

Иммуноterapia хронических воспалительных заболеваний органов репродуктивной сферы у женщин – обзор

Левицкая Дина Сагитовна, к.м.н., ведущий специалист по
клиническим исследованиям ФГБУ «НИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи»
Минздрава России.

ФГБУ «НИЦЭМ ИМ.Н.Ф.ГАМАЛЕИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



ХРОНИЧЕСКИЕ ВЗОМТ – ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ, ХРОНИЧЕСКИЙ АДНЕКСИТ, САЛЬПИНГИТ И Т.П. - ЯВЛЯЮТСЯ СЛЕДСТВИЕМ:

Воспалительных заболеваний, развивающиеся после оперативных вмешательств (миомэктомия, киста яичника, опухолевые заболевания, внематочная беременность).

Воспаление после неразвивающейся беременности. На 17 конгрессе FIGO в Куала-Лумпуре в 2006 году был поставлен знак равенства: Неразвивающаяся беременность = хронический эндометрит.

Воспалительные заболевания после абортов любого вида: медикаментозного, миниаборта, хирургического, позднего и т.п

Причиной перехода воспалений в хроническую форму может быть как неправильное или недостаточное выполнение врачебных рекомендаций, так и недостаточная реактивность иммунной системы пациентки.

УДК.618.2

ББК.57.16

П71

**ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА : КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ / [АВТ.-РАЗРАБ. В.Е. РАДЗИНСКИЙ
И ДР.]. — М.: РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА STATUSPRAESENS, 2016.
— 80 с.**

Утверждён Протоколом №4П-16 Президиума Правления Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) от 28 июня 2016 года, Москва.

Настоящий клинический протокол отражает консенсус экспертов по вопросам преграви-
дарной подготовки супружеских пар в различных клинических ситуациях, основанный на
изучении отечественной и мировой доказательной базы. Для оценки значимости конкрет-
ных рекомендаций использована рейтинговая система качества имеющихся доказательств
(А–D).

ЦИТАТА ИЗ ПРОТОКОЛА: ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ

Возникает после внутриматочных вмешательств, выкидышей, завершения неразвивающейся беременности, искусственных абортов (особенно проведенных по методике дилатации и кюретажа).

При постановке диагноза рекомендовано как можно более раннее начало этиотропной (антибактериальной) терапии ВЗОМТ с последующей гормональной реабилитацией репродуктивной системы.

Принципы лечения:

1. Антибактериальная терапия при выявлении патогенных микроорганизмов (хламидий, гонококков, трихомонад, *Mycoplasma genitalium*) обязательна.

При выявлении условно-патогенных микроорганизмов и наличии воспалительной реакции (аэробный вагинит) лечение назначают с учётом чувствительности возбудителей, выделенных из цервикального канала и влагалища, к выбранным препаратам, а также с обязательным последующим восстановлением эубиоза половых путей. Обязателен контроль излеченности — через 1 мес после окончания терапии. После лечения возможно планирование зачатия (при отсутствии патогенных микроорганизмов, подтверждённом одним из методов амплификации нуклеиновых кислот, и нормализации микробиоценоза влагалища).

2. Возможно применение иммуномодулирующей терапии с учётом иммунного статуса пациентки.

3. Гормональное лечение проводят для модулирования секреторной трансформации эндометрия (возможно назначение КОК либо циклической эстроген-гестагенной терапии).

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРЕДЛАГАЕМАЯ КАФЕДРОЙ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ РУДН



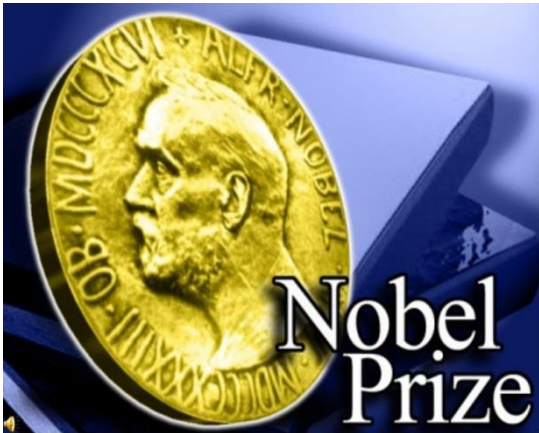
СОВРЕМЕННАЯ ТЕОРИЯ ИММУНИТЕТА. ДВА УРОВНЯ – ВРОЖДЕННЫЙ И АДАПТИВНЫЙ

Врожденный иммунитет – реагирование после первого контакта.

Адаптивный иммунитет - развитие с 7-ых суток до нескольких недель

Реализация врожденного иммунитета через Толл-подобные рецепторы.

