также способна создавать механическое препятствие. Важную защитную роль играет менструация, в процессе которой происходит отторжение функционального слоя эндометрия, что в ряде случаев препятствует длительному пребыванию патогенных микроорганизмов в полости матки, тем самым препятствуя созданию условий для длительной персистенции, при этом лейкоцитарная инфильтрация базального слоя значительно усиливает этот механизм.

Различные факторы, как экзогенные, так и эндогенные, способны нарушать защитные механизмы, повышая риск развития воспалительных заболеваний. К эндогенным факторам можно отнести гормональные влияния, иммунодефицита различного происхождения, хронические заболевания, к примеру, сахарный диабет; к экзогенным - частые, необоснованные спринцевания, введение во влагалище инородных предметов, некоторые виды местной контрацепции.

Микроорганизмы, изолированные из верхних отделов гениталий и брюшной полости, могут быть разделены на:

1. Экзогенные (микроорганизмы, передающиеся половым путем, вызывающие воспалительные заболевания органов малого таза в 2/3 случаев): *C. Trachomatis*, *N. Gonorrhoeae*, *Genitalium mycoplasma*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*.

2. Эндогенные:

А) Бактериальный вагиноз: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus Streptococcus*, *Mycoplasma hominis*, *Fusobacterium*.

Б) Дополнительные бактерии: *E.coli*, *Haemophilus spp.*, *Pneumococcus*, *Campylobacter foetus*, *Staphylococcus*.

Во многих случаях у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза выявляется полимикробная флора, причем ведущую роль играют гонококки и хламидии, выделяемые из верхних отделов полового тракта (в 28% и 23% случаев соответственно). При наличии воспалительных заболеваний органов малого таза гонококки из цервикального канала выделяются в 25-50% случаев, а хламидии в 22-47%. Однако у 1/3 пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза из цервикального канала не удается выделить никаких микроорганизмов. В 65% случаев из верхних отделов полового тракта высевается различная грамотрицательная и анаэробная флора. Тем не менее, предполагается, что в начале патологического процесса лишь один инфекционный агент инициирует воспалительный процесс, изменяет функционирование локальных иммунных механизмов, подготавливая тем самым благоприятную почву для

дальнейшего инфицирования другими микроорганизмами. Судя по всему, наиболее часто такими "инициаторами" выступают гонококки, хламидии и трихомонады.

Микст-инфекция является серьезной проблемой, ибо в этом случае увеличивается патогенность каждого из возбудителей. В таких случаях воспаление вызывает выраженную реакцию тканей (слизистой оболочки влагалища, эктоцервикса, выводных протоков больших вестибулярных желез, мочеиспускательного канала, мочевого пузыря, прямой кишки, матки, маточных труб, яичников), сопровождающуюся повреждением эпителия, деструкцией и дисплазией. При выраженном процессе в условиях снижения иммунитета при микст-инфекции развиваются кровоизлияния, повреждаются гладкомышечные слои, прилегающие к пораженной слизистой оболочке, образуется грануляционная ткань. Это приводит к развитию не только кольпита, эндоцервицита, цистита и проктита, но может играть существенную роль в формировании эктопий шейки матки, по своей сути являющихся фоновыми предраковыми заболеваниями, тубоовариальных гнойных образований, миомы матки, грозящих женщинам радикальными операциями с возможной потерей некоторых специфических функций женского организма.

Под воздействием токсических факторов ассоциированных инфекционных агентов происходят не только деструктивные изменения, но и подавляется фагоцитарная активность лейкоцитов, что приводит к развитию торпидных форм и фагоцитозу преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами по типу незавершенной реакции. Хронизация деструктивного процесса наблюдается при функциональной неполноценности мононуклеарных фагоцитов, которые проникают в очаг повреждения вслед за полиморфноядерными лейкоцитами. Важнейшим фактором в этом процессе является включение иммунокомплексных механизмов, то есть фиксация иммуноглобулинов G и M и комплемента в стенках мелких сосудов и гладкомышечных клетках, при снижении Т-хелперов и повышении активности Т-супрессоров, с развитием вторичного иммунодефицита. Помимо этого, у ряда микроорганизмов есть антигены, родственные тканям гениталий, что в определенных условиях может создать условия для развития аутоиммунных процессов.

