

Рецидивирующие смешанные инфекции уrogenитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета

А.Е.Шульженко^{1,2}, Р.В.Щубелко³, И.Н.Зуйкова¹

¹ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2;

²А.И.Евдокимова Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

³ПАО Клиника К+31. 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

В настоящее время для инфекционных заболеваний женских половых органов характерны смешанная этиология, стертая или бессимптомная клиническая картина, высокая частота микстинфекций, склонность к рецидивированию. Такое клиническое течение воспалительных заболеваний во многом обусловлено нарушениями тех или иных звеньев иммунной системы. В связи с этим идет активный поиск методов воздействия на общий и мукозальный иммунитет в целях повышения эффективности терапии воспалительных заболеваний гениталий и снижения частоты рецидивирования воспалительного процесса. Среди лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующими свойствами, особое место занимает препарат Полиоксидоний®, что связано с наличием у него иммуномодулирующего, антиоксидантного, антитоксического и мембранопротекторного эффекта. В статье приведен обзор данных по применению иммуномодулятора Полиоксидоний® у пациенток с хроническими неспецифическими заболеваниями половых органов.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания женских половых органов, мукозальный иммунитет, иммуномодуляторы, Полиоксидоний.

✉shulzhenko_ae@mail.ru

Для цитирования: Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции уrogenитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 87–93.

Recurrent mixed urogenital infections in women: correction strategy of mucosal immunity

A.E.Shulzhenko^{1,2}, R.V.Shchubelko³, I.N.Zuykova¹

¹Institute of Immunology. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoie sh., d. 24, str. 2;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

³Clinic+31. 119415, Russian Federation, Moscow, ul. Lobachevskogo, d. 42

Currently, infectious diseases of the female genital organs are typical combined etiology, erased or asymptomatic clinical picture, the high frequency of mixed infections, a tendency to recurrence. Such clinical course of inflammatory diseases are largely caused by violations of certain parts of the immune system. In this regard, there is an active search of methods of influence on General and mucosal immunity to enhance the effectiveness of therapy of inflammatory diseases of the genitals and reduce the frequency of recurrence of the inflammatory process. Among drugs with immunomodulatory properties, the drug Polyoxidonium®, which is associated with the presence of immunomodulating, antioxidant, membrane-protective and antitoxic effects of the drug. The article provides an overview of data on the use of immunomodulator Polyoxidonium® in patients with chronic nonspecific diseases of the genital organs.

Key words: chronic inflammatory diseases of the female genital organs, mucosal immunity, immunomodulators, Polyoxidonium.

✉shulzhenko_ae@mail.ru

For citation: Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuykova I.N. Recurrent mixed urogenital infections in women: correction strategy of mucosal immunity. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 87–93.

Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – группа самостоятельных нозологических форм верхних отделов репродуктивного тракта женщины, которая может включать в себя комбинацию эндометрита, сальпингита, оофорита и осложняться тубоовариальными абсцессами или тазовым перитонитом. ВЗОМТ в структуре гинекологической патологии занимают лидирующие позиции и составляют 60–65% всех гинекологических заболеваний. С 1991 г. в России отмечался рост гинекологической патологии, в том числе и воспалительных заболеваний гениталий, с тех пор частота ВЗОМТ не имеет тенденции к снижению. Наибольший пик заболеваемости наблюдается у сексуально активных женщин в возрасте от 15 до 24 лет, после достижения 30 лет их частота значительно снижается, что может быть связано с изменением полового поведения женщин и появлением защитных антител в цервикальном канале [1].

Иммунология уrogenитального тракта

Мукозальный иммунитет (иммунитет слизистых оболочек) мочеполовых путей женщин обладает своими собственными функциями, такими как поддержка развития эмбрионов во время беременности, функционирование женских половых органов при копуляции, при контакте с внешней средой. Мукозальный иммунитет состоит из

врожденного и адаптивного иммунного ответа, на который влияют системный иммунитет и гормональные изменения во время менструального цикла. Гормоны регулируют иммунную систему на всем протяжении женского репродуктивного тракта, создавая условия для миграции сперматозоидов, оплодотворения, имплантации и беременности [2, 3].

Врожденный иммунитет включает в себя механические барьеры – эпителий, слизь, уровень кислотности (pH), систему комплемента и клетки иммунной системы. Плоский эпителий влагалища и эктоцервикса составляет основную часть слизистой оболочки женских половых путей и создает значительный физический барьер для низкомолекулярных форм патогенов благодаря плотной многослойной структуре. Проникновение патогенов осуществляется в основном через клетки-мишени, такие как клетки Лангерганса и CD4+ Т-лимфоциты. Слизь образует очень густой гель, который состоит из муцинов, его воднистая часть насыщена иммуноглобулинами (Ig) и антимикробными пептидами. Также важным защитным компонентом слизи является кислая pH среды уrogenитального тракта. Она поддерживается местными бактериями-комменсалами, которые производят молочную кислоту и пероксид водорода (H₂O₂) с антимикробной активностью. Эпителиальные клетки, слизь и молочная кислота, а также белки системы комплемента образуют динамическую физиоло-

