

Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии больных острым воспалением придатков матки

А.Н.Стрижаков, А.И.Давыдов, Ж.А.Каграманова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В статье представлены результаты клинко-иммунологического обследования 45 больных острыми воспалительными заболеваниями придатков матки. Проведена оценка экспрессии цитокинов в сыворотке крови и биологических жидкостях этих больных. С позиций патогенеза воспаления обоснована иммунотерапия препаратом галавит. Показано, что на фоне иммуномодулирующей терапии происходит восстановление всех звеньев иммунитета.

Ключевые слова: острое воспаление придатков матки, экспрессия цитокинов, иммунотерапия, галавит

A pathogenetic justification of immune correcting therapy of patients with acute inflammation of uterine adnexa

A.N.Strizhakov, A.I.Davydov, Zh.A.Kagramanova

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

The article presents the results of a clinicoimmunological examination of 45 patients with acute inflammatory diseases of the uterine adnexa. An assessment of the cytokine expression in the blood serum and biological fluids of such patients has been made. Immune therapy with the drug galavit has been justified from the positions of the pathogenesis of inflammation. It has been shown that in the presence of immunomodulating therapy all links of the immunity are being recovered.

Key words: acute inflammation of uterine adnexa, cytokine expression, immune therapy, galavit

Неуклонный рост трансмиссивных инфекций, имеющих хроническое и нередко рецидивирующее течение, диктует необходимость разработки новых подходов к лечению больных острым воспалением придатков матки. Как правило, основным компонентом комплексной терапии таких больных являются антимикробные препараты. Вместе с тем антибактериальные средства зачастую не только не модулируют иммунную систему человека, но и, напротив, угнетают ее. В то же время хорошо известно, что в патогенезе воспаления немаловажная роль отводится нарушениям иммунного гомеостаза [1–4]. Более того, подавление деятельности микроорганизмов вирусной природы достигается только с помощью иммуномодулирующих средств.

Цель исследования: оценить иммунный статус и экспрессию цитокинов в сыворотке крови и биологических жидкостях больных острым воспалением придатков матки (ОВПМ) и с учетом полученных результатов обосновать целесообразность иммуномодулирующего лечения этих больных.

Для корреспонденции:

Стрижаков Александр Николаевич, академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес: 119995, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (095) 118-6188

Статья поступила 15.11.2004 г., принята к печати 07.02.2005 г.

Пациенты и методы

Проведено обследование 45 больных ОВПМ в возрасте от 17 до 38 лет. Контрольную группу составили 11 здоровых небеременных женщин.

Все пациентки с ОВПМ при первичном обращении предъявляли жалобы на боли в нижних отделах живота, продолжительность которых варьировала от одного дня до 3 мес, повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных значений, общую слабость, снижение работоспособности.

Выделения из половых путей женщин с ОВПМ носили различный характер – от сукровичных до слизисто-гнойных с неприятным аминовым запахом. Ранее стационарное лечение по поводу воспаления матки и ее придатков проведено 34 (75,5%) пациенткам. При влагалищном исследовании во всех наблюдениях пальпировали утолщенные болезненные придатки матки. При ультразвуковом сканировании объемных патологических образований матки, яичников и маточных труб не обнаружено.

В клиническом анализе крови только у 13 женщин выявлено повышение общего содержания лейкоцитов крови и СОЭ. Биохимический анализ крови и клинический анализ мочи не выявили отклонений от нормы.

Диагностику трансмиссивных и других инфекций осуществляли ПЦР, иммунофлюоресцентным и иммуноферментными методами. Для анализа иммунного статуса фено-

типирование лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюорометрии. Сывороточные иммуноглобулины IgG, IgA и IgM определяли методом радиальной иммунодиффузии. Оценку противовирусной активности эндогенных цитокинов (сывороточный интерферон, уровень продукции лейкоцитами ИФН- α при индукции вирусом болезни Ньюкасла и уровень продукции ИФН- γ , индуцированным фитогемагглютинином (ФГА) производили по методу С.С.Григорян (1991 г.). В качестве маркера активности интерферона- γ (ИФН- γ) определяли ИФН- γ -индуцибельный протеин (IP-10) в сыворотке крови.