Таким образом, воспалительные заболевания половых органов представляют собой значительно более сложную проблему, чем это кажется на первый взгляд. Выступающая на первый план микст-инфекция вносит значительные коррективы в понимание патогенетических механизмов воспалительных заболеваний и требует более внимательного отношения к подбору комплексной терапии.

Наиболее опасным осложнением воспалительных заболеваний органов малого таза является бесплодие. Частота его находится в прямой зависимости от длительности и кратности обострений тазовых воспалительных заболеваний. Другими не менее тяжелыми и значимыми осложнениями воспалительных заболеваний органов малого таза являются внематочная беременность и спаечная болезнь кишечника.

До настоящего времени терапия воспалительных заболеваний органов малого таза по большей части является эмпирической, а результаты микробиологических исследований в большом проценте случаев вводят в заблуждение. Рассматривая вопрос терапии воспалительных заболеваний половых органов, так или иначе приходится сталкиваться с проблемой полипрагмазии. Это связано с тем, что стремительно растет количество случаев воспалительных процессов, вызванных не одним микроорганизмом, а ассоциацией 2-6 возбудителей, поэтому становится очевидным назначение сильных антибактериальных препаратов, как ни странно, широкого спектра действия. Следовательно, необходима разработка новой схемы терапии воспалительных заболеваний половых органов с привлечением не только новых антибактериальных препаратов адекватного спектра действия, но и других средств, прежде всего воздействующих на макроорганизм в целом.

Другой важной проблемой является подготовка к беременности женщин, перенесших урогенитальные инфекции. Формирование воспалительных заболеваний органов малого таза, сопровождается дисбиозом влагалища, аналогичными изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, психоэмоциональными нарушениями, иммуно-дефицитными состояниями. Эти особенности одновременно являются предгравидарным фоном, который не в состоянии обеспечить развитие адекватных компенсаторно-приспособительных реакций, необходимых для гестационного процесса у большинства больных.

Поэтому важнейшим и неотъемлемым этапом является правильная предгравидарная подготовка женщин. Проведение мероприятий по борьбе с инфекцией необходимо начинать до наступления беременности.

Среди вирусных инфекций, поражающих область гениталий, наиболее распространены герпетическая и папилломавирусная инфекция. Генитальная инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), является одним из наиболее распространенных заболеваний, передающихся половым путем. Максимальная заболеваемость приходится на возрастную группу от 18 до 28 лет. Вирус папилломы человека специфически инфицирует поверхностный слой кожи и слизистых, вызывая кондиломатозную атипию эпителия. Злокачественные перерождения эпителия, как правило, связывают с вирусами высокого и низкого онкогенного риска. Тесная взаимосвязь с предраковыми поражениями гениталий приобретает социальную значимость на современном этапе, в особенности для лиц молодого возраста.

Ни один из существующих методов лечения не обеспечивает полного исчезновения проявлений ВПЧ, в связи с чем актуальной становится проблема рецидивирования инфекции. Примерно 25% больных отмечают появление рецидивов в течение 3-х месяцев после лечения. Уровень рецидивирования зачастую связан не с реинфицированием, а с реактивацией патогенного вируса, что индуцирует поиск эффективных препаратов с выраженной противовирусной активностью.

Серьезной проблемой остается инфицирование женщин вирусом простого герпеса. Рецидивирующие формы герпеса оказывают негативное воздействие на иммунную систему больной. Клинически вторичный иммунодефицит проявляется в частых простудных заболеваниях, снижении работоспособности, появлении субфебрильной температуры тела, лимфоаденопатии, психоастении. Рецидивирующий генитальный герпес, нарушая нормальную половую жизнь пациентов, нередко является причиной нервно-психических расстройств, приводит к семейным неурядицам.

Современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма человека. Поэтому целью лечения является подавление репродукции ВПГ в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции.