гическую структуру, которая взаимодействует с микроорганизмами, предотвращая инфицирование. Макрофаги и дендритные клетки являются важными клетками, которые фагоцитируют и уничтожают патогены с помощью кислоты и переваривающих ферментов. Макрофаги женского урогенитального тракта сконцентрированы преимущественно в эндометрии и миометрии. В эндометрии их количество регулируется эстрадиолом и прогестероном. Во влагалище уровень макрофагов остается стабильным на протяжении всего менструального цикла. NK-клетки состоят примерно на 70% из лейкоцитов в эндометрии слизистой оболочки, они имеют фенотипические характеристики, которые отличаются от NK-клеток периферической крови, так как экспрессируют маркеры CD9, CD69 и CD94. NK-клетки матки стимулируют местные воспалительные реакции путем продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкин-10, 8 и интерферон (ИФН)- γ , тем самым вызывая активацию макрофагов и генерацию цитотоксических T-клеток. Нейтрофилы присутствуют по всему урогенитальному тракту женщин; больше всего их обнаруживают в маточных трубах, затем их количество прогрессивно снижается от верхних половых путей до влагалища. Они помогают разрушать ткани эндометрия во время менструации и усиливают врожденную иммунную защиту. Отмечается значительное увеличение популяции нейтрофилов в эндометрии в течение менструации, которому предшествует увеличение интерлейкина-8 [2–4].

Врожденный иммунный ответ женской половой системы регулируется цитокинами и хемокинами. ИФН являются важным семейством цитокинов, участвующих в иммунитете слизистых оболочек женского репродуктивного тракта, особенно в отношении вирусов. ИФН быстро нарабатываются в присутствии вирусов и бактерий. В большинстве случаев секреция хемокинов важна для привлечения иммунных клеток на поверхность эпителия [5].

Адаптивный иммунитет – патоген-специфический иммунный ответ, который развивается вследствие стимуляции антигенпредставляющих клеток, T-клеточной презентации и секреции B-клетками антител. К антигенпредставляющим клеткам в женских половых путях относятся макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса, клетки эпителия шейки матки и эндометрия. Эффекторными компонентами являются CD4+ T-клетки и цитокины, которые они секретируют, CD8+ T-клетки и Ig. CD4+ T-клетки, как правило, подразделяются на Th1 и Th2, их развитие прямо или косвенно опосредуется цитокинами при антигенной стимуляции, которая находится под влиянием гормонов. Th1-клеточный иммунитет включает уничтожение внутриклеточных патогенов макрофагами и активированными CD8+ T-клетками. CD4+ T-клетки секретируют высокие уровни ИФН- γ , который, в свою очередь, активирует CD8+ T-клетки, что приводит к разрушению инфицированных вирусом клеток. В урогенитальном тракте женщины CD8+ T-клетки преобладают над CD4+ T-клетками. В секреторной фазе цикла, когда могут произойти овуляция и имплантация, клеточный иммунитет в матке обеспечивает более стабильную работу иммунной системы [6].

Гуморальный иммунитет характеризуется производством антигенсвязывающих антител, способствуя фагоцитозу и индукции антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности или элиминации антигенов через систему комплемента. В первую очередь в слизистой оболочке половых путей обнаруживают IgG и IgA. Традиционно IgA является основным Ig, который присутствует в выделениях, однако в женских половых путях секреция IgG преобладает над секрецией IgA. Объем Ig, присутствующих в шеечно-влагалищной секреции, строго регулируется гормонами, поэтому изменяется в течение мен-

струального цикла с заметным снижением в период овуляции. По данным Shrier и соавт., уровни IgA и IgG снижаются в течение фолликулярной фазы, достигая минимума в период овуляции, и увеличиваются в течение лютеиновой фазы. Эта особенность может рассматриваться как механизм, который способствует выживанию сперматозоидов в слизистых оболочках половых органов и обеспечивает эффективность оплодотворения.

B-лимфоциты, которые синтезируют и секретируют Ig, избилуют в эндоцервиксе, но их очень мало во влагалище. В генитальном тракте IgA находится в полимерной форме (pIgA), транспортируется в просвет через рецептор полимерного Ig (pIgR) и выделяется в виде секреторного IgA (sIgA). Экспрессия pIgR в эпителии женских половых путей активируется цитокинами (ИФН- γ), выделяемыми активированными T-лимфоцитами, и гормональным влиянием. IgG – это мономерный Ig, и, вероятно, он не транспортируется через pIgR. Тем не менее IgG также находят в слизистых выделениях, где он играет ключевую роль в иммунном ответе [2, 3, 7].

Вагинальный микробиоценоз

В настоящее время большое значение в развитии воспалительных заболеваний половых органов отводится нормальной микрофлоре влагалища, обеспечивающей колонизационную резистентность генитального тракта. Колонизационная резистентность подразумевает совокупность механизмов, обеспечивающих стабильность количественного и видового состава нормальной микрофлоры, что предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормально-микробиоценоза, и распространение их за пределы экологической ниши.