Результаты исследования и их обсуждение

Диагностика трансмиссивных инфекций выявила следующую частоту возбудителей в различных комбинациях: *Chlamydia trachomatis* – 9%, *Candida albicans* – 23, *Ureaplasma urealiticum* – 15, *Human papillomavirus* – 5, *Hepres simplex virus* – 66, *Cytomegalia virus hominis* – 9, *Toxoplasma Gondii* – 3%. Бактериальный вагиноз обнаружен у 40% пациенток.

В острой фазе воспаления придатков матки у 18 (40,0%) больных обнаружено снижение активности клеточного звена иммунитета. У 10 (22,2%) женщин выявлено повышение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8+), ($2,63 \pm 0,53$) за счет снижения количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), в том числе и активированной фракции (CD8+DR+).

У 8 (17,7%) женщин иммунорегуляторный индекс был снижен ($1,43 \pm 0,16$) за счет снижения популяций Т-клеток (CD4 и CD8). Иммунорегуляторный индекс соответствовал физиологическим значениям ($1,87 \pm 0,04$) у 3 (6,7%) больных. У пациенток со сниженным количеством цитотоксических лимфоцитов (CD8+) наблюдались снижение уровня NK-клеток (CD16) ($6,35 \pm 2,4\%$) и угнетение фагоцитоза ($55,5 \pm 9,32$) (в норме – 10–17% NK-клеток и 70–80% клеток, способных образовывать фагосому). Повышение количества Т-лимфоцитов, несущих маркеры апоптоза, сопряженное со снижением абсолютных и относительных показателей зрелых В-лимфо-

цитов ($3,63 \pm 1,75\%$) при норме 8–12% отмечено у 11 (24,4%) обследованных.

Выявленное снижение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) и фагоцитарного индекса, а также общего количества и процентного соотношения цитотоксических клеток в острой фазе воспаления у всех обследуемых независимо от фазы менструального цикла указывало на ослабление противовирусного иммунитета и коррелировало с низким уровнем NK-клеток (CD16), характерным для вирусной инфекции. Нарушение соотношения иммунорегуляторного индекса отмечено за счет повышения Т-хелперов (CD4) и снижения цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и активированной их фракции (CD8+DR+).

Высокий уровень клеток, экспрессирующих рецептор к IL2 (CD25+), при нормальных показателях активированных Т-лимфоцитов (CD71 и HLADR+), свидетельствовал об активации и развитии иммунных реакций по Th-1 клеточному типу.

Нарушение функциональной активности клеточного звена иммунитета объясняется присутствием в организме пациенток персистирующей вирусной инфекции, что приводит к снижению количества Т-клеток-супрессоров и угнетению противовирусной активности организма. Снижение общего количества NK-клеток, а также количества фагоцитирующих клеток вызвано развитием вторичных бактериальных инфекций, в свою очередь низкий уровень молекул адгезии (CD54 и CD11b) послужил причиной нарушения местного иммунитета.

Отмечено снижение абсолютных и относительных показателей зрелых В-лимфоцитов (CD20), сопряженное с увеличением опосредованного апоптоза (CD95), у 50% пациенток, обследуемых в секреторную фазу менструального цикла. У здоровых женщин репродуктивного возраста количество NK-клеток значительно возрастает в строге эндометрия в секреторную фазу цикла, достигая максимальных величин в позднюю секреторную фазу, а в период менструации их число снижается в то время, как в железистых клетках эндометрия наступает пик апоптоза. Апоптоз железистых клеток, индуцируемый NK-клетками, может быть связан с началом

Препарат зарегистрирован МЗ РФ



ГАЛАВИТ®

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

Близок к гуморальному звену иммунитета, повышает уровень иммуноглобулинов класса G и его аффинитет.

Регулирует синтез антител.

Регулирует пролиферативную активность естественных киллеров (NK-клеток).

Стимулирует синтез α - и γ -интерферонов.

Регулирует пролиферативную функцию Т-лимфоцитов.

Повышает неспецифическую защиту.

Регулирует синтез цитокинов макрофагами (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и др.) и лимфоцитами (ИЛ-2).

Стимулирует бактерицидную активность нейтрофилов крови, усиливает фагоцитоз.

Регулирует репарацию тканей, уменьшает образование рубцов при заживлении.

+7(095) 786-87-54

www.galavit.ru

medicor@galavit.ru

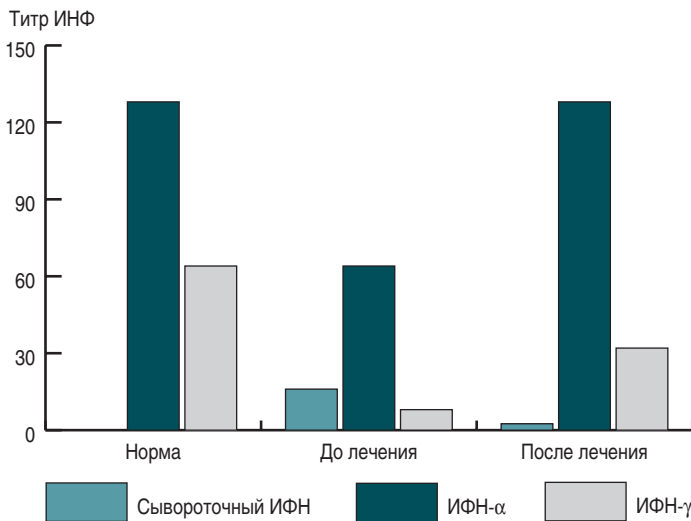


Рисунок. Средние показатели продукции цитокинов у больных ОВПМ до и после терапии галавитом.

менструации [5].

Выявлены высокие показатели циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), снижение бактерицидности нейтрофилов, а также фагоцитарного индекса микробных тел и абсолютного фагоцитарного показателя микробных тел, что потребовало усилить метаболизм нейтрофилов с помощью иммунокоррекции.

При исследовании цитокинов в эндометрии нами отмечено наличие IL-6, IL-8, IL-1-β, TNF-α, GCSF (колониестимулирующего фактора), причем уровень GCSF и IL-8 существенно не отличался от уровня этих цитокинов в сыворотке крови. Кроме того, отмечено присутствие GCSF, IL-6 и IL-8, IL1-β, TNF-α, ИФН-γ и IP-10, что также свидетельствовало о развитии воспалительного процесса.

Исследование цитокинового статуса в сыворотке крови и аспирате из полости матки показало, что уровни цитокинов GCSF, IL-6 и IL-8 в аспирате сопоставимы с уровнями в сыворотке крови. Полученные данные можно использовать для прогнозирования течения заболевания и степени развития воспалительного процесса. Показатели провоспалительных цитокинов отражали давность, степень распространения и выраженности воспалительного процесса.

Спонтанная выработка ФНО-α клетками в 2 раза превышала показатели цитокинов в сыворотке крови; спонтанный уровень IL-1, IL-6, IL-8 в 4–5 раз превышали сывороточные уровни, что может быть связано с активацией вирусной инфекции. Это сопровождалось увеличением титров IgG, подтверждающим наличие хронического воспалительного процесса.

При исследовании показателей гуморального иммунитета у 7 (15,5%) больных наблюдали значительное снижение уровня сывороточного IgA ($1,75 \pm 0,15$) по сравнению с нормой, что свидетельствовало о давности воспалительного процесса. Уровень сывороточного IgG у 7 (15,5%) больных был выше нормы ($17,85 \pm 3,28$ г/л), у 7 (15,5%) – в норме ($12,85 \pm 0,73$ г/л), у 3 (6,67%) – ниже нормы ($10,3 \pm 0,78$ г/л), что говорило об иммунодефиците.

У 9 (20,0%) больных диагностировано повышение уровня сывороточного IgM ($3,75 \pm 1,43$ г/л), что расценено как

следствие развития инфекционного процесса. У 4 (8,89%) пациенток IgM был в норме ($1,45 \pm 0,07$ г/л), у 3 (6,67%) – наблюдали снижение уровня сывороточного IgM ($1,13 \pm 0,08$ г/л), что также указывало на иммунодефицит.

Снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов отражает состояние иммунодефицита. У определенной группы больных наблюдали как снижение количества одного из иммуноглобулинов, так и повышение другого. Поэтому судить о глубине нарушений иммунной системы по количественному показателю иммуноглобулинов крайне сложно.

При исследовании цитокинового статуса у 43 (95,5%) больных ОВПМ отмечено стойкое снижение продукции клетками крови α- и γ-интерферонов (почти в два раза), а у 22 (48,9%) – повышение содержания ИФН в сыворотке крови (в норме – ИФН не определяется в сыворотке крови).

Иммунокоррекцию проводили препаратом галавит (активное вещество – производное фталгидразида), обладающим противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствами (активация иммунокомпетентных клеток, ингибирование провоспалительных цитокинов крови). Галавит получали 29 пациенток с ОВПМ по схеме: 100 мг внутримышечно в течение 10–15 суток. Оставшиеся 19 больных ОВПМ составили группу сравнения.

После терапии галавитом у 22 (75,8%) больных уровень лейкоцитарного α-ИФН достиг нижней границы нормы, а показатель γ-ИФН стабилизировался на 65%. На фоне комплексной иммунотерапии уровень α-ИФН нормализовался до нормальных значений у 21 женщины, на 75% – у 3, на 50 – у 3, на 30% – у 2 (см. рисунок).

Всем пациенткам проведена комплексная терапия, включающая антимикробные (цефалоспорины, фторхинолоны, антибиотики имидазольного ряда, полиеновые антибиотики) и нестероидные противовоспалительные средства.

Через месяц после терапии галавитом общее количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) у 9 (31,3%) пациенток восстановилось до физиологических значений по сравнению с группой контроля (здоровые женщины). При этом отмечены активация нейтрофилов, усиление фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа микробных тел, а также уровня активированных Т-лимфоцитов. Восстановление абсолютных и относительных показателей зрелых В-лимфоцитов обнаружено у 11 (37,9%) женщин. Дисбаланс иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8+) нормализовался в 14 (48,3%) наблюдениях.

Выявлено преобладание уровней противовоспалительных цитокинов крови (IL4, IL10), в то время как уровень продукции в сыворотке крови IL1, IL6 и ФНО-α несколько снизился, что также коррелировало со снижением титров IgG и исчезновением клинических проявлений воспалительного процесса. Уровень сывороточного IgM постепенно снижался – это тоже подтверждало наступление периода ремиссии и отсутствие острофазового воспаления у всех обследуемых основной группы.

Показатели иммунного статуса имели лишь тенденцию к положительной динамике у 16 пациенток, получавших общепринятую схему терапии без иммунотерапии. Однако не наблюдалось снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов (IgM), оставался без динамики абсолютный показатель фагоцитоза (фагоцитарный индекс микробных тел), а интер-

фероновый статус оставался на прежнем уровне у 10 женщин группы сравнения.

Как показали наши исследования, для больных ОВПМ характерны Th-1 тип иммунного ответа за счет увеличения относительного количества CD4 лимфоцитов и угнетение функций местного иммунитета за счет снижения экспрессии молекул адгезии. При исследовании цитокинового статуса патогномичными для больных ОВПМ являются цитокины воспаления: GCSF, IL-6, IL-8, уровни которых как в сыворотке крови, так и биологических жидкостях сопоставимы.

Таким образом, изучение всех звеньев иммунной системы позволяет определить степень противовоспалительной, противовирусной, антипролиферативной активности эндогенных цитокинов, процессы их взаимодействия с другими иммунокомпетентными клетками, а также прогнозировать течение и исход ОВПМ. В ходе исследования доказана высокая клиническая эффективность препарата галавит, обладающего противовоспалительным, иммуномодулирующим

действием, направленным на восстановление всех звеньев иммунитета. Иммунотерапия препаратом галавит при ОВПМ способствует снижению частоты рецидивов заболевания.

Литература

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы 1992.
2. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Колесникова Н.В. и др. Цитокины в патогенезе инфекций и иммунокоррекция. Аллергология и иммунология 2001; 3(2): 6.
3. Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Якубович Д.В. Клинико-иммунологическое обоснование терапии больных острым воспалением придатков матки. Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии 2004; 3(1): 26–9.
4. Хаитов В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология локального и системного воспаления. Аллергология и иммунология 2001; 5(2): 7.
5. Igarashi T., Konno R., Okamoto S., et al. Involvement of granule mediated apoptosis in the cyclic changes of normal human endometrium. Tohoku J Exp Med 2001; 193(1): 13–25.