Роль иммунокорригирующего влияния Галавита в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза

Акад. РАМН, д.м.н., проф. В.Н. СЕРОВ, д.м.н. М.В. ЦАРЕГОРОДЦЕВА, врач А.В. КОРОЛЕВА

Role of the immunomodulatory effect of Galavit in the treatment of patients with chronic small pelvic inflammatory diseases of chlamydial genesis

V.N. SEROV, M.V. TSAREGORODTSEVA, A.V. KOROLEVA

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (дир. — акад. РАМН, проф. Г.Т. Сухих), Москва

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания органов малого таза хламидийного генеза, женщины репродуктивного возраста, провоспалительные цитокины, клеточный иммунитет, Галавит.

Key words: chronic small pelvic inflammatory diseases of chlamydial genesis, reproductive-age women, proinflammatory cytokines, cellular immunity, Galavit.

Более 90 млн новых случаев инфицирования хламидийной инфекцией ежегодно в мире, по данным ВОЗ, определяют медицинскую и социальную значимость данной инфекции в репродуктивном здоровье женщин [5].

Проблема хламидийной инфекции в современной гинекологии связана с необходимостью комплексной лабораторной диагностики (клинический вариант, стадия, длительность заболевания), поскольку неадекватность этиопатогенетической терапии нередко формирует деформацию состояния иммунной системы макроорганизма при инфицировании *Chlamydia trachomatis* [2, 3, 10].

По данным литературы [1, 14], иммунный ответ при хламидийной инфекции носит преимущественно Т1-хелперный характер. Продуктами активации данного звена являются: интерлейкин-1(IL-1), вырабатываемый активированными макрофагами, истинный Т-клеточный индуктор и фактор некроза опухолей-альфа (TNF-α). IL-1 и TNF-α стимулируют рост диплоидных фибробластов, приводя к повышению продукции глюкозоаминогликанов, коллагена и способствуя фиброзу.

Как известно из данных литературы [4—6], наряду с активацией Т1-хелперного звена идет выработка большого количества провоспалительных цитокинов в макрофагах (IFN-γ, IL-1 и TNF-α), но выбрасываемые при этом свободные радикалы не повреждают устойчивую стенку хламидийной клетки. Вместо бактерицидного действия, активные формы кислорода приводят к активации перекисного окисления липидов и повреждению двойного фосфолипидного слоя мембран клеток активированными макрофагами, усилению экспрессии антигенов клеточных мембран. Стимуляция выработки провоспалительных интерлейкинов, индукция свободных радикалов формируют порочные круги хламидийного инфицирования и развитие морфологически аберрантных форм при осложненном течении заболевания [1, 3, 15].

У персистирующих микроорганизмов изменена не только морфология, но также и экспрессия ключевых хламидийных антигенов. У аберрантных форм отмечается уменьшение синтеза белка клеточной стенки массой 60 кДа и липополисахарида (ЛПС). На этом фоне идет беспрерывный синтез белка теплового шока — hsp 60 (heat shock protein 60 kDa). Данный белок запускает вторичный иммунный ответ, что является важным аспектом в иммунопатогенезе персистирующей хламидийной инфекции и поддержании постоянной воспалительной реакции. Белок теплового шока ведет к антигенной перегрузке организма, запуску вторичного гуморального ответа, также к активации реакции гиперчувствительности замедленного типа. Влияние порочных кругов выработки провоспалительных цитокинов усиливает стимуляцию аутоиммунных процессов [8, 9, 16]. Учитывая описанные иммунопатологические процессы при хламидийном инфицировании и лидирующее положение хламидиоза среди инфекций репродуктивной системы, в настоящее время [6, 16, 17] актуальны дальнейшие исследования иммунокорригирующих аспектов терапии данного заболевания.

Цель данного исследования — оценка иммунокорригирующей эффективности Галавита в терапии урогенительного хламидиоза у женщин репродуктивного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ХВЗОТ).