Вагинальная микроэкосистема состоит из постоянно обитающих и транзитных микроорганизмов. Состояние колонизационной резистентности влагалища связывают именно с постоянно обитающей микрофлорой, которая у женщин репродуктивного возраста представлена обширной группой перекись-продуцирующих лактобацилл – *Lactobacillus crispatus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. jensenii*. Благодаря специфической адгезии на эпителиальных клетках влагалища образуется биопленка, состоящая из микроколоний лактобацилл, окруженных продуктами их метаболизма – гликокаликсом. Основная их функция – создание особой кислой среды (pH 4,5). Эта среда способствует уничтожению и созданию неблагоприятных условий для размножения патогенной и транзитной условно-патогенной микрофлоры. Кроме того, нормальная лактофлора стимулирует местную иммунную защиту организма [6].

Помимо лактофлоры на слизистых оболочках влагалища могут присутствовать и условно-патогенные микроорганизмы, которые не оказывают положительного влияния на микробиоценоз влагалища, но, присутствуя в низком титре, не приводят к развитию воспаления. В то же время при повышении концентрации условно-патогенных микроорганизмов могут развиваться дисбиотические состояния, снижающие качество жизни пациенток и оказывающие влияние на их репродуктивную функцию. Среди условно-патогенных микроорганизмов, заселяющих слизистые влагалища женщины, к клинически значимым относятся следующие:

- Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом (БВ): *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*.
- Аэробные микроорганизмы, приводящие к развитию аэробного вагинита: *Enterobacteriaceae* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и др.
- Условно-патогенные микоплазмы: *Ureaplasma parvum* / *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*.

- Наиболее распространенные виды грибов рода *Candida* – возбудители кандидоза: *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*.

К транзиторным, облигатно-патогенным, микроорганизмам относятся:

- *Chlamydia trachomatis*.
- *Neisseria gonorrhoeae*.
- *Trichomonas vaginalis*.
- *Mycoplasma genitalium*.

Размножаясь на слизистых оболочках урогенитального тракта, они приводят к развитию патологических состояний: урогенитальный хламидиоз, гонококковая инфекция, урогенитальный трихомоноз, инфекция, ассоциированная с *M. genitalium* [8, 9].

В разные периоды жизни женщины в зависимости от активности репродуктивной функции микроценоз влагалища имеет определенные особенности, однако в любом периоде взаимодействие микрофлоры с иммунной системой организма обеспечивает состояние колонизационной резистентности. Таким образом, вагинальная микроэкоцистема динамичная и многокомпонентная по видовому составу. Строгая эстрогенная зависимость является ее отличительной особенностью и объясняет динамическую изменчивость на разных этапах жизни женщины (отсутствие функциональной активности яичников в детском возрасте, половое созревание, детородный возраст, постменопауза) и на протяжении менструального цикла в репродуктивном возрасте [6].

К предрасполагающим факторам риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы можно отнести:

- молодой возраст;
- наличие заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП), в анамнезе, новый половой партнер;
- частая смена половых партнеров;
- отсутствие применения адекватных средств контрацепции и первичной профилактики ЗППП (незащищенный секс);
- неблагоприятный преморбидный фон, общее снижение иммунологической резистентности организма, наличие хронической эндогенной интоксикации (хронический алкоголизм, наркомания и др.);
- прерывание беременности;
- внутриматочные манипуляции – прерывание беременности, введение внутриматочной контрацепции, спринцевания, гистеросальпингография, малоинвазивная хирургия, экстракорпоральное оплодотворение [10, 11].

В 60% случаев причиной воспалительных заболеваний половых органов являются инфекционные агенты.

В структуре заболеваний женской половой сферы воспалительные процессы влагалища и шейки матки, обусловленные условно-патогенной флорой, занимают лидирующее положение. Существенное место занимает и аэробный, или неспецифический, вагинит, при котором происходит замена анаэробных видов лактобацилл, преобладающих в норме, на аэробные бактерии, главным образом *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*) [1]. Практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалищном биотопе (за исключением лактобактерий), могут принимать участие в воспалительном процессе. Роль нарушения баланса вагинальной микрофлоры в развитии вагинитов, цервицитов показана многими исследователями. Чрезмерный рост микроорганизмов сопрягается с выработкой ими ферментов, которые совместно с тканевыми и лейкоцитарными протеазами вызывают значительную деструкцию тканей. Повреждая биологический барьер, они увеличивают в несколько раз вероятность инфицирования возбудителями, передаваемыми половым

путем. Показано повышение частоты инфицирования *C. trachomatis* и ВПЧ-инфекцией у женщин с БВ. Метаболические изменения в вагинальном секрете у женщин с нарушениями микрофлоры приводят к продукции таких продуктов, как пропионат и бутират, способных повредить эпителиальные клетки. Все это способствует формированию стойкого очага воспаления в малом тазу.

Иммунотерапия при ВЗОМТ

Инфекционно-воспалительная патология – классический пример заболеваний, сопровождающихся формированием вторичных иммунодефицитных состояний. Необходимость включения иммунокорректоров в комплексную терапию при инфекционном процессе может быть обоснована:

- возникновением и усилением дисфункции иммунной системы;
- возрастанием ограничения возможности этиотропной терапии;
- появлением новых и трансформацией известных этиопатогенов;
- формированием патогенных вирусно-бактериальных ассоциаций и устойчивых штаммов;
- изменением соотношения между симбиотической и патогенной флорой;
- возрастанием количества и выраженности различных осложнений основной этиотропной терапии;
- возрастанием длительности и стоимости лечения [11].