В настоящее время существуют два основных направления в лечении простого герпеса:

1. Этиопатогенетическая противовирусная терапия, основное место в которой отводится ацикловирсодержащим препаратам. Выраженная противогерпетическая активность, малая токсичность, наличие нескольких лекарственных форм (мазь, таблетки, крем, суспензия, раствор для внутривенного введения) позволяют широко и эффективно использовать их для купирования рецидивов герпеса, профилактики и лечения осложнений ВПГ-инфекции. Клиническая эффективность ацикловирсодержащих препаратов при остром и рецидивирующем генитальном герпесе составляет 70-80 %.

2. Комплексный метод лечения включает иммунотерапию (специфическую и неспецифическую) в сочетании с противовирусной терапией. Коррекция нарушений неспецифического и специфического звеньев иммунитета - одно из направлений в комплексной терапии простого герпеса. Главным барьером на пути вирусных инфекций является система интерферона. Интерферон (ИФН) - важнейший защитный белок, образующийся в ответ на проникновение вируса в клетки организма. Способность ИФН подавлять репродукцию вируса, оказывать иммуномодулирующий эффект позволяет использовать препараты интерферона и его индукторы в лечении обострений ГТ, а также в целях профилактики рецидивов.

Учитывая особенности патогенеза простого герпеса, наиболее целесообразным для достижения терапевтического эффекта является использование препаратов с различным механизмом действия. Комбинированное использование химиопрепаратов с различным механизмом противовирусного действия препятствует появлению резистентных штаммов ВПГ. Применение интерферонов и их индукторов в сочетании с герпетической вакциной и иммуномодуляторами позволяет комплексно решать вопросы терапии простого герпеса.

При выявлении цитомегаловирусной инфекции проводится этиотропная противовирусная терапия. Обязательной является коррекция показателей иммунитета, интерферонового статуса: нормальный человеческий иммуноглобулин по 0,25 г/кг через день внутривенно капельно, 3 введения на курс. Можно назначать иммуномодуляторы, критерием их эффективности служит положительная динамика показателей клеточного звена иммунитета. Применяют также цитотект (в виде 10% раствора иммуноглобулина с высоким содержанием анти-ЦМВ IgG) внутривенно капельно по 2 мл/кг каждые 2 дня до 8-10 раз под контролем серологических показателей.

Проведение ранней диагностики, профилактики и лечения инфекционной патологии репродуктивной системы женщин до наступления беременности, предгравидарная подготовка и планирование беременности позволяют снизить частоту осложнений гестационного периода, тяжесть течения (частоту и длительность рецидивов) инфекционного процесса при беременности, предупредить тяжелые формы неонатальной инфекции, уменьшить перинатальную заболеваемость и смертность.

По данным ВОЗ, в настоящее время отличительной особенностью состояния здоровья населения в мире является снижение иммунореактивности в целом: по разным источникам до 50-70% людей имеют нарушения иммунитета. И второй особенностью, вытекающей из первой, считают повышение частоты заболеваний, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, а также рост числа аллергических, аутоиммунных и онкологических болезней.

Следовательно, неполноценность функционирования иммунитета в целом или местных защитных факторов является причиной усиления патогенетических свойств условно-патогенной микрофлоры. Это определяет развитие инфекционных процессов чаще всего в слизистых оболочках, в том числе так называемых "скрытых инфекций". Прежде всего страдает урогенитальная система - появляются клинические признаки воспалительных процессов. Показано, что возникновение, тяжесть проявления, течение и исход этих инфекций зависят не столько от присутствия конкретного микроорганизма, но определяются прежде всего качеством и характером иммунного реагирования данного пациента, в том числе состоянием местной защиты. Дело в том, что система иммунитета играет решающую роль на всех стадиях любой воспалительной реакции, в том числе возникающей в ответ на различные микроорганизмы. Успешное быстрое в течение 7-15 дней завершение воспаления с восстановлением поврежденной ткани или замещением ее соединительной, т.е. выздоровление характерно для людей со здоровой компетентной во всех отношениях иммунной системой. Если же иммунные функции ослаблены, то исход острого воспаления может оказаться неблагоприятным для организма, чаще всего оно становится хроническим, что как раз и характерно для "скрытых инфекций".

