

Муминов С.О.,
Халилов У.С.,
Курбанов Д.Д.,
Курбанова М. Т.

ВЛИЯНИЕ ЭРИКСИНА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЖЕНЩИН С ХВЗПО И ЦМВ-ИНФЕКЦИЕЙ

ТашПМИ (кафедра Акушерства и гинекологии, с детской гинекологией)

Значительное распространение хронических* воспалительных заболеваний половых органов (ХВЗПО) у женщин фертильного возраста [5] и исходное снижение неспецифической резистентности [11] приводят к длительной персистенции патогенных возбудителей в организме. Это обуславливает репродуктивные потери (невынашивание, антенатальную гибель плода, уродства плода и др.) и в целом является причиной ухудшения репродуктивного здоровья и качества жизни женщин фертильного возраста [2,3,10].

В последнее десятилетие отмечаются значительные изменения в структуре инфекционной патологии человека с преобладанием оппортунистических инфекций. Среди них особое место занимает цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция), имеющая повсеместное распространение (30-70%) [4, 8]. Высокая инфицированность населения цитомегаловирусом (ЦМВ) обусловлена разнообразием путей передачи и его способностью к длительной персистенции в организме [6].

Сложность выявления ЦМВ-инфекции обусловлена практическим отсутствием ее клинических симптомов, наиболее частой латентной хронической формой течения, с чем и связана несвоевременность диагностики и лечения. Диагноз удается поставить уже тогда, когда имеют место последствия воздействия ЦМВ: мертворождение, уродства, врожденный гепатит или цирроз печени, тромбоцитопеническая пурпура, гидроцефалия, микроцефалия, а в более поздние сроки жизни ребенка хорио- ретинит с атрофией зрительного нерва, глухота, умственная отсталость [7].

Поскольку острое поражение ЦМВ- инфекцией и ее реактивация возможны только на фоне первичного или вторичного иммунодефицитного состояния, очень важно иметь понятие о тех нарушениях системы иммунитета, которые обеспечивают длительную персистенцию ЦМВ [4, 9]. Несмотря на наличие работ, посвященных изучению специфической и неспецифической резистентности при ЦМВ- инфекции [7, 8], мнения о напущенности, выраженности и обратимости этих нарушений разноречивы. Также отсутствуют данные о полной картине системы иммунологической защиты у женщин с ХВЗПО и латентной хронической ЦМВ-инфекцией.

Несмотря на появление многочисленных методов диагностики ЦМВ-инфекции [6], принципы их комплексного и последовательного использования не разработаны. Это, безусловно, снижает информативность и достоверность результатов обследования, отражается на постановке диагноза.

Следует отметить, что наибольшие трудности вызывает лечение больных с ЦМВ- инфекцией. Ни один из известных препаратов не способен полностью элиминировать вирус из организма человека [1]. Поэтому лечение ЦМВ-инфекции должно быть комплексным, направленным на блокаду репродукции вируса и одновременную стимуляцию иммунитета [12].

Таким образом, изучение иммунного и ин-

терферонового статуса у женщин с ХВЗПО и ЦМВ-инфекцией, разработка патогенетического лечения, способствующего элиминации вируса, восстановлению функций нарушенных систем и сохранению репродуктивного здоровья больных, представляют собой большой научно- практический интерес.

В терапевтической, акушерской, стоматологической и дерматовенерологической практике, спортивной медицине в качестве иммуномодулятора и биостимулятора применяется отечественный препарат эриксин. Принимая во внимание выраженное угнетение клеточного и гуморального иммунитета, а также интерферонового статуса у женщин с ХВЗПО и ЦМВ-инфекцией, нам представилось целесообразным использовать его для лечения этих больных.

Цель исследования: Разработать комплекс диагностических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение репродуктивного здоровья и снижение репродуктивных потерь у женщин с ХВЗПО и латентной хронической ЦМВ-инфекцией.