Лечение

Согласно European guideline for the management of pelvic inflammatory disease (2012 г.) лечение ВЗОМТ назначается с учетом давности заболевания, клинической картины, локализации поражения, наличия или отсутствия осложнений [10]. Подбор адекватных этиотропных (антибактериальных, противогрибковых и противовирусных) средств – первый и основной шаг в терапии воспалительных процессов урогенитального тракта женщин. Но современное понимание патогенеза этих состояний определяет огромную роль иммунных механизмов, нарушение функции которых приводит к развитию патологического состояния. Это в первую очередь местный иммунитет слизистых оболочек, который в норме призван поддерживать нормальный биоценоз мочеполовых путей, сдерживая и блокируя патогены на местном уровне. При его недостаточности и распространении инфекционно-воспалительного процесса, а также при развитии осложнений речь уже идет о нарушении в системном иммунитете, развитии вторичных иммунодефицитных состояний системного уровня. Таким образом, нарушение функции местного и системного иммунного ответа может приводить к хронизации и/или частому рецидивированию воспаления, которое не корректируется монотерапией этиотропными препаратами и требует комплексного применения иммуномодуляторов. Цель иммунотерапии – коррекция и стабилизация иммунных нарушений в период обострения заболевания и на этапе реабилитации, а ее результатом должно стать предупреждение хронизации воспалительного процесса и развития рецидива заболевания.

В настоящее время среди лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующими свойствами, выделяют препарат Полиоксидоний®. Он быстро купирует интоксикацию, воспаление и модулирует общий и местный иммунный ответ.

Полиоксидоний®: спектр иммуномодулирующей активности

Полиоксидоний® – препарат, обладающий широким спектром фармакологического действия, не имеет аналогов в мире и применяется в практической медицине не

первое десятилетие [12]. Полиоксидоний® (азоксимера бромид) был создан в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Р.В.Петровым, Р.М.Хаитовым, А.В.Некрасовым и др. Препарат совместим с антимикробными препаратами, ИФН и их индукторами, а его иммуностимулирующий эффект связан со способностью активировать клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Следствием активации клеток этой системы является повышение функциональной активности практически всех звеньев защиты организма от инфекции:

- факторов естественной резистентности – нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, НК-клеток;
- факторов приобретенного иммунитета – гуморального и клеточного.

Активация клеток моноцитарно-макрофагальной системы ведет к повышению миграции нейтрофилов в воспалительный очаг, усилению активности лизосомальных ферментов, повышению способности фагоцитов поглощать и убивать патогены, что усиливает антиинфекционную резистентность организма. Другое важное иммуномодулирующее свойство Полиоксидония – его способность усиливать образование антител как к тимусзависимым, так и тимуснезависимым антигенам. Параллельно с этим происходит и активация клеточного иммунитета. Повышается способность НК-клеток и антиген-неспецифических Т-киллеров убивать клетки, зараженные внутриклеточными возбудителями (вирусами, хламидиями, микоплазмами).

Детоксицирующее действие связано с особенностями химической структуры Полиоксидония. Являясь высокомолекулярным веществом, содержащим на своей поверхности большое количество активных группировок, Полиоксидоний® обладает способностью сорбировать на своей поверхности разные токсические вещества, в том числе микробной природы, и тем самым усиливать их элиминацию из организма.

Кроме этого, препарат обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами. Так же, как и детоксицирующие, они тесно связаны с особенностями его химической структуры. Как антиоксидант Полиоксидоний® способен удалять из организма различные кислородные радикалы, что существенно уменьшает их повреждающее действие на органы и ткани и снижает остроту воспалительного процесса. Способность стабилизировать мембраны клеток существенно снижает чувствительность клеток к повреждающему действию некоторых химиотерапевтических лекарственных средств, в частности иммунодепрессантов [13, 14].

Терапия смешанных вагинальных инфекций

Имеется большое количество работ, посвященных изучению эффективности препарата Полиоксидоний® как в комплексных схемах лечения БВ, ВЗОМТ разной этиологии, так и в монотерапии (профилактика воспалительных заболеваний, послеоперационный период и другие состояния).

Так, касательно лечения БВ и хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов (ХВЗВПО) проведено исследование на базе кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России под руководством А.З.Хашукоевой и соавт. по использованию препарата Полиоксидоний®. Проведение комплексной терапии с включением препарата Полиоксидоний® у пациенток с обострением ХВЗВПО позволило сократить сроки их пребывания в стационаре на 5,6 дня, тогда как больные, получающие только базисную антибактериальную терапию, находились в стационаре 12,5 дня. Схема применения препарата Полиоксидоний® в дозе 12 мг: интравагинально №10 по 1 суппозиторию в течение 3 дней, остальные 7 суппозитории – 1 раз в 2 дня

в сочетании с базисной антибактериальной терапией (использовались антибиотики широкого спектра действия: офлоксацин по 200 мг 2 раза в сутки, метронидазол 250 мг 3 раза в день, нистатин по 500 тыс. ЕД 4 раза в день – в течение 7 дней).