Установлено, что у женщин с вульвовагинитами, где этиологическими агентами являются хламидии, вирусы герпеса, грибы, мико- и уреоплазмы, почти в 80% случаев имеются отклонения в эндокринной системе: нарушения менструального цикла, заболевания щитовидной железы. В то же время известно, что именно гормоны женской половой сферы и щитовидной железы являются активаторами иммунной системы

и ответственны за состояние слизистой оболочки женских половых путей. Следует подчеркнуть, что эпителиоциты в настоящее время рассматриваются не только как барьерные, но и как иммунокомпетентные клетки. Известно, что в отсутствие повреждающих и стимулирующих воздействий эпителиоциты выполняют барьерную и секреторную функции и как будто ничем не напоминают иммунокомпетентные клетки. Но, тем не менее, уже в состоянии покоя они несут на своей поверхности рецепторы для цитокинов: ИФН-γ, ИЛ14, 17, ТФРβ и др., что является предпосылкой для вовлечения их в иммунные процессы. В условиях повреждения эпителиального барьера или воздействия микробов или их продуктов происходит активация эпителиальных клеток. Фактически активация есть постоянно из-за присутствия на слизистых различных представителей мира микробов. При этом эпителиоциты приобретают свойства иммунокомпетентных клеток: начинают сами выделять цитокины, например, ИЛ1, 6, ФНО, ИФНα по спектру, похожему на цитокины макрофагов, и потому определяющие характер воспаления и участие эпителиоцитов в представлении антигенов лимфоидным клеткам. Также эпителиоциты выделяют гемопоэтины: ростовые факторы для нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, ИЛ7, действующие и на сами эпителиальные клетки, а не только на гемопоэз. Описана также выработка эпителиальными клетками ИЛ12,15,16,17,18, секреция ими хемокинов, ответственных за привлечение в слизистые циркулирующих Т-лимфоцитов и др. клеток.

Поэтому состояние эпителия определяет качество иммунного местного ответа, характер и течение воспалительного процесса в слизистой при контакте с микроорганизмами. Но состояние эпителия определяется не только гормональным фоном, но зависит и от предыдущих инфекций, вызванных облигатными патогенами, от тех методов и лекарств, которые были использованы для их лечения. Поэтому в анамнезе пациентов со "скрытыми" инфекциями зачастую фигурируют трихомониаз, реже гонорея, нередко трихомониаз оказывается недолеченным и выявляется при повторных исследованиях на "скрытые инфекции". Приходится встречаться с такими воспалительными процессами у женщин с длительно стоящими внутриматочными контрацептивами, использующих пероральные контрацептивы.

Стало очевидным, что попытки решить проблему лечения этих инфекционных заболеваний с помощью антибиотиков и противовирусных препаратов, других этиотропных средств далеко не всегда приводят к полному успеху, если не принимать во внимание состояние иммунного реагирования. Следует даже сделать вывод о том, что если есть иммунитет полноценный - нет инфекций. Если же при наличии клинических признаков воспаления обнаруживаются вышеуказанные микроорганизмы, значит нет полноценного, качественного иммунного реагирования в целом или местно, по крайней мере. И мы имеем дело с неблагоприятным для организма течением инфекционно-воспалительного процесса - оно приобретает черты хронического. Следовательно, насущной становится задача мобилизации резервов иммунной защиты, ее активизации.

Кроме того, в клинической медицине важной стала проблема резистентности микроорганизмов к антибактериальным, противовирусным и антимикотическим препаратам. Считают, что до 90% банальных микроорганизмов устойчивы сегодня к этиотропной терапии. И при этом еще этиотропное лечение нередко вызывает побочные эффекты в виде дисбиозов, гепатотоксического и иммуносупрессивного действия, реже эндокринотоксического и нефротоксического.

Чтобы повысить эффективность этиотропной терапии, и учитывая зависимость развития "скрытых инфекций" от состояния иммунореактивности, следует включать в схемы комплексного лечения иммуномодулирующие препараты системного и местного действия. При этом необходимым условием является уточнение причины или причин нарушений иммунитета, а также характера этих нарушений. Если пациентка получила традиционное и этиотропное лечение этих процессов, то к нему рационально присоединить иммуномодулирующие средства.

Чаще всего терапия является комплексной, включающей как антибактериальные, так и иммуностропные препараты. В качестве системного активатора киллерных клеток, особенно если речь идет о преобладании внутриклеточной или вирусной инфекции, препаратом выбора может стать **Иммуномакс**. Он вводится достаточно коротким курсом из шести инъекций (1,2,3,8,9,10 дни) и при этом оставляет длительное последствие, восстанавливая адекватность иммунного реагирования в течение еще шести месяцев.

Препарат производится ООО «Иммафарма» (Россия) в виде лиофилизированного порошка во флаконах по 200 ЕД. Механизмы действия препарата состоят в том, что Иммуномакс активирует следующие звенья иммунной системы:

1. NK-клетки, которые через 2-3 часа после воздействия Иммуномакса усиленно экспрессируют молекулы активации CD69. Цитолитическая активность NK-клеток возрастает в 3 раза;
2. Циркулирующие моноциты через 2-4 часа после активации Иммуномаксом начинают секретировать цитокины: интерлейкин-8, интерлейкин-1β и фактор некроза опухолей альфа;
3. Нейтрофильные гранулоциты активируются при посредстве моноцитов, прямого действия на нейтрофильные гранулоциты препарат не оказывает.
4. Секретируемый моноцитами интерлейкин-8 вызывает активацию нейтрофильных гранулоцитов, которая отчетливо проявляется через 24 часа после воздействия Иммуномаксом;
5. Тканевые макрофаги, что проявляется в изменении морфологии этих клеток, усилении продукции бактерицидных субстанций, изменении активности 5-нуклеотидазы;
6. Образование антител против чужеродных антигенов, растворимых и корпускулярных.

Иммуномакс показан для назначения лицам с ослабленным иммунитетом, а также для лечения инфекций, вызванным бактериями и вирусами. Даже монотерапия Иммуномаксом у части больных

вызывает исчезновение таких инфекций, как *Herpes simplex virus (mun 2)*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*.

Внутримышечное применение раствора Иммуномакса (6 инъекций в течение 10 дней, разовая доза 200 ЕД, курсовая доза 1200 ЕД) хорошо переносится больными, не вызывает каких-либо местных и общих токсических, аллергических реакций.

Иммуномакс оказался эффективным средством лечения рецидивирующих аногенитальных бородавок, вызванных вирусом папилломы человека. Применение Иммуномакса для лечения рецидивирующих аногенитальных бородавок, вызванных вирусом папилломы человека, позволяет достичь клинического и этиологического излечения - у 85-90% больных. Интересен факт исчезновения ВПЧ из очагов поражения в ходе терапии Иммуномаксом. Сразу после лечения в полтора-два раза сокращается число больных с резко положительным результатом ДНК-исследования на ВПЧ, как для вирусов высокого риска онкогенности (с 49 до 21%), так и для низкого риска (с 49 до 34%). К концу периода наблюдения вирусы с высоким риском онкогенности обнаруживаются у 19% больных (только слабоположительные результаты), до лечения — у 64%, вирусы с низким риском онкогенности выделяются у 26% (до лечения у 62%). Полученные результаты показывают возможность применения Иммуномакса в качестве монотерапии при бессимптомном вирусоносительстве. Особенно это актуально для женщин, у которых при наличии ВПЧ повышен риск развития цервикальной дисплазии и рака шейки матки. При лечении дисплазии одним из деструктивных методов, которые приводят к ликвидации только клинических и субклинических изменений, можно добиться исчезновения ВПЧ из генитального тракта, добавляя к курсу стандартной терапии Иммуномакс.

Таким образом, Иммуномакс является мощным активатором иммунитета. Комбинированный метод терапии (этиотропные средства в сочетании с иммуномодуляторами) наиболее оптимально соответствует критериям лечения воспалительных заболеваний гениталий – высокая эффективность, низкая частота рецидивов, хорошая переносимость и доступность.