

# Современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор литературы)

Л.А.Озолиня<sup>1</sup>, Н.Н.Праведников<sup>2</sup>, Н.Р.Овсебян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. О.В.Макаров);

<sup>2</sup>ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО», Москва

В статье изложены современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Особое внимание уделено иммунологическим механизмам, в частности участию цитокинов в развитии и поддержании воспалительного процесса. Рассмотрены особенности клинического проявления воспалительных заболеваний органов малого таза в современных условиях в сравнении с данными 30-летней давности и методы лечения, используемые в современной практической гинекологии, включая применение антицитокиновых препаратов.

*Ключевые слова:* воспалительные заболевания органов малого таза у женщин, цитокины, иммуномодуляторы, антицитокиновая терапия

## Modern Look on the Etiology, Pathogenesis, Symptoms and Treatment of Pelvic Inflammatory Diseases in Women (Review)

L.A.Ozolinya<sup>1</sup>, N.N.Pravednikov<sup>2</sup>, N.R.Ovsepyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology № 1 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. O.V.Makarov);

<sup>2</sup>LLC «Independent Laboratory INVITRO», Moscow

The article describes the current understanding of the etiology and pathogenesis of pelvic inflammatory diseases in women. Particular attention is paid to the immunological mechanisms, in particular the participation of cytokines in the development and maintenance of the inflammatory process. There are also described the features of the clinical manifestations of pelvic inflammatory diseases in the current conditions in comparison with those of 30 years ago, as well as the methods of treatment for this group of patients which are used in the modern practice of gynecology, including the use of anticytokine drugs.

*Key words:* pelvic inflammatory diseases in women, cytokines, immune modulators, anticytokine therapy

**В**оспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) продолжают занимать основное место в структуре гинекологической заболеваемости и являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин. За последние годы во всем мире зафиксирован рост числа воспалительных заболеваний женских половых органов на 13–25%, а у женщин, использующих

внутриматочную контрацепцию, при этом в 3 раза увеличилась частота tuboовариальных образований воспалительной этиологии. Однако, несмотря на то, что возросла частота воспалительных заболеваний женских половых органов, в том числе и ВЗОМТ, более чем в 5 раз уменьшилась частота регистрации диффузного перитонита, обусловленного гнойным поражением придатков матки. Это связано с тем, что современная антибактериальная терапия резко ограничила возможности гематогенного и лимфогенного распространения инфекции [1].

Вместе с тем серьезную тревогу вызывает значительное «омоложение» ВЗОМТ у женщин. Из всех больных, страдающих сальпингитом, 70% — женщины моложе 25 лет и 75% — нерожавшие. При этом наиболее часто ВЗОМТ выявляют в возрасте 18–22 лет, а через 14–15 лет от первого эпизода заболевания у пациенток отмечается увеличение

### Для корреспонденции:

Озолиня Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125480, Москва, ул. В.Лациса, 4

Телефон: (495) 952-9661

E-mail: ozolinya@yandex.ru

Статья поступила 12.03.2013, принята к печати 25.04.2013

числа случаев гнойных ВЗОМТ при обострении существующего хронического воспалительного процесса. При этом средний возраст больных с гнойными ВЗОМТ составляет всего 34,7 года, когда репродуктивная функция у многих современных женщин еще не завершена [1, 2].

Последствия перенесенного ВЗОМТ достаточно серьезны: 24–30% женщин отмечают тазовый болевой синдром в течение 6 мес и более после лечения, 43% — имеют эпизоды обострения воспалительного процесса, у 1–5% следствием является эктопическая беременность, от 10 до 40% женщин остаются бесплодными [1, 2].

Внедрение современных инвазивных диагностических и лечебных методов, к сожалению, способствовало росту числа воспалительных процессов женских половых органов, возбудителями которых являются условно-патогенные микроорганизмы. Воспалительные процессы, вызванные эндогенной флорой, как правило, характеризуются стертой клинической симптоматикой и торпидным течением с частыми обострениями. В настоящее время доказано, что ВЗОМТ вызывает смешанная полимикробная инфекция. Полимикробная, или микст-инфекция, вызывает более тяжелое течение воспалительного процесса, так как при этом увеличивается патогенность каждого из возбудителей. Несмотря на широкое применение антибактериальных препаратов, иммуномодуляторов, физиотерапевтических методов, ВЗОМТ в современных условиях нередко приобретают затяжное течение, переходят в хронические формы и чаще других гинекологических заболеваний вызывают временную нетрудоспособность [1, 2].