При проведении курса терапии препаратом Полиоксидоний® показатели всех клинико-лабораторных данных у пациенток 1-й группы (n=39), его получавших, имели выраженный положительный характер. Более того, уже на 6-е сутки наблюдалось исчезновение общих и местных клинических симптомов заболевания (слабость, зуд, жжение, патологические выделения из половых путей, отек и гиперемия половых органов) у 95,1% пациенток, что на 5–7 сут быстрее в сравнении с пациентками 2-й группы (n=47), получавшими только базисную антибактериальную терапию. Это свидетельствует о двукратном увеличении эффективности терапии при включении иммуномодулятора Полиоксидоний® в схемы лечения пациенток с БВ и обострением ХВЗВПО. Установлено, что препарат в форме вагинальных суппозитория не обладает побочными эффектами. Положительная динамика исследуемых иммунологических, бактериологических, клинических параметров позволила рекомендовать применение препарата Полиоксидоний® в виде вагинальных свечей по следующей схеме: по 12 мг ежедневно в течение 3 дней и далее по 12 мг 1 раз в 2 дня 10 введений в сочетании с базисной антибактериальной терапией и последующим восстановлением нормального микробиоценоза влагалища [15].

Комплексная терапия рецидивирующих инфекций нижнего отдела урогенитального тракта, включающая применение препарата Полиоксидоний® в виде суппозитория, у 34 женщин в возрасте от 16 до 39 лет проведена М.Х.Коджаевой и соавт. на базе ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России. Обследование включало клинико-инструментальные методы: микроскопию мазка из влагалища, цервикального канала и уретры, исследование соскоба методом полимеразной цепной реакции, микробиологическое исследование содержимого влагалища, расширенную кольпоскопию, рН-метрию вагинального секрета, «аминный» тест с 10% раствором КОН. Обследование проводили до лечения, через 5–7 дней и спустя 1–1,5 мес после курса терапии. Первую группу составили 16 женщин, получавших антибактериальную терапию (офлоксацин 200 мг 2 раза в день). Во 2-ю группу вошли 18 больных, помимо антибиотика получавших Полиоксидоний® интравагинально в виде свечей по 12 мг через день №10. Эффективность проводимой терапии оценивали по клиническому и лабораторным данным. В результате при микроскопии вагинальных мазков через 5–7 сут и 1–1,5 мес после окончания лечения у всех пациенток 1-й группы были обнаружены низкие титры лакто- и бифидобактерий. В мазках у 9 (50%) пациенток из 2-й группы регистрировали увеличение титра лактобацилл уже на 5-е сутки. По данным микробиологического исследования, элиминация патогенной микрофлоры (*U. urealyticum* – 66,6% случаев; *C. trachomatis* – 30,5%; *M. hominis* – 31,6%) произошла у 50% пациенток контрольной группы и 66,6% – основной. Также после курса лечения уменьшение количества выделений из половых путей отмечали 11 (68%) пациенток 1-й группы и 15 (83%) женщин 2-й группы; уменьшение зуда и жжения в области вульвы отмечали соответственно 3 (18%) и 6 (37%) обследованных, дизурические расстройства после лечения не отмечены ни у одной пациентки, у 13 (72%) женщин основной группы и 8 (37%) – контрольной выявлена положительная динамика кольпоскопической картины. Полученные данные свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте препарата Полиоксидоний® [16, 17].

Исследование новых подходов в лечении обострения ХВЗВПО с применением иммуномодулирующей терапии

Полиооксидонием проведено Л.Е.Смирновой (ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова) в группе из 86 пациенток в возрасте от 18 до 42 лет. Основную группу составили 39 пациенток, которым проводили базисную антибактериальную терапию в сочетании с препаратом Полиоксидоний®. Пациентки получали препарат Полиоксидоний® по 12 мг интравагинально ежедневно в течение 3 дней, в последующем суппозитории вводились 1 раз в 3 дня. Курсовая доза Полиоксидония составила 120 мг. Одновременно проводилась базисная антибактериальная терапия, включающая офлоксацин (200 мг каждые 12 ч 2 раза в сутки на протяжении 7 дней) или доксициклин (100 мг каждые 12 ч 2 раза в сутки на протяжении 7 дней), метронидазол (250 мг каждые 8 ч 3 раза в сутки на протяжении 7 дней), нистатин (500 тыс. ЕД каждые 6 ч 4 раза в сутки на протяжении 7 дней). В контрольную группу вошли 47 больных, которым проводилась только базисная антибактериальная терапия.

Пациенткам обеих групп проводили лечение преформированными физическими факторами (диадинамические токи, ультразвук в импульсном режиме). Комплексное обследование включало опрос, объективное и гинекологическое обследование/осмотр, лабораторные методы, общеклинические методы исследования, микробиологическое, бактериоскопическое, бактериологическое исследование, метод прямой иммунофлюоресценции, ДНК-диагностику методом полимеразной цепной реакции, иммунологические методы, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза в динамике и статистическое исследование. Заболевания шейки матки, цервикального канала и влагалища выявлялись в виде эктопии (27,9%), эндоцервицита (20,9%) и кольпита (22%). При УЗИ органов малого таза, проведенном у всех пациенток до начала лечения, выявлялись эхографические признаки хронического сальпингита (100%), обострения хронического эндометрита (20,9%), сальпингоофорита (82,5%), спаечного процесса в малом тазу (44,6%), кистозной дегенерации яичников (17,4%). У всех обследованных больных была выявлена смешанная инфекция, в большинстве случаев представленная возбудителями ЗППП и условно-патогенными микроорганизмами, наибольшая активность или вирулентность среди которых выявлена у *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и микроорганизмов кишечного происхождения – *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli*. Выявленные нарушения местного иммунитета проявлялись в повышении уровня IgG в 2 раза ($p < 0,05$), снижении уровня IgA в 5 раз

($p < 0,05$) и sIgA – в 2 раза ($p < 0,05$) при практически неизменном уровне IgM, что свидетельствовало о прогрессировании заболевания и переходе его в хроническую стадию.