Материал и методы

Для ее реализации обследованы 237 женщин репродуктивного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийной этиологии. Большинство пациенток были в возрасте до 30 лет (88,1%).

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: leeart@mail.ru

Диагностика проводилась методами идентификации ИППП: с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) (*Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Neisseria gonorrhoeae*), иммуноферментного анализа (ИФА) сыворотки крови на содержание специфических антихламидийных, антитрихомонадных антител (ELISA Bio-Rad, USA). Оценка видового и количественного состава условно-патогенных ассоциантов вагинального содержимого: облигатных и факультативных анаэробов, микроаэрофилов, грибов и трихомонад осуществлялась культуральным методом.

Исследование общей популяции Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов с моноклональными антителами CD3, CD4, CD5, CD8, CD14, CD16, CD19 проводилось методом проточной цитофлюорометрии. Определение содержания IgA, IgM, IgG, IgE, интерферона (IFN-α, -γ), интерлейкинов (IL-1, -4, -6, -10)б фактора некроза опухолей-альфа (TNF-α) в сыворотке крови проводилось методом ИФА (ЗАО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

У обследуемых женщин проводились гормональные исследования сывороточного содержания ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, ингибина В, прогестерона, тестостерона, кортизола. Статистическую обработку данных проводили с применением критерия Стьюдента—Фишера.

Результаты исследования

Проведено обследование 237 пациенток репродуктивного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза длительностью более 1-го года. Для верификации диагноза использованы диагностические критерии: минимальные, дополнительные, достоверные, предложенные Национальным центром по контролю и предупреждению заболеваний CDC (США, 2006). Анализ клинических жалоб показал превалирование у 97 (40,9%) пациенток синдрома тазовых и суставных болей, у 54 (22,8%) дизурических расстройств и у 78 (32,9%) нарушений менструальной функции. Доминировали такие формы НМФ, как опсоменорея (37), спаниоменорея (19) гипоменструальный синдром (22).

Путем исследования ПЦР-методом влагалищного содержимого хламидиоз диагностирован лишь у 56 (28,3%) пациенток; у 181 (72,7%) выявлен диагностически значимый позитивный серостатус — антитела к *Chlamydia trachomatis*.

Клинический интерес представляли данные, полученные при обследовании 119 (59,2%) больных с микстинфицированием *Ch. trachomatis* и *Tr. vaginalis*. При выявлении трихомониаза информативность ПЦР-метода значительно снижалась — до 20%, при хламидийной серодиагностике — до 49%. Однако при медикаментозной эрадикации* *Tr. vaginalis* нами отмечено повышение специфических IgG и IgM к *Ch. trachomatis* более чем на 35% от исходного уровня.

В настоящее время первым этапом терапии пациенток с урогенитальным хламидиозом является прежде всего адекватная антибактериальная терапия, направленная на эрадикацию инфекта. В обследуемых клинических группах женщинам проводили этиотропную антибактериальную терапию, исходя из результатов идентификации ассоциаций микроорганизмов-возбудителей, орнидазолом, солкотриховаком, фторхинолонами, азалидами. В стандартные комплексные схемы были включены нестероидные противовоспалительные препараты (месулид, нимесулид), ферментные препараты (вобэнзим и др.), эубиотики, физиотерапевтические методы. В качестве этиотропного антибактериального препарата использовался таваник (левофлоксацин, «Aventis») в течение 20 дней по 500 мг в сутки. Длительность лечения определялась осложненным течением урогенитального хламидиоза у обследуемых пациенток и необходимостью внутриклеточного накопления препарата в течение 5—6 циклов развития инфекционного агента. Установление эрадикации инфекта проводилось через 6 нед после проводимой терапии диагностически значимым методом. Клиническое улучшение коррелировало со снижением уровня антихламидийных антител. Контроль излеченности у серопозитивных пациенток проводился по снижению уровня специфических антихламидийных антител на 25% и более в течение 5—6 нед. Эффективность антибактериальной терапии левофлоксацином составила 89,3%.