В результате ряда проведенных исследований удалось выявить, что на протяжении последних 25 лет ведущей формой ВЗОМТ является сальпингоофорит, причем пик заболеваемости данной патологией приходится на возрастную группу от 21 года до 25 лет. Данная ситуация связана с более ранним началом половой жизни и частой сменой половых партнеров. Если в 80-е гг. XX в. подавляющее число девушек начинали половую жизнь в возрасте старше 19 лет, а в более раннем возрасте — только 5,4%, то в последние 15 лет уже 17% девушек начали половую жизнь в возрасте моложе 17 лет [2, 3].

Весьма характерно, что если в период с 1981 по 1988 г. преобладали острые формы сальпингоофоритов (67,0% случаев), то в 1989–1996 гг. их доля уменьшилась до 48,4%; а в 1997–2006 гг. преобладающей формой уже являлось обострение хронического воспалительного процесса (74,5% наблюдений) [1, 2].

Социальный статус больных с воспалительными заболеваниями придатков матки также претерпел значительные изменения. Если в 80-е гг. XX в. преобладали пациентки с ВЗОМТ (59,1%), занятые физическим трудом, а доля неработающих составляла всего 3,3%, то в последние 15 лет стали преобладать женщины, занятые умственным трудом (39,6%) и значительно (до 34%) увеличилось число неработающих (до 34%). Следует отметить и значительное изменение факторов, способствующих развитию воспалительного процесса во внутренних половых органах. В 1981–1988 гг. такими факторами наиболее часто являлись прерывание беременности (23,7%) и очередная менструация. В 1997–2006 гг. развитию ВЗОМТ чаще всего способ-

ствовало использование внутриматочной контрацепции. Довольно часто (в 11% наблюдений) дебют заболевания констатировали после начала половой жизни. В последние годы в 2 раза увеличилось количество случаев ВЗОМТ после проведения операций и инвазивных диагностических манипуляций, что объясняется повсеместным ростом хирургической активности и увеличением числа инвазивных диагностических манипуляций у недостаточно обследованных пациенток [1, 3, 4].

Изменилась также и этиологическая структура ВЗОМТ. В 1981–1988 гг. основное значение в этиологии воспаления имела моноинфекция, а основными возбудителями являлись стафилококк (66,7%) и кишечная палочка (14,8%). Ассоциации, состоящие в основном из 2–3 возбудителей (стафилококки, стрептококки, протей), составляли 18,5%. В последующем стафилококк утратил свою ведущую роль, и его обнаруживали в ассоциациях микроорганизмов в период с 1989 по 1996 г. лишь в 11,2% случаев. Смешанная микрофлора (2–5 возбудителей) встречалась в этот период значительно чаще (38,8%). При этом увеличилась роль стрептококковой инфекции, которую обнаруживали в 22,4% случаев. В этот же период стали выявляться ранее не встречавшиеся компоненты микробных ассоциаций, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium*, *Gardnerella vaginalis*. В 15,5% случаев (преимущественно при деструктивных формах заболевания) была зарегистрирована анаэробная микрофлора, а в 2,6% были обнаружены актиномицеты. Одновременно с этим в указанный период возросла роль инфекций, передающихся половым путем (ИППП). В частности, в качестве компонентов микробных ассоциаций в 19% случаев выявлялись хламидии [2–4].

В современных условиях этиологическая структура ВЗОМТ также имеет смешанный характер. Наиболее часто (в 52% наблюдений) обнаруживаются ассоциации, включающие от 3 до 7 микроорганизмов. При этом в числе ассоциаций в 18,7% случаев определяются энтеробактерии, в 16,6% — стрептококки, в 10,1% — коринебактерии, в 9,35% — уреоплазмы, в 6% — облигатные анаэробы и в 1,9% — микоплазмы. Остается значительной роль хламидийной инфекции (до 18,75% наблюдений). Вместе с тем, уменьшилось число случаев обнаружения гонококков (до 5,5% случаев), но при этом резко возросла частота сопутствующих ВЗОМТ дисбиотических состояний влагалища (до 72,8% наблюдений) [4, 5].

Отмеченное возрастание роли условно-патогенной микрофлоры в возникновении ВЗОМТ свидетельствует о том, что воспалительные заболевания придатков матки в настоящее время чаще всего развиваются на фоне нарушения естественных факторов защиты. Основную роль в этом процессе в большинстве случаев играет нерациональная антибактериальная терапия. В частности, 67% пациенток из числа тех, у кого был диагностирован дисбиоз влагалища и определялась ассоциация условно-патогенных микроорганизмов, до поступления в стационар самостоятельно принимали антибактериальные препараты широкого спектра действия [6, 7].

Представляет практический интерес время поступления в стационар от начала заболевания. В 1981–1988 гг. в первые сутки дебюта заболевания в больницу поступали 19,7%

женщин, в первые 3 дня — 31,1%, в первые 7 дней — 83,4% заболевших женщин. В период 1997–2006 гг. в первые сутки от начала заболевания обращались только 3,4% женщин, в первые 3 дня — 13,8%, в первые 7 дней — 61,2%, при этом продолжительность заболевания до поступления в стационар составила в среднем  $8,7 \pm 0,5$  дня. Такая относительно поздняя госпитализация может свидетельствовать либо о поздней диагностике заболевания, либо о неэффективности проводимого амбулаторного лечения. Вместе с тем достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшилась доля госпитализированных больных с ВЗОМТ от числа всех госпитализированных пациенток с гинекологической патологией (с 22,9% в 1981–1988 гг. до 15,0% в 1997–2006 гг.) при значительном увеличении доли больных с тяжелыми гнойно-воспалительными заболеваниями. Дополнительные сложности при лечении данного контингента пациенток возникают в связи с тем, что практически все они в течение длительного времени (от 2 нед до 1 мес) до поступления в стационар получали антибактериальные препараты [1, 2].

Увеличилось также число гнойных ВЗОМТ, при которых потребовалось выполнение экстренного хирургического вмешательства в день поступления пациенток: с 2,6% в 1989–1996 гг. до 9,6% в 1997–2006 гг. Если в 1989–1996 гг. всем поступившим женщинам с гнойными тубовариальными образованиями было проведено преимущественно радикальное хирургическое лечение, то в 1997–2006 гг. подобные операции были проведены в 65,5% случаев, 18,75% хирургических вмешательств были органосохраняющими, с использованием эндоскопических технологий, в 15,8% случаев была выполнена лапароскопическая санация брюшной полости с последующим ее дренированием. Изменение тактики лечения данного контингента больных, безусловно, является положительной тенденцией, направленной на сохранение репродуктивных органов. Вместе с тем нельзя не отметить, что пациентки с ВЗОМТ в настоящее время поступают в стационар с более тяжелыми формами заболеваний, чем в 1981–1988 гг., так как пациентки с более легкими формами ВЗОМТ получают амбулаторное лечение. В частности, в 1981–1988 гг. большинство больных (67,4% случаев) поступили в стационар в удовлетворительном состоянии, в 30,6% наблюдений — в состоянии средней степени тяжести и в 2% — в тяжелом состоянии. В последние годы состояние пациенток при поступлении было тяжелым в 10,3% наблюдений, в 44% — средней степени тяжести и в 45,7% — удовлетворительным. Одновременно с этим остается достаточно большим число пациенток со стертыми формами заболевания (29,3%), которым адекватная терапия назначается спустя длительное время от начала заболевания [2].

Важную роль в патогенезе воспалительных процессов женских половых органов играет иммунная система. При хронических рецидивирующих воспалительных заболеваниях у больных нередко возникает состояние иммуносупрессии. Следует отметить, что процессы воспаления и иммунитета очень тесно связаны, а в настоящее время воспалительная и иммунная реакции рассматриваются как единое целое. Исследования многих авторов свидетельствуют о том, что фагоцитарная система у больных с хроническими ВЗОМТ функционирует неэффективно [8–10].

У пациенток с хламидиозом установлено снижение перерабатывающей функции полиморфных нуклеаров периферической крови, выявлены клетки — микробные мишени, которые являются показателями внутриклеточного персистирувания хламидий и сопутствующей бактериальной микрофлоры. Показано, что хламидии могут персистировать не только в мембранограниченных зонах эпителиальных клеток и влагиаличных трихомонад, но и в профессиональных фагоцитах (нейтрофилах и макрофагах), а также в лимфоцитах и эндотелиоцитах лимфатических капилляров и даже во внеклеточных фагосомах. Такая устойчивость хламидий к фагоцитозу может свидетельствовать как о мощных механизмах подавления ими фагоцитарной системы, так и об изначальной несостоятельности ее у больных [5, 10].

Состояние гуморального и клеточного иммунитета у пациенток с хроническими ВЗОМТ также претерпевает значительные изменения. Отмечается снижение содержания Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов G (IgG) и в то же время избыток иммуноглобулинов M (IgM). В сумме выявляются угнетение Т-зависимых иммунных реакций, селективная недостаточность количества В-клеток, гиперпродукция IgM, торможение поглотительной и метаболической активности фагоцитов [11].

Состояние местного иммунитета у пациенток с ВЗОМТ, по данным одних авторов, изменяется в сторону достоверного увеличения уровней иммуноглобулина A (IgA) и секреторного иммуноглобулина A (slgA) в цервикальной слизи. В то же время, по данным других авторов, выявлено снижение уровня иммуноглобулинов классов A, G и M в слизи цервикального канала у данного контингента больных [12].

Заслуживает внимания ряд работ, доказывающих существование аутоиммунных механизмов в патогенезе ВЗОМТ. Одной из основных причин формирования аутоиммунного процесса является молекулярная мимикрия, обусловленная общностью овариальных и неовариальных (чужеродных) белков, в частности микробных или вирусных, при ВЗОМТ. Предполагается, что в начале патологического процесса лишь один инфекционный агент инициирует воспалительный процесс, изменяет функционирование локальных иммунных механизмов, подготавливая тем самым благоприятную почву для дальнейшего инфицирования другими микроорганизмами [12].

Роль цитокинов как факторов, реализующих воспалительный процесс, до конца не изучена. Вместе с тем известно, что воспалительный процесс развивается при их непосредственном участии. Система цитокинов играет важную роль в регуляции воспалительных реакций и межклеточных взаимодействий в органах малого таза. При хроническом воспалительном процессе, в том числе аутоиммунном, провоспалительные цитокины увеличиваются в количестве, превышая нормальные показатели более чем в два раза. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что обуславливает возникновение множественных микротромбозов и утяжеляет течение воспалительных процессов [13, 14].

В генезе развития воспалительной реакции наибольшее значение принадлежит макрофагальной системе и,

в частности, ее производным — медиаторам воспаления: продуктам превращения арахидоновой кислоты (лейкотриенам, простагландинам) и цитокинам. Макрофаги и моноциты — филогенетически наиболее древние клетки иммунной системы. Функции макрофагов разнообразны и не исчерпываются потребностями иммунной защиты организма. Цитокины играют важную роль в межклеточном взаимодействии лимфоцитов с клетками иммунной системы и прочими системами организма. Несмотря на то, что биологическая активность цитокинов разнообразна, их разделяют на 3 группы: 1) эффекторы и регуляторы воспалительных процессов; 2) регуляторы антиген-неспецифического иммунного ответа; 3) регуляторы гемопоеза иммунокомпетентных клеток. Если роль цитокинов в реализации воспалительной реакции изучается уже давно, то важность цитокинов 2-й группы определяется их возможностью поддерживать пролиферацию и дифференцировку активных иммунокомпетентных клеток, основными источниками которых являются субпопуляции Т-хелперов. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) регулирует субпопуляции Т-клеток, активирует натуральные киллеры (НК-клетки), усиливает способность макрофагов к перекисному окислению, стимулирует продукцию IgM и IgG, то есть поддерживает иммунный ответ на разные антигены. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) усиливает пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Цитокины 3-й группы имеют способность влиять на процессы пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток разной степени зрелости [14, 15].

Среди медиаторов воспаления в организации воспалительного ответа ведущее значение придают именно цитокинам, при этом их подразделяют на провоспалительные, противовоспалительные и регуляторные (таблица).

В настоящее время из множества цитокинов, участвующих в воспалительном процессе, ведущее значение придают, в частности, фактору некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ , или TNF- $\alpha$ ) и интерлейкинам ИЛ-2 и ИЛ-6. При оценке выраженности воспалительной реакции оправданно использование критериев, которые будут характеризовать активность «медиаторного пожара» по уровню цитокиновой активности с определением содержания в крови этих наиболее значимых цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и т.д.). Накопленный опыт исследования этих маркеров свидетельствует о том, что наиболее информативным для определения ответа организма на микробную нагрузку является плазменный уровень ИЛ-6. Именно поэтому этот критерий в последнее время становится стандартным для определения динамики микробной агрессии [14, 15].

С другой стороны, ИЛ-2 — ключевой компонент системы пептидных регуляторов межклеточных взаимодействий различных физиологических систем организма: иммунной, эндокринной, нервной. Данный цитокин сочетает в себе свойства одного из главных ростовых и мобилизационных факторов адаптивной составляющей иммунитета с широкой гаммой регуляторных эффектов и возможностью усиления цитотоксического потенциала иммунокомпетентных клеток. Основное иммуностропное действие ИЛ-2 проявляется при формировании адекватной иммунореактивности в условиях специфической активации антигенами инфекционных этиопатогенов. При включении ИЛ-2 в комплекс-

ное лечение гнойно-септических и инфекционных больных предотвращается гибель мононуклеаров и нейтрофилов по механизму апоптоза, активизируются процессы переработки и представления антигенов, усиливается цитотоксичность специфических и натуральных киллеров, а также активированных моноцитов, увеличивается способность различных клеток к синтезу цитокинов. Плазматические клетки активнее секретируют иммуноглобулины большинства изотипов, восстанавливается баланс цитокиновой регуляции и ликвидируются субпопуляционные дисбалансы Т-лимфоцитов. Кроме того, уменьшается иммунодепрессия различной природы: как связанная с нарушенным балансом про- и противовоспалительных цитокинов, так и обусловленная анергией специфических лимфоцитов. Недостаточность ИЛ-2 как основного ростового фактора и регуляторного цитокина приводит к недостаточной стимуляции выработки В-лимфоцитами IgM и G, дефекту активизации NK-клеток (так как они имеют на мембране рецепторы в основном к ИЛ-2), снижению активности макрофагальной системы и прогрессированию иммунодефицита [11].

Таким образом, видно, что одни и те же цитокины имеют большое значение не только в процессе формирования воспаления, но и в регуляции иммунного ответа и пролиферации клеток иммунной системы. По этой причине некоторые авторы считают, что в реализации общего адаптационного синдрома макрофагальной системе и цитокинам принадлежит, возможно, решающая роль. Следовательно, корректное, максимально щадящее воздействие на такую филогенетически старую систему является задачей первоочередной важности в борьбе с воспалительными заболеваниями [11].

Основное место в терапии ВЗОМТ занимают антибактериальные средства, подобранные с учетом данных микробиологического исследования. Учитывая полиэтиологичность воспалительных заболеваний придатков матки, а также необходимость начинать лечение как можно раньше, еще до лабораторной идентификации возбудителя, врачи обычно применяют комбинации антибактериальных препаратов, способных устранять наибольшее число возможных патогенных микроорганизмов, либо антибиотики широкого спектра действия, обеспечивающие достаточный клинический эффект в виде монотерапии. Помимо использования антимикробных препаратов, в комплексное лечение хронических ВЗОМТ необходимо включать лекарства, препятствующие чрезмерной активации воспалительной реакции при ее избыточном проявлении и активирующие ее при недостаточной выраженности, с коррекцией гемостазиологических, гемодинамических и метаболических нарушений. Лечение и последующая реабилитация женщин должны основываться на патогенетических принципах с учетом механизмов инфицирования внутренних половых органов [10].

Длительная персистенция возбудителя в нижних отделах половых путей при неадекватной реакции иммунной системы способствует хронизации воспалительного процесса. Развитие последующих обострений, как правило, связано с нарушением механизмов противoinфекционной защиты и с активацией условно-патогенной флоры. Таким

Таблица. Участие цитокинов в реакции воспаления	
Функция	