Местные и общие клинические симптомы после проведенной комплексной терапии у пациенток основной группы исчезли практически полностью, тогда как в контрольной группе у 1/3 пациенток сохранились боли и патологические выделения из половых путей, у 10,6% – зуд и 2,1% – чувство жжения наружных половых органов, у 4,2% – дизурические расстройства, у 4,2% – диспареуния. После проведенной антибактериальной терапии у 23,4% больных во 2-й группе оставалось снижение физической активности, на слабость и

головные боли продолжали жаловаться 25,5 и 8,1% больных соответственно. Проведенная комплексная терапия больных с обострением ХВЗВПО с включением Полиоксидония позволила в среднем на 5–7 дней быстрее по сравнению с остальными пациентками добиться улучшения состояния, что проявлялось улучшением общего самочувствия, исчезновением болевого синдрома или уменьшением его интенсивности, быстрым исчезновением общих и местных клинических симптомов данного заболевания. При контрольном УЗИ органов малого таза, проведенном на 5–7-е сутки лечения, отмечалась положительная динамика (отсутствие свободной жидкости в позадиматочном пространстве, нормализация звукопроводимости

тканей яичников) у 80,2% пациенток основной группы. При этом у 79% пациенток 2-й группы положительные изменения ультразвуковой картины происходили на 10–14-е сутки терапии.

Проведенная комплексная терапия обострения ХВЗВПО с включением Полиоксидония способствовала значительному улучшению микробного пейзажа, что подтверждается микробиологическими методами исследования. Так, у пациенток основной группы при контрольной микроскопии отделяемого влагалища и цервикального канала специфических возбудителей и «ключевых» клеток обнаружено не было, а частота обнаружения *C. albicans* уменьшилась в 9 раз. В то же время проведение только антибактериальной терапии у пациенток контрольной группы привело к уменьшению количества специфических возбудителей в 1,6 раза, и наблюдалась лишь тенденция к уменьшению частоты выявляемости *C. albicans* и «ключевых» клеток. При контрольном бактериологическом исследовании количество условно-патогенных микроорганизмов у пациенток основной группы уменьшилось почти в 1,6 раза, тогда как у больных контрольной группы полимикробный пейзаж улучшился незначительно – в 1,1 раза. В 92% случаев у пациенток основной группы была достигнута элиминация специфических возбудителей из шеечной слизи, тогда как у пациенток контрольной группы элиминация возбудителей достигнута лишь в 32% случаев. После проведения комплексного лечения обострения ХВЗВПО с включением Полиоксидония у пациенток основной группы уровень Ig в слизи цервикального канала достиг значений нормы: IgG – $0,56 \pm 0,06$ г/л ($p < 0,05$), IgA – $0,53 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,05$), sIgA – $0,44 \pm 0,10$ г/л ($p < 0,05$), IgM – $0,19 \pm 0,08$ г/л. Таким образом, включение иммуномодулятора Полиоксидония в комплексную терапию позволяет значительно снизить дозы и длительность применения антибактериальных, противовоспалительных препаратов у больных с обострением ХВЗВПО, способствует сокращению сроков пребывания в стационаре, удлинению периода ремиссии [14].

Применение иммуномодулирующей терапии при неспецифических воспалительных заболеваниях гениталий проведено на базе ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России Л.П.Сизякиной и соавт. у 100 пациентов в возрасте от 18 до 49 лет, которые были разделены на 3 группы. Первая группа включала 30 больных, получавших стандартную терапию без иммунокоррекции: местную антимикробную терапию с применением вагинальных свечей Бетадин и, учитывая высокий процент хронического рецидивирующего течения заболевания у пациенток данной группы, ломефлоксацин в дозе 0,4 г 1 раз в день в течение 5 дней. Пациенткам второй группы ($n=35$) в комплексе со стандартной терапией дополнительно было проведено лечение препаратом Полиоксидоний® в виде вагинальных свечей (по 1 свече в дозе 12 мг ежедневно в течение 7 дней). В 3-ю группу были включены 35 больных, которым проводилась монотерапия препаратом Полиоксидоний® в виде вагинальных свечей (по 1 свече в дозе 12 мг ежедневно в течение 7 дней). Продолжительность динамического наблюдения составила 5 мес.