Материал и методы: Эриксин назначали 65 женщинам с ЦМВ-инфекцией и ХВЗПО в латентно хронической стадии. Препарат вводили внутривенно 2 раза в день по следующей схеме: 1-й день - 0,5 мл (5 мг), 2-й - 0,7 мл (7 мг), с 3-го по 10-й -1,0 мл (10 мг), 11-12-й - 1.5 мл (15 мг), 13-й и последующие дни - 2 мл (20 мг). Контрольную группу составили 20 здоровых женщин в возрасте от 20 до 35 лет. Средний возраст женщин с ХВЗПО - 26,6 года, причем возраст 76,6±2,6% женщин колебался в пределах 20-35 лет, т.е. совпадал с периодом активной половой жизни.

Контроль над лечением проводили на основании клинических проявлений и определения ДНК ЦМВ-инфекции в крови на 15-30, 45- и 60-й дни лечения. Его эффективность оценивали на основании титра антител к IgG методом ИФА. Лечение проводили до получения отрицательного результата ПЦР.

При лечении эриксином аллергических реакций и осложнений не отмечалось. Однако при его введении у 38,5% (25) женщин появлялся неприятный «болотный» запах изо рта, у 7% - тахикардия, покраснение лица и чувство жара, которые проходили по окончании введения препарата. Одна пациентка через 1 ч после введения препарата испытывала чувство озноба, который исчезал самостоятельно через 30 мин.

Результаты и их обсуждение: После проведенного лечения роста микрофлоры в цервикальном канале не обнаруживалось у 78,5% женщин. Однако, высевался Str. гр. Д у 3,1 %, S. epidermidis у 6,2% и E. coli, уреплазмы, грибы рода Candida в одинаковых количествах у 4,6% женщин.

На 15-30-й день лечения содержание лейкоцитов в крови увеличивается до $5245,0 \pm 188,0$ без выраженного изменения числа лимфоцитов. Кроме того, достоверно по сравнению с показателем до лечения ($P < 0,001$) снижается количество цитотоксических лимфоцитов CD8 до $22,9 \pm 1,0\%$. Также увеличивается иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 до $1,4 \pm 0,08$ ($P < 0,05$). Однако уровень естественных киллеров CD 16

остается высоким ($21,1 \pm 0,9\%$) по сравнению с таковым в контрольной группе $16,6 \pm 0,9\%$ ($P < 0,001$). Тем не менее этот показатель достоверно ниже, чем до лечения $23,9 \pm 0,4\%$ ($P < 0,01$).

После лечения сохраняется высоким содержание CD72 ($23,4 \pm 0,8\%$) и CD95 ($27,9 \pm 0,9\%$) по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (соответственно $P < 0,001$ и $P < 0,01$). Однако уровень CD95 по сравнению с таковым до лечения снижается ($P < 0,05$).

Также значительно изменились показатели гуморального иммунитета. Так, на фоне лечения ФАН повысилась до $48,0 \pm 1,9\%$, достоверно превысив аналогичный показатель до лечения ($36,5 \pm 0,9\%$; $P < 0,001$).

Под действием эриксина количество IgG увеличилось до $1192,0 \pm 39,0$ мг%, достоверно превысив таковое до лечения ($P < 0,05$).

Таким образом, установлено многофакторное воздействие эриксина на клеточный и гуморальный иммунитет. Вероятно, этим и объясняется клинический эффект препарата. Через 15-30 дней лечения ДНК ЦМВ не определялась у 14,0% женщин, через 45 - у 51,0%, через 60 - у 100%.

На фоне лечения также отмечаются выраженные изменения интерферонового статуса. Так, значительно увеличилось количество альфа- (до $171,3 \pm 28,1$ ед/мл) и гамма- (до $57,2 \pm 10,4$ ед/мл) ИФН, которое достоверно превышало таковое до лечения (соответственно $P < 0,001$ и $P < 0,001$). По сравнению с аналогичным показателем до лечения уровень сывороточного ИФН снизился до $7,0 \pm 2,4$ ед/мл ($P > 0,05$), спонтанного - до $2,8 \pm 0,2$ ед/мл ($P > 0,05$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение эриксина по предложенной схеме способствует полной элиминации ЦМВ из крови. Антивирусная активность препарата проявляется усилением продукции альфа-ИФН, обладающего выраженными антивирусными свойствами, и гамма-ИФН, оказывающего иммунорегуляторное и антипролиферативное действие.