При оценке исходного иммунного статуса у 169 (80,29%) пациенток (1-я группа) выявлено достоверное снижение содержания IFN-α, повышение уровня TNF-α, IFN-γ, IL-1 в сыворотке крови обследуемых ($p<0,05$). Эти изменения обусловили применение в терапии, наряду с антибактериальной терапией, Галавита (аминодигидрофталазиндион натрия) в течение 5 дней по 100 мг внутримышечно 1 раз в день, затем по 100 мг через каждые 72 ч. Курс лечения — 20 инъекций. 2-ю группу (группу сравнения) составили 68 пациенток с урогенитальным хламидиозом, которым проводилась только антибактериальная терапия.

До лечения и через 1,5 мес после окончания курса лечения на фоне клинического улучшения и контроля эрадикации возбудителя проведен мониторинг сывороточного содержания исследуемых провоспалительных цитокинов в обследуемых группах (табл. 1). У пациенток 1-й группы установлено достоверное снижение содержания цитокинов IL-1, TNF-α, IFN-γ, IL-6. Во 2-й группе пациенток уровни IL-1 и TNF-α достоверно не изменились, имели только тенденцию к снижению. Содержание IFN-γ увеличилось ($p<0,05$).

Исследование изменений показателей клеточного иммунитета после проведенной комплексной противовоспалительной терапии установило повышение общего числа Т-лимфоцитов (CD3) у пациенток 1-й группы ($p<0,05$). Во 2-й группе этот показатель не изменился. Процентное содержание Т-хелперов-индукторов (CD4) имело тенденцию к повышению в обследованных группах по сравнению с данным показателем до проведенной терапии. В то же время количество Т-супрессоров (CD8) достоверно снизилось в 1-й группе ($p<0,05$) и не изменилось во 2-й группе. Незначительно снизился в процессе лечения уровень натуральных киллеров (CD16) в 1-й группе.

Результаты проведенного исследования показали, что после проведения комплексной антибактериальной терапии с применением Галавита у 119 (70,4%) пациенток 1-й группы установлено снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF-α, IFN-γ ($p<0,05$).

Изучение показателей овариальной функции — сывороточного содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), предовуляторного подъема уровня эстрадиола (E_2), ингибина В (ИВ) — у пациенток обследованных групп (с выраженными аутоиммунными процессами) до

* От англ. eradication — уничтожение, искоренение.

***Таблица 1*. Динамика некоторых иммунологических показателей у пациенток обследованных групп**

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	6,1±0,61	7,2±1,8	5,7±1,5	7,1±0,3
IgA, г/л	3,35±0,2	2,9±0,43	3,53±0,29	3,22±0,25
IgM, г/л	1,9±0,26	1,5±0,37	1,4±0,29	1,6±0,426
IgG, г/л	19,4±0,5	5,1±0,7*	13,2±0,34	17,9±0,5*
IL-1, пг/мл	800,4±3,1	270,8±4,1**	768,82±3,1	711,8±4,1
TNF-α, пг/мл	496,9±4,7	150±4,9*	596,88±4,9	525,0±4,3
IFN-α, пг/мл	464±175	420±195	511±218	494±7,5
IFN-γ, пг/мл	122,37±4,9	105,2±3,1*	60,49±4,8	91±3,1*
IL-4, пг/мл	233±48	209±28	133±79	183±33
IL-6, пг/мл	667,5±21,2	190,0±15,7**	390,0±25,7	240,0±18,9*
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
CD16, %	12,24±2,2	10,94±0,9	11,19±1,2	12,94±1,2
CD19, %	10,3±1,62	10,24±2,2	9,24±2,07	9,98±1,9

Примечание. Различие показателей в группах до проведения терапии и после него достоверно: * — $p<0,05$; ** — $p<0,005$.

***Таблица 2*. Основные показатели овариальной функции у пациенток обследованных групп**

Группа	ФСГ, мкМЕ/мл	E_2, пг/л	ИВ, пг/мл	Объем яичника, $см^3$	IL-1+TNF-α/E_2, усл. ед.
1-я					
до лечения	11,4±0,4	85,7±2,4	96,8±2,3	7,9±1,1	19,2±3,3
после лечения	10,3±0,4	190,7±2,4*	128,11±1,79*	7,3±0,3	9,5±0,1*
2-я					
до лечения	9,84±0,9	90,7±3,7	102,1±1,7	8,8±0,7	7,8±0,1
после лечения	11,1±0,3	114,1±1,7*	220,1±2,3*	8,1±0,2	6,1±0,3*

Примечание. Различие показателей в группах до проведения терапии и после него достоверно: * — $p<0,05$.

лечения выявило сопоставимость их значений в 1-й и во 2-й группах (табл. 2). Через 4—6 нед после проведения комплексной противовоспалительной терапии с применением Галавита у пациенток было отмечено повышенное содержание E_2, ИВ как в 1-й, так и во 2-й группах.

Поскольку наиболее стабильными показателями интенсивности аутоиммунного процесса были значения провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1, мы решили предложить оценивать степень риска развития воспалительного поражения яичников по соотношению IL-1+ +TNF-α/E_2 (см. табл. 2). Путем эмпирических наблюдений, проведенных у женщин с разной длительностью заболевания, было выявлено, что степень риска заболевания яичников коррелирует с возрастанием указанного соотношения (коэффициента). Для женщин с низким риском развития воспалительного поражения яичников его величина не превышала 10. У женщин со средней степенью риска коэффициент IL-1+TNF-α/E_2 составлял более 15—20.

Обсуждение

Таким образом, до настоящего времени проблема иммунокорригирующей терапии урогенитального хламидиоза у пациенток репродуктивного возраста является сложной и неоднозначной для клиницистов.

Поскольку исследования показали гиперпродукцию эндогенных провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α, IFN-γ) при урогенитальном хламидиозе, перспективной является цитокинмодулирующая терапия, направленная на снижение концентрации цитокинов и ликвидацию чрезмерных проявлений воспалительной реакции и острофазового ответа [10, 12, 16].

Комплексная противовоспалительная терапия с применением антибактериальных препаратов, нестероидных и малых доз стероидных противовоспалительных препаратов [8], комплексное воздействие физических факторов позволяют уже в течение многих лет повысить эффективность лечения ХВЗОТ. Однако современная клиническая практика предусматривает прежде всего контроль за эрадикацией возбудителей и излечение клинических проявлений ХВЗОТ. Кроме того, сложно в клинической практике избирательно воздействовать на патогенетически значимые иммуномаркеры при поражении функциональной ткани яичников при хронических рецидивирующих оофоритах [7, 11, 13].

В настоящих исследованиях в группе пациенток с урогенитальным хламидиозом в комплексную противовоспалительную терапию был включен иммуномодулятор Галавит (аминодигидрофталазиндион натрия, регистрационный номер PN000088/02). Данный препарат вводился внутримышечно по 100 мг в течение 5 дней ежедневно, затем 100 мг каждые 72 ч (всего 20 инъекций). Контрольные обследования проводились через 1,5 мес после окончания терапии. У 119 (70,4%) пациенток 1-й группы установлено снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-1,TNF-α, IL-6, IFN-γ ($p<0,05$). В 1-й группе изменения клеточного иммунитета были достоверны в субпопуляциях CD3, CD8 ($p<0,05$). Установлена тенденция к увеличению содержания иммунокомпетентных клеток CD4 у

пациенток обеих групп. Также у пациенток той и другой группы отмечено повышение уровня эстрадиола, ингибина В при тенденции к снижению содержания ФСГ.

Вероятно, данные эффекты применения Галавита связаны с его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов, ингибируя избыточный синтез TNF-α, IL-1 и других провоспалительных цитокинов, определяющих степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к снижению уровня аутоагрессии.

Стабилизация данных иммунологических показателей определяла клинический эффект у 119 (74,9%) пациенток: снижение интенсивности тазовых болей, дизурических расстройств, восстановление овулярного менструального цикла.

Установлено, что повышение величины предложенного коэффициента IL-1+TNF-α/E_2 может свидетельствовать о возрастании риска развития воспалительного процесса в яичниках.

Повышенные, резистентные к комплексной противовоспалительной терапии уровни цитокинов обследованных пациенток являются патогенетическим обоснованием для применения цитокинмодулирующей терапии иммуномодулирующим и противовоспалительным препаратом Галавит у женщин с ХВЗОТ хламидийной этиологии.

Выводы

1. У пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза после проведения комплексной терапии с применением галавита установлено достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов.

2. Применение Галавита в комплексной терапии у больных с хроническим урогенитальным хламидиозом приводило к положительным сдвигам показателей клеточного иммунитета: повышению общего числа Т-лимфоцитов, тенденции к повышению количества Т-хелперов, снижению количества Т-супрессоров.

3. Положительная динамика цитокинового статуса и показателей клеточного иммунитета является патогенетическим обоснованием для применения иммуномодулятора Галавита в комплексной терапии у женщин с ХВЗОТ хламидийной этиологии.

4. После включения в схему противовоспалительной терапии иммуномодулятора и противовоспалительного препарата Галавит наблюдался клинический эффект у 199 (74,9%) пациенток, который проявился в снижении интенсивности тазовых болей, исчезновении дизурических расстройств и в восстановлении менструального цикла.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Глазкова Л.К., Акилов О.Е.* Практические аспекты персистирующей хламидийной инфекции. ИППП 1999;4:29—34.
2. *Завирохин В.А.* К вопросу о классификации и диагностических критериях болезни Рейтера. Вестн дерматол венерол 1997;1:48—54.
3. *Коэн К.Р., Бранем Р.К.* Патогенез воспалительных заболеваний органов малого таза хламидийной этиологии. ИППП 1999;6:4—7.
4. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М: Триада-Х 2003;439.
5. *Кротов С.А., Кротова В.А.* Хламидиозы: эпидемиология, характеристика возбудителя, методы лабораторной диагностики, лечение генитального хламидиоза: реферативное сообщение. Кольцово 1997;63.
6. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Адамян Л.В.* Руководство по охране репродуктивного здоровья. М: Триада 2004;568.
7. *Назаренко Т.А., Волков Н.И.* Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия. Журн Рос общ акуш гин 2005;1:36—39.
8. *Серов В.Н.* Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа. В сб.: Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщин. Ростов 2005;35—38.
9. *Симбирцев А.С.* Справочник по иммунотерапии 2002;88—100.
10. *Сидоренко С.В.* Антибактериальная терапия инфекций, вызванных Chlamydia trachomatis. Антибиотики и химиотерапия 2001;2:3—9.
11. *Baum M., Butler P., Davies H. et al.* Autoimmune disease and molecular mimicry: a hypothesis. Trends Biochem Sci 1993;18:4:140—144.
12. *Beal A., Gerra F.* Multiple organ failure syndrome: Systemic inflammatory response and organ dysfunction. JAMA 1999;272: 226—260.
13. *Belvisi L., Bombelli F., Sironi L., Mpi N.* Organ-specific autoimmunity in patients with premature ovarian failure. J Endocrinol Invest 1993;14:11:889—892.
14. *Domeika M., Domeika K., Paavonen J. et al.* Humoral immune response to conserved epitopes of Chlamydia trachomatis and human 60 kDa heat-shock protein in women with pelvic inflammatory disease. J Infect Dis 1998;3:714—719.
15. *Taylor-Robinson D.* Evaluation and comparison of test to diagnose Chlamydia trachomatis genital infection. Hum Reprod 1997;2:113—120.
16. *Garza K.M., Tung K.S.* Frequency of molecular mimicry among T-cell peptides as the basis for autoimmune disease and autoantibody induction. J Immunol 1995;155:11:5444—5448.
17. *Heal C., Jones B., Veitch C. et al.* Screening for chlamydia in general practice. Aust Am Phys 2002;31:8:779—782.