Больные обследовались до лечения, после окончания терапии и через 8 нед после лечения. После проведенного курса лечения у пациенток 1-й группы (без иммунокоррекции) отмечались субъективные улучшения (уменьшение зуда, жжения в области гениталий, выделений) на 5–7-й день; при кольпоскопии гиперемия и отек слизистой влагалища сохранялись у 16,6% больных, гиперемия и отек слизистой шейки матки – у 13,3%. При изучении иммунологических параметров у пациенток этой группы не выявлено существенно значимых изменений клеточного звена иммунитета. Отсутствие существенных сдвигов отмечалось и в гуморальном звене. У пациенток 2-й группы улуч-

шение состояния (уменьшение зуда, жжения в области гениталий, снижение количества выделений) после лечения препаратом Полиоксидоний® в сочетании с традиционной терапией отмечалось уже на 1–2-е сутки от начала лечения. Кольпоскопическая картина нормализовалась к 4–5-му дню лечения. Отмечено сокращение суммарной частоты патологических типов биоценоза влагалища, что способствовало восстановлению колонизационной резистентности.

Отмечена выраженная положительная иммунологическая динамика у пациенток данной группы. Анализ показателей иммунного статуса пациенток выявил, что после проведенной терапии в клеточном звене отмечены увеличение содержания лимфоцитов, выраженная положительная иммунологическая динамика. Анализ показателей иммунного статуса пациенток выявил, что после проведенной терапии в клеточном звене отмечено увеличение содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD3+ ($70,1 \pm 1,9\%$ при норме 67–76%) с нормализацией их субпопуляционного состава. Увеличение содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD4+ (до $34,4 \pm 2,1\%$ при норме 38–46%), сопровождается одновременным снижением лимфоцитов, обладающих супрессорно-цитотоксическими эффектами, в результате чего происходит статистически достоверное увеличение иммунорегуляторного индекса. Позитивные сдвиги, наблюдающиеся в количественном отношении Т-лимфоцитов, происходят под действием препарата Полиоксидоний® в плане их функциональной активности. Так, статистически достоверно увеличение количества лимфоцитов, несущих CD25+ ($12,1 \pm 1,5\%$ при норме 10–17%), что верифицирует способность препарата Полиоксидоний® стимулировать как раннюю, так и позднюю активационную способность лимфоцитов.

В гуморальном звене иммунной системы также выявлены статистически значимые сдвиги. При этом нормализация содержания CD20-лимфоцитов ($8,3 \pm 2,4\%$ при норме менее 10%) сопровождается увеличением синтеза IgA и нормализацией уровня IgG. После проведения курса лечения препаратом Полиоксидоний® в качестве монотерапии (3-я группа) значительное улучшение самочувствия отметили 88,6% пациенток. Субъективное улучшение (уменьшение зуда, жжения в области наружных половых органов, отечности, снижение количества выделений) пациентки этой группы отмечали уже на 1–2-е сутки от начала лечения. У 11,4% пациенток монотерапия оказалась недостаточно эффективной, больные продолжили курс лечения с использованием лекарственных препаратов по стандартным методикам. Кольпоскопическая картина нормализовалась у 94,3% пациенток группы монотерапии; у 88% отмечалось восстановление микробиоценоза влагалища, что способствовало восстановлению колонизационной резистентности [17, 18].

Заключение

На основании представленных данных можно говорить о высокой эффективности иммунотропной терапии препаратом Полиоксидоний® в гинекологической практике при лечении заболеваний, сопровождающихся длительной персистенцией инфекционного агента, дисбиотическими процессами, такими как БВ, неспецифический кольпит, ВЗОМТ, плохо поддающихся лечению стандартными методами терапии. При применении препарата Полиоксидоний® в виде вагинальных свечей в лечении неспецифических вагинитов и цервицитов отмечалось более быстрое купирование клинических проявлений местной воспалительной реакции влагалища, уменьшалась интоксикация, улучшалось общее состояние больных. Полиоксидоний® снижает микробную обсемененность и нормализует состав микробиоценоза влагалища в более ранние сроки, способствует восстановлению колониза-

ционной резистентности без дополнительного применения препаратов зубиотического ряда, что позволяет оптимизировать традиционную антимикробную терапию.

Полиоксидоний® обладает способностью оказывать усиливающий эффект на действие основных этиотропных средств базисной терапии. Антимикробные химиотерапевтические препараты, убивая или подавляя функциональную активность возбудителя, делают их более чувствительными к действию защитных сил организма – фагоцитоза, NK-клеток и Т-лимфоцитов. Одновременное применение Полиоксидония и антимикробного препарата наносит по возбудителю двойной удар, в результате чего и достигается хороший клинический эффект.

Включение иммуномодулятора в комплексную терапию является экономически оправданным, так как позволяет уменьшить применение антибактериальных, противогрибковых и противовоспалительных препаратов, сократить сроки пребывания пациентов в стационаре, а также снизить вероятность рецидивов, обострений и осложнений. Полиоксидоний® – иммуномодулятор, сочетающий в себе высокую клинико-иммунологическую эффективность и безопасность.