Иммунорегуляторное действие эриксина выражается в восстановлении или улучшении параметров нарушенного клеточного звена иммунитета, эффекторных функций, а также стимуляции ФАН. Вероятно, внутривенное введение препарата с интервалом в 12 ч в адекватной дозе (2 мл) поддерживает необходимый уровень иммуностимуляции и индукции системы интерферона, что в конечном итоге приводит к элиминации ЦМВ в крови человека.

Обращает на себя внимание то, что лечение эриксином в течение 30 дней не приводит к восстановлению всех параметров иммунитета и системы интерферона. Это свидетельствует о необходимости продолжать введение препарата. Возможно, незаконченный курс терапии и способствует быстрому рецидивированию процесса, а при наступлении беременности - ее осложнениям. Полное исчезновение ДНК ЦМВ-инфекции определяется через 45-60 дней лечения эриксином, поэтому критерием его продолжительности или проведения повторных курсов должны служить исчезновение клинических проявлений заболевания, нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета и интерферонового статуса при условии полной элиминации ЦМВ из крови. В связи с этим продолжительность оптимального курса лечения эриксином составляет 45-60 дней.

Как показывает анализ результатов исследований, положительные результаты лечения эриксином по предложенной схеме отмечены у 89,2% женщин с ХВЗПО и ЦМВ-инфекцией. Через 10-14 дней введения препарата у пациенток улучшались общее состояние и аппетит, повышались жизненный тонус и работоспособность, нормализовался сон. Биостимулирующий эффект препарата сохранялся на протяжении всего лечения и у 55,6% (36) женщин в течение 1-3 мес после него.

Отдаленные результаты лечения изучены у 58 больных, находившихся под наблюдением на протяжении 2-3 лет. Среди их у $72,4 \pm 5,9\%$ (42) женщин наступила стойкая ремиссия до 3 лет. В $5,2 \pm 2,9\%$ (3) случаев обострение воспалительного процесса отмечалось через 1,5 года после лечения, у $1,7 \pm 1,7\%$ (1) - через 1 год. У 2 пациенток воспалительный процесс обострился через 6 мес. Эти женщины прошли 15-дневный курс лечения, но показатели клеточного иммунитета и интерферонового статуса у них не нормализовались. Несмотря на рекомендации продолжить лечение, больные его прервали.

После курса лечения у $25,9 \pm 5,6\%$ (15) женщин наступила беременность, которая у $20,7 \pm 5,3\%$ (12) завершилась нормальными родами В $6,9 \pm 3,3\%$ (4) случаев произошел самопроизвольный выкидыш.

Следует отметить, что из 23 ($39,7 \pm 6,4\%$) женщин, в течение 2-3 лет страдавших вторичным бесплодием, у 8 ($34,8 \pm 9,9\%$) наступила беременность. Среди 58 пролеченных боль

ных 39,7±6,4% (23) предохранялись от беременности.

Таким образом, использование эриксина для лечения ЦМВ-инфекции у женщин с ХВЗПО способствует улучшению состояния, повышению фертильности и благоприятно влияет на качество жизни женщин фертильного возраста. У 96,9% пациенток введение эриксина дало положительный эффект, не оказывая отрицательного воздействия на организм.

Эриксин оказывает выраженное клиническое действие, обусловленное его иммуномодулирующим и интерферонстимулирующим свойствами. Отсутствие побочных явлений позволяет считать препарат эффективным и безопасным средством лечения хронической латентной ЦМВ-инфекции. Предложенная схема введения эриксина обеспечивает элиминацию ЦМВ из крови и восстановление нарушенных

иммунологических показателей, что дает основание рекомендовать ее для применения в практическом здравоохранении.

Выводы

1. Всем женщинам фертильного возраста, страдающим ХВЗПО необходимо проводить тщательное гинекологическое обследование и наблюдение. Общее клинико-лабораторное обследование на наличие выраженности воспалительного процесса, бактериологическое исследование, УЗИ органов малого таза, иммунологические исследования: ПЦР исследование на наличие ДНК ЦМВ в крови и дополнительное исследование иммунограммы (CD₅ CD₄ /CD₈).

2. Лечение проводить комплексное с эриксином по схеме сроком от 30 до 60 дней.

Литература

У

1. Аксененко В.А. Состояние репродуктивного здоровья и профилактика рецидивов у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - М. С. 2001. - 31 с.
2. Асатова М.М., Гафарова Д.Х., Ешимбетова Г.З. Невынашивание беременности. Пособие для врачей. - Ташкент. 2002. - 56 с.
3. Аюпова Ф.М., Курбанова Б.М. Особенности изменения некоторых показателей в сыворотке крови и влагалищного смыва у женщин с нарушением репродуктивной функции при некоторых TORCH-инфекциях. // Патология. 2003. № 1. С. 35-38.
4. Корсакова И.И., Пашанина Т.П., Елизаров В.В. и др. Основные параметры иммунного статуса у лиц с герпетической и цитомегаловирусной инфекциями. // Эпидем. и инф. бол. 2004. № 3. С. 32-34.
5. Краснополский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А. и др. Влияние инфекции на репродуктивную систему) женщин. // Рос. вестн. акуш.-гине. 2004. № 5. С. 26-29.
6. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В. и др. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. - М.: ГЭОТАР-Медицина. 2001. - 32 с.
7. Матвеев В.А. Цитомегаловирусная инфекция как фактор иммуносупрессии для детей первого года жизни. // Эпидемиол. и инф. бол. 1998. № 6. С. 34-36.
8. Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Цитомегаловирусная инфекция и беременность. // Акуш. и гине. 2002. № 3. С. 59-63.
9. Парпиева Д.А., Мухитдинова Т.К., Асрапулова Д.Б. и др. Особенности беременности у женщин с цитомегаловирусной инфекцией и принципы их патогенетического лечения. // Мед. журн. Узбекистана. 2002. № 4. С. 51-52.
10. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М., 2002. С. 156-166.
11. Тареева Т.Г., Малиновская В.В., Шугинин И.О. и др. Система иммунокоррекции при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях у беременных. // Рос. вестн. акуш.-гине. 2004. № 5. С. 82-87.
12. Тютюнник В.Л. Эффективность подготовки и планирования беременности у женщин с инфекцией. // Акуш. и гине. 2004. №4. С. 33-37.

*Муминов С.О.,
Халилов У.С.,
Курбанов Д.Д.,
Курбанова М. Т.*

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ И ИНТЕРФЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ХВЗПО И ЦМВ-ИНФЕКЦИЕЙ

ТашПМИ (кафедра Акушерства и гинекологии, с детской гинекологией)

Одной из наиболее распространенных и грозных вирусных инфекций, приводящих к серьезным осложнениям репродуктивного здоровья женщин, является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) [2, 6, 8]. Среди факторов так называемой физиологической иммунодепрессии, способствующих ее распространению и реактивации, основное место принадлежит беременности. Цитомегаловирус (ЦМВ) остается одной из наиболее частых причин внутриутробной и перинатальной инфекции, материнской и детской заболеваемости [3, 7, 10, 11].

Единая точка зрения относительно ведения беременности и родов у женщин с ЦМВ-инфекцией отсутствует. Сведения авторов о влиянии ЦМВ-инфекции на течение беременности, состояние

фетоплацентарного комплекса, развитие плода и новорожденного разноречивы [2, 5]. Доказано, что наибольшего успеха можно добиться, обследуя женщин до беременности, осуществляя коррекцию выявленных нарушений до наступления очередной беременности и проводя во время этой плановой