- Недавнее открытие этих рецепторов врожденного иммунитета Брюсом Бойтлером и Мюлем Хоффманом, было удостоено Нобелевской премии по физиологии и медицине в 2011 г.



Распознать чужака!

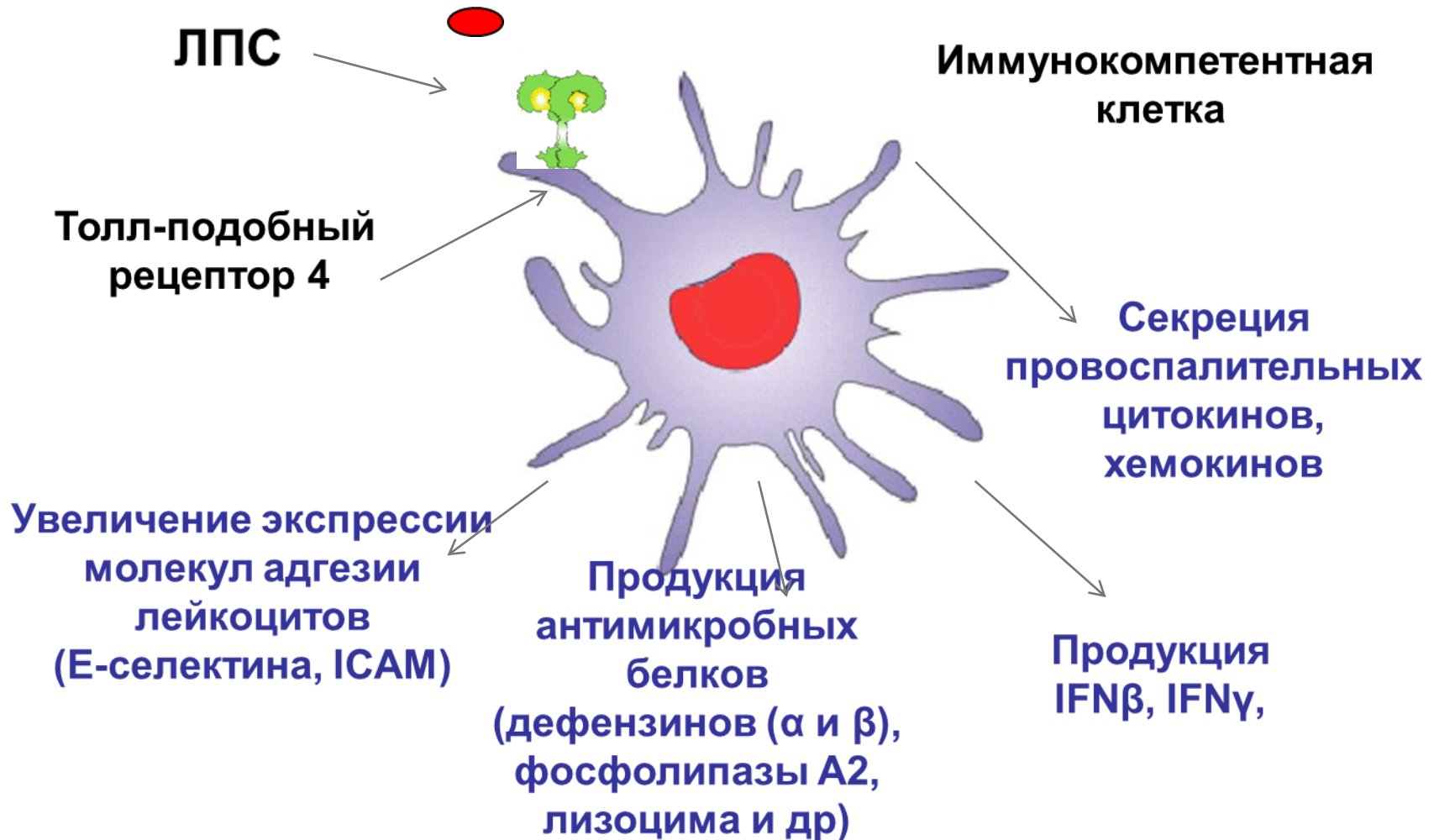


Толл-рецепторы
реагируют на любые
виды
микроорганизмов:
бактерии, вирусы,
грибы, микоплазмы и
т.п.

Активация:

- за счет распознавания неких общевидовых компонентов, таких как липополисахарид – общевидовой компонент всех типов грам-отрицательных бактерий,
- распознавания чужеродной ДНК – более характерно для вирусов,
- еще не выясненные механизмы активации.

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕАКЦИЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА НА ПРИМЕРЕ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА



АКТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Активация реакций врожденного иммунитета через Толл-рецепторы :

- Пирогенал (бактериальный липополисахарид) – реагирование на системном уровне,
- препараты, содержащие фрагменты бактерий – ИРС19, Имудон и проч. – на местном уровне

Заместительная терапия – введение различных *готовых* форм цитокинов, интерферонов, в основном содержащих интерферон альфа (все препараты с окончанием ...ферон), иммуноглобулинов.

Направленное стимулирование отдельных звеньев иммунитета (синтезированными препаратами):

- Полиоксидоний: стимулирование выработки цитокинов, Кагоцел– стимулирование выработки собственных интерферонов.

ИНТЕРФЕРОНЫ И ИХ РОЛЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ. ОТ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА ДО ТЕРАПИИ СЛОЖНЫХ ВИРУСНЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Интерферон — это белковая молекула, которая обеспечивает противовирусный иммунитет. При этом она обладает неспецифической активностью, то есть действуют не на возбудителя какого-то конкретного заболевания, а на все вирусные частицы в целом.

Препараты интерферона применяются даже в терапии онкологии: они подавляют опухолевый рост.

Интерфероны запускают сложный каскад реакций, приводящих к образованию специфических белков. В результате клетка перестает воспроизводить вирусные частицы, расщепляет их генетическую структуру, а поверхность этой клетки становится менее проницаемой для внутриклеточных паразитов.

ВАГИНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНОВ

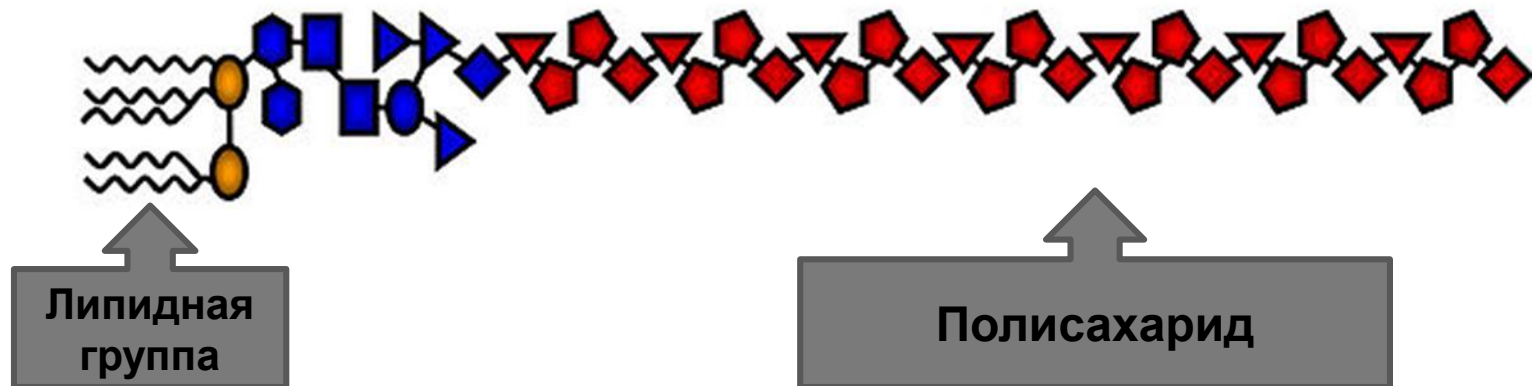
При вагинальном применении, благодаря большой концентрации препарата в очаге инфекции и его закреплении на клетках слизистых, достигается заметный местный противовирусный, антибактериальный и антипролиферативный эффект.

Включение в препарат других лекарственных средств (например, противогрибкового препарата) повышает эффективность данного лечебного средства.

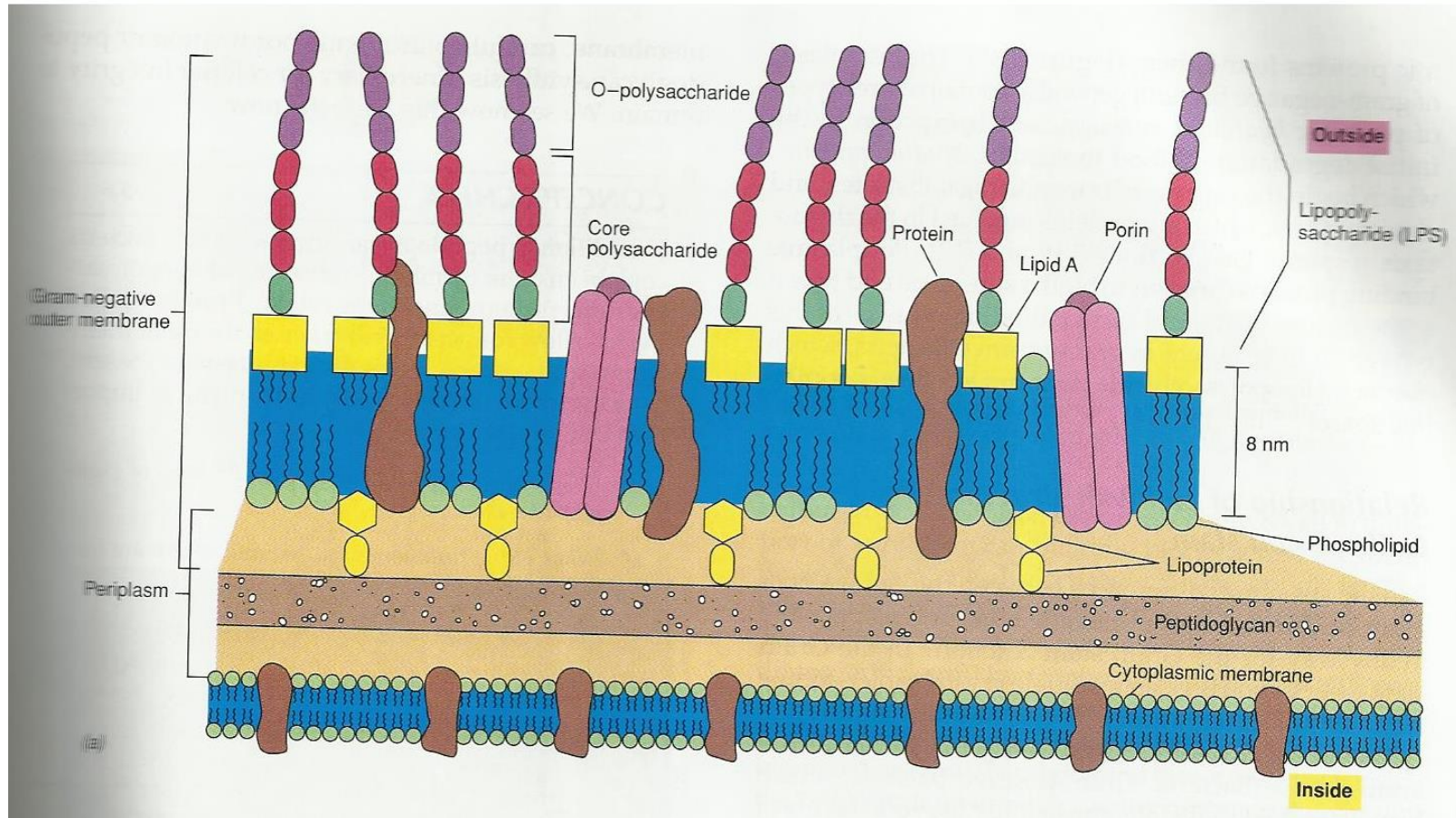
Однако, следует отметить, что применять эту группу препаратов следует для лечения острых процессов в активной стадии воспаления. Эффективность при длительных вялотекущих воспалительных процессах невелика, обязательно нужно вывести процесс в активную стадию.

ИНДУКЦИЯ СИСТЕМНЫХ РЕАКЦИЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА С ПОМОЩЬЮ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

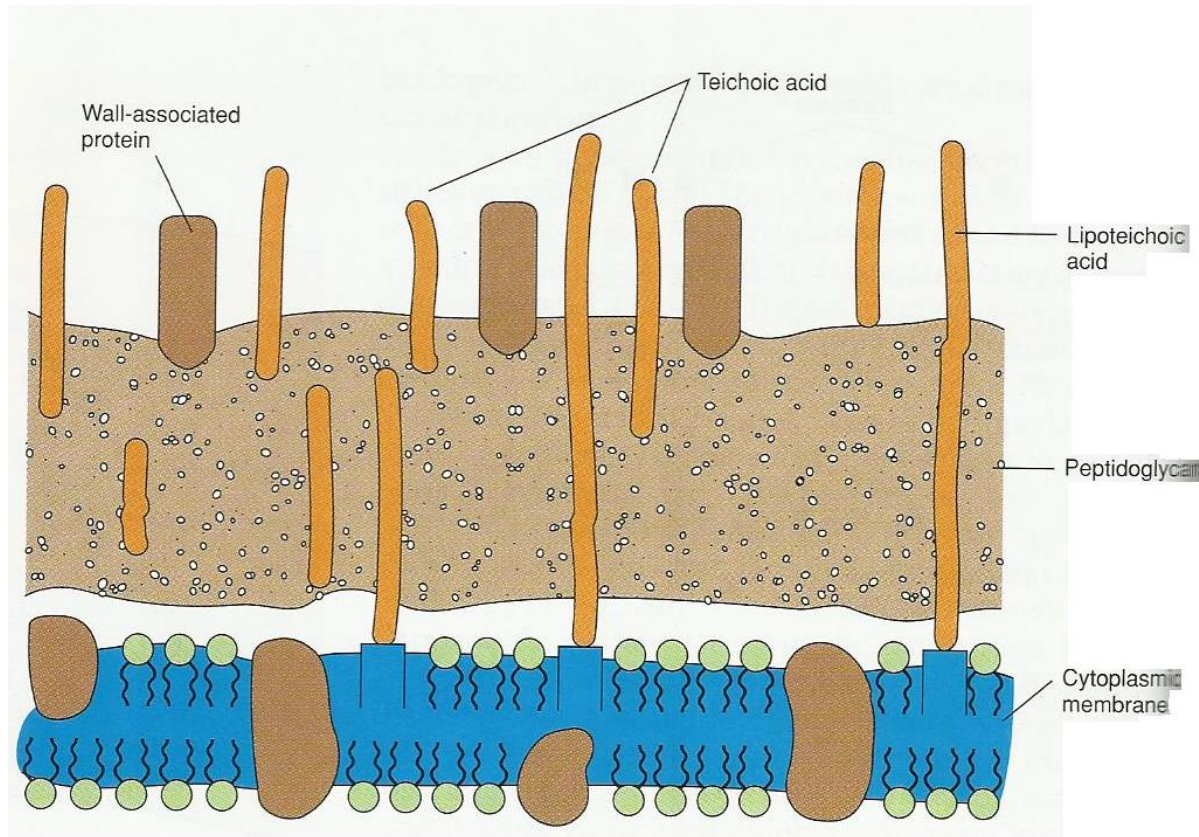
Пирогенал — препарат, содержащий липополисахарид *Salmonella typhi*, общеродовой компонент ВСЕХ грамотрицательных бактерий («чужак»).



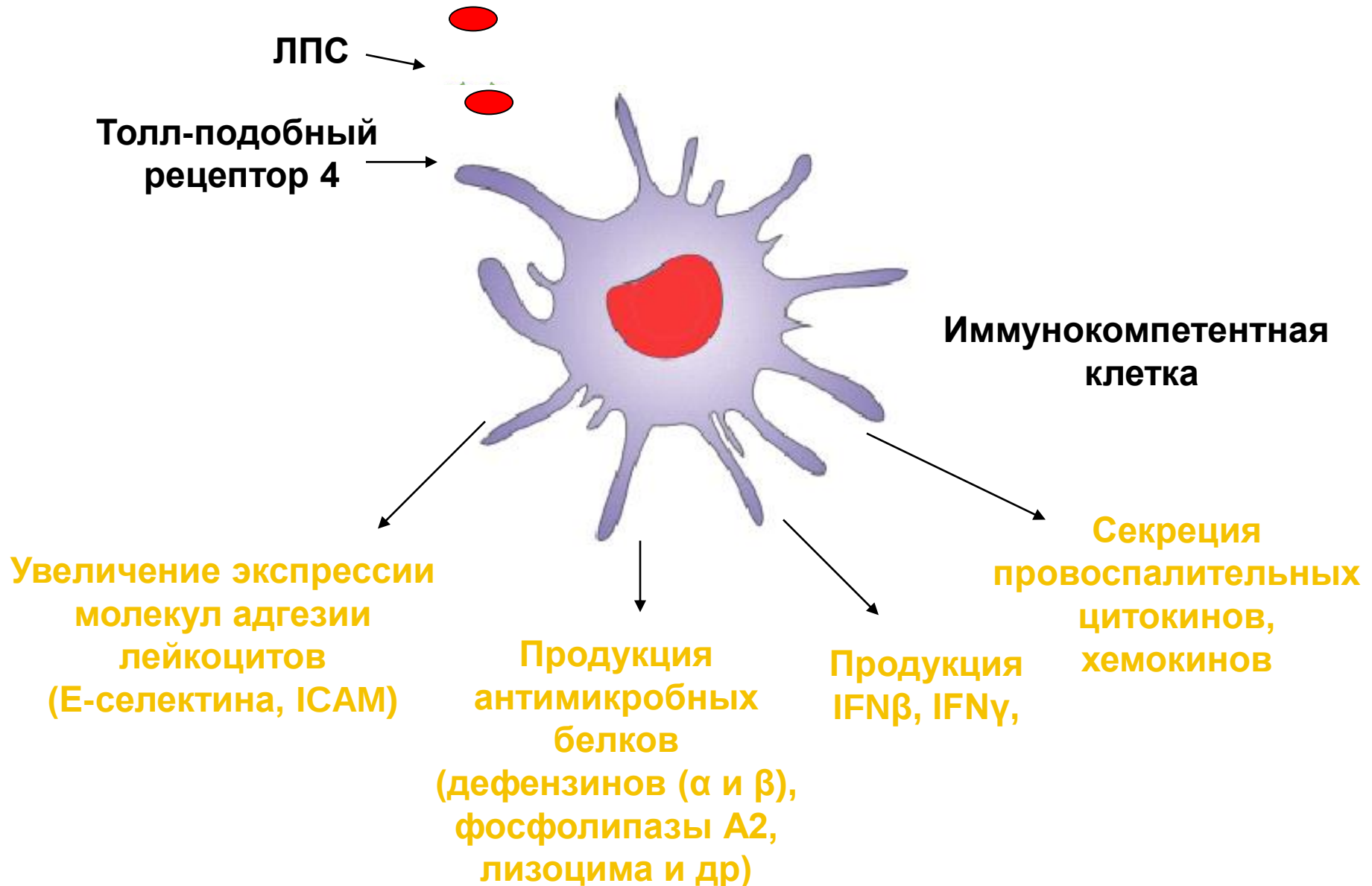
СТРОЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ ГРАММ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ



СТРОЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ ГРАММ-ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ БАКТЕРИИ



Механизм активации иммунной системы бактериальным липополисахаридом (Пирогенал)



Эффекты препарата «Пирогенал»

Продукция антимикробных белков (дефензинов (α и β), фосфолипазы A2, лизоцима, перфоринов, гранзимов и др), оксида азота, активных форм кислорода

Стимуляция процесса фагоцитоза

Активация системы комплемента

Продукция IFN β , IFN γ ,

Секреция провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-1, IL-6;

Увеличение экспрессии молекул адгезии лейкоцитов (E-селектина, ICAM)

-Секреция коллагеназы и эластазы;
-Секреция факторов роста: TGF- β , PDGF, EGF;
-Секреция цитокинов: TNF- α , IL-1, IFN γ

-Секреция факторов роста: bFGF, VEGF



Антибактериальное действие



Противовирусное действие



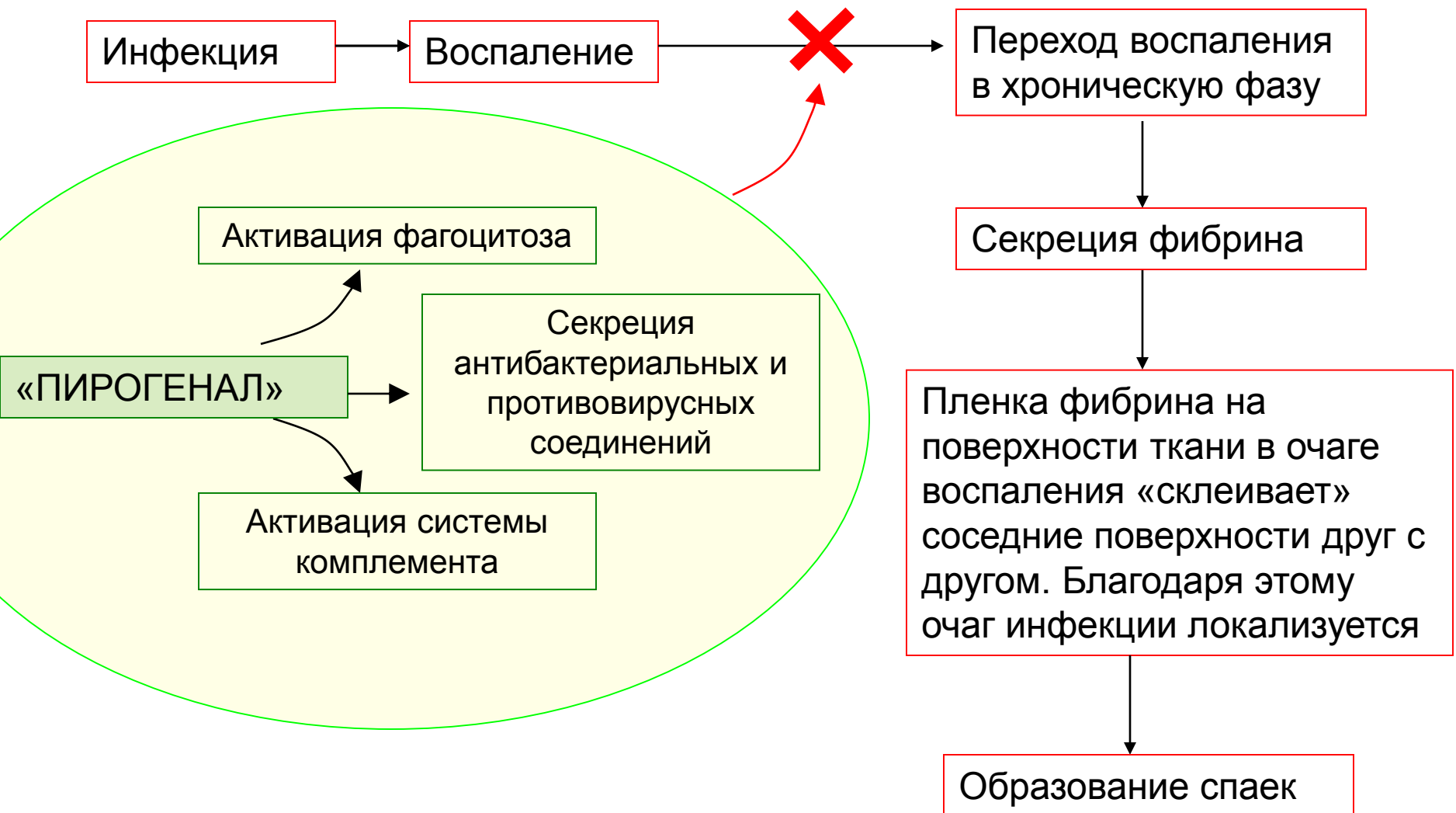
Активация
иммунного ответа



Стимуляция
процессов
регенерации

Применение «Пирогенала» для профилактики спаечного процесса

Примерно в половине случаев развитие спаечного процесса связано с хроническими инфекциями



**ОБЛАСТЬ
ПРИМЕНЕНИЯ
ПИРОГЕНАЛА в
акушерстве и
гинекологии**

**ХРОНИЧЕСКИЙ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ
ПРОЦЕСС В ПРИДАТКАХ
МАТКИ**

назначается с начала лечения
как элемент патогенетической
терапии

**НЕВЫНАШИВАНИЕ
БЕРЕМЕННОСТИ
(ВКЛЮЧАЯ ЭПИЗОДЫ
НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ
БЕРЕМЕННОСТИ)**

назначается при реабилитации
пациенток для подготовки к
очередной беременности

**НЕУДАЧНЫЕ ПОПЫТКИ
ЭКО**

назначается после неудачной
попытки

ПРИМЕНЕНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ В ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГОВ И УРОЛОГОВ

Суппозитории (свечи) с пирогеналом были введены в практику в 90-е годы, когда искали более щадящий способ введения пирогенала в организм.

Однако было замечено, что для достижения эффекта нужно применять гораздо бОльшие дозы, чем при инъекциях.

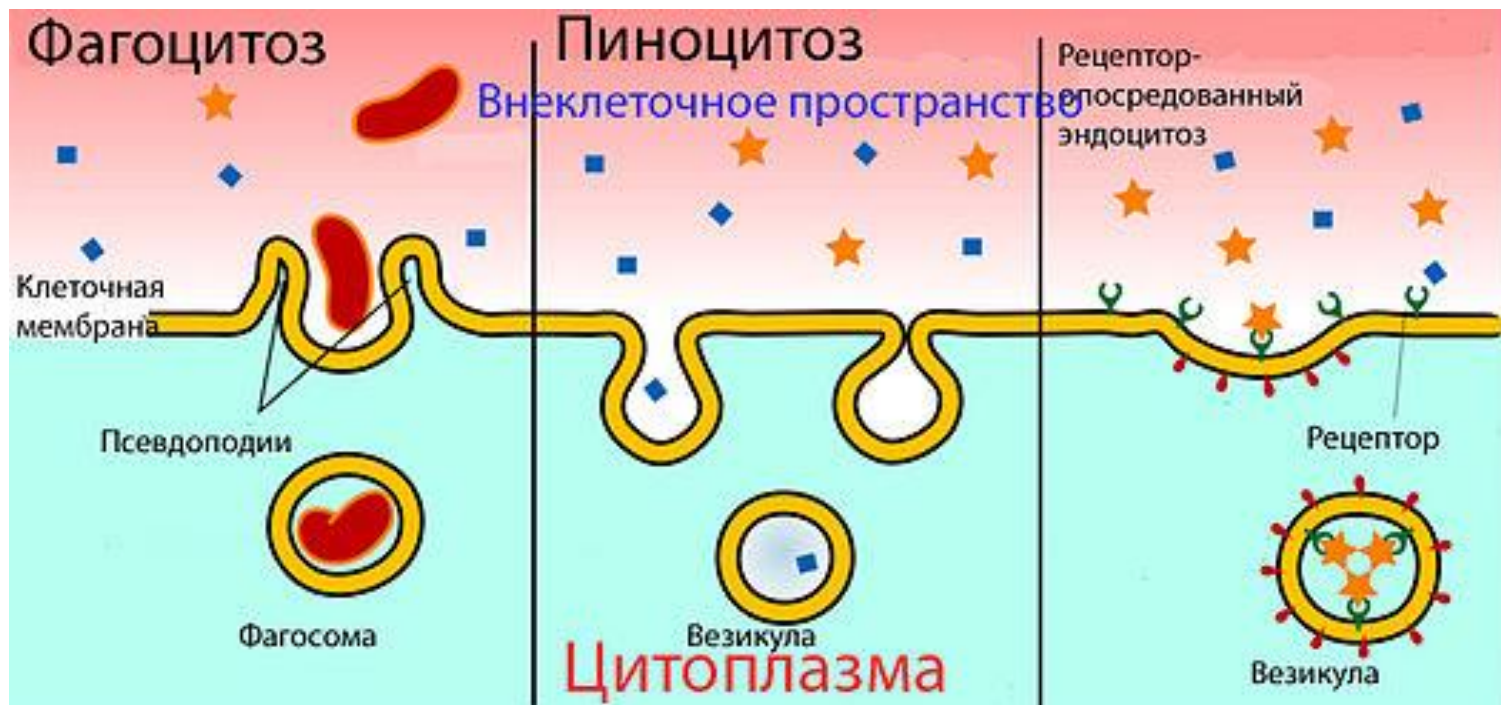
Причиной этого является ограниченная проницаемость эндотелия прямой кишки для молекул размеров свыше 25-30 килоДальтон.

Липополисахарид представляет собой макромолекулу в виде клубка цепочек, общий вес молекулы свыше 130 кДа.

Почему же все-таки мы регистрируем пирогенал в кровотоке при введении в прямую кишку, ведь теоретически он не должен попадать в кровоток?

МЕХАНИЗМЫ ПРОНИКНОВЕНИЯ МАКРОМОЛЕКУЛЫ ЛПС ЧЕРЕЗ ЭПИТЕЛИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ:

- В макромолекуле липополисахарида есть примерно 10% разобщенных цепочек с небольшим молекулярным весом, которые могут проходить между эпителиальными клетками.
- Эндоцитоз
- Транслокация
- Простые механические факторы – расширение пространства между клетками при запорах, при воспалениях, поврежденный эндотелий вследствие каких-то заболеваний и т.п.



Фагоцитоз (поедание клеткой) — процесс поглощения клеткой твёрдых объектов, таких как клетки эукариот, бактерии, вирусы, остатки мёртвых клеток и т. п.

Пиноцитоз (питьё клеткой) — процесс поглощения клеткой жидкой фазы из окружающей среды, содержащей растворимые вещества, включая крупные молекулы (белки, полисахариды и др.).

Рецептор-опосредованный эндоцитоз — макромолекулы, связывающиеся со специфическими рецепторами на поверхности клетки, проходят внутрь со значительно большей скоростью, чем вещества, поступающие в клетки за счет пиноцитоза. Внешняя сторона мембраны при этом включает специфические рецепторы (например, ЛПНП-рецептор).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛЕНИЙ СУППОЗИТОРИЯМИ С ПИРОГЕНАЛОМ

- 1. Суппозитории с пирогеналом, в связи с их ограничениями по всасыванию, нужно применять в дозировке в 10 раз большей, чем инъекционный препарат.**
- 2. Применять свечи рекомендуем в режиме поддерживающей терапии (после проведенного активного лечения инъекционным пирогеналом или другими препаратами) для закрепления эффекта активации врожденного иммунитета.**
- 3. Назначать свечи следует пациентам, плохо переносящим лихорадочные состояния, боящимся уколов и т.п., но при этом предупреждать, что лечение будет более длительным и возможно, не таким эффективным, чем при уколах пирогеналом-раствором.**

ИТОГ – СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВЯЛОТЕКУЩИХ ВЗОМТ

- Активизация врожденного иммунитета с помощью препарата Пирогенал или ему подобных,
- Выведение заболевания в активную стадию,
- Подбор адекватной антибиотикотерапии,
- Подключение препаратов местного иммунитета,
- Затем восстановление нормальной микрофлоры влагалища, коррекция гормональных нарушений.

И результатом будет **восстановление репродуктивной функции при бесплодии, нормального функционирования репродуктивной системы организма в целом.**

**Спасибо за
Внимание!**