Литература/References

1. Савченко Т.Н., Хашукоева А.З., Ильина И.Ю. и др. Воспалительные заболевания органов малого таза: влияние на репродуктивное состояние женщин, перспективы лечения. *Лечащий врач*. 2014; 12: 40–8. / Savchenko T.N., Khashukoeva A.Z., Il'ina I.Iu. i dr. Vospalitel'nye zabolovaniia organov malogo taza: vliianie na reproduktivnoe sostoianie zhenshchin, perspektivy lecheniia. *Lechashchii vrach*. 2014; 12: 40–8. [in Russian]
2. Machado JR, Silva MV, Cavellani CL et al. Mucosal Immunity in the Female Genital Tract, HIV/AIDS. *Biomed Res Int* 2014.
3. Mestecky J, Fultz PN. Mucosal immune system of the human genital tract. *J Infect Dis* 1999; 179 (3): S470–S474.
4. Pudney J, Quayle AJ, Anderson DJ. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone. *Biol Reprod* 2005; 73 (6): 1253–63.
5. Fahey JV, Schaefer TM, Channon JY, Wira CR. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract. *Human Reprod* 2005; 20 (6): 1439–46.
6. Макаров О.В., Алешкин В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Makarov O.V., Aleshkin V.A., Savchenko T.N. Infektsii v akusherstve i ginekologii. 2-e izd. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]
7. Wira CR, Fahey JV, Sentman CL et al. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev* 2005; 206 (1): 306–35.
8. Sharma H, Tal R, Clark NA, James HS. Microbiota and Pelvic Inflammatory Disease. *Semin Reprod Med* 2014; 32 (1): 43–9.
9. Martin R, Soberon N, Vazquez F, Suarez JE. Vaginal microbiota: composition, protective role, associated pathologies, and therapeutic perspectives. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (3): 160–7.
10. Ross J, Judlin P, Jensen J. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. 2012.
11. Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (6): 68–73. / Tsar'kova M.A. Primenenie immunomodulatorov v kompleksnoi terapii vospalitel'nykh zabolovaniia organov malogo taza. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (6): 68–73. [in Russian]
12. Неймарк А.И., Шарапов В.В., Раздорская М.В. и др. Местные иммуномодуляторы в терапии сочетанных воспалительных заболеваний гениталий и нижних мочевых путей, осложненных синдромом хронической тазовой боли. *Лечащий врач*. 2011; 11. / Neimark A.I., Sharapov V.V., Razdorskaiia M.V. i dr. Mestnye immunomodulatory v terapii sochetannykh vospalitel'nykh zabolovaniia genitalii i nizhnikh mochevykh putei, oslozhnennykh sindromom khronicheskoi tazovoi boli. *Lechashchii vrach*. 2011; 11. [in Russian]
13. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Применение нового отечественного иммуномодулятора полиоксидония в лечении урогенитальных инфекций. *Лечащий врач*. 2000; 2. / Petrov R.V., Khaitev R.M., Nekrasov A.V. i dr. Primenenie novogo otechestvennogo immunomodulirovannogo polioksidoniia v lechenii urogenital'nykh infektsii. *Lechashchii vrach*. 2000; 2. [in Russian]
14. Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (6): 21–5. / Smirnova L.E. Primenenie immunomodulirovushchei terapii v kompleksnom lechenii khronicheskikh vospalitel'nykh zabolovaniia vnutrennikh polovykh organov. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (6): 21–5. [in Russian]
15. Хашукоева А.З., Торчинов А.М., Смирнова Л.Е. и др. Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. Полиоксидоний в лечении гинекологических заболеваний. СПб., 2004; с. 6–12. / Khashukoeva A.Z., Torchinov A.M., Smirnova L.E. i dr. Sovremennye podkhody k lecheniiu khronicheskikh vospalitel'nykh zabolovaniia vnutrennikh polovykh organov. Polioksidonii v lechenii ginekologicheskikh zabolovaniia. SPb., 2004; s. 6–12. [in Russian]
16. Коджаева М.Х., Подзолкова Н.М., Кулаков А.В. и др. Полиоксидоний в комплексной терапии рецидивирующих инфекций урогенитального тракта у женщин. *Terra Medica Nova*. 2004; 4. / Kodzhaeva M.Kh., Podzolkova N.M., Kulakov A.V. i dr. Polioksidonii v kompleksnoi terapii retsidiviruiushchikh infektsii urogenital'nogo trakta u zhenshchin. *Terra Medica Nova*. 2004; 4. [in Russian]
17. Золотов И.С., Остроменский В.В. Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов. *Гинекология*. 2011; 13 (3): 55–9. / Zolotov I.S., Ostromenskii V.V. Terapiia vospalitel'nykh zabolovaniia zhenskikh polovykh organov: vozmozhnosti immunomodulatorov. *Gynecology*. 2011; 13 (3): 55–9. [in Russian]
18. Сизьякина Л.П., Руденко И.Е., Кузина Т.Н. Клинико-иммунологические особенности течения неспецифических кольпитов и цервицитов и эффективность иммунокорригирующей терапии. Полиоксидоний в лечении гинекологических заболеваний. СПб., 2004; с. 17–9. / Siziakina L.P., Rudenko I.E., Kuzina T.N. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techeniia nespetsificheskikh kol'pitol' i tservitsitol' i effektivnost' immunokorrigiruiushchei terapii. Polioksidonii v lechenii ginekologicheskikh zabolovaniia. SPb., 2004; s. 17–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шульженко Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии; ФГБУ МГМСУ А.И.Евдокимова. E-mail: shulzhenko_ae@mail.got

Щубелко Розалия Васильевна – врач ПАО Клиника К+31

Зуйкова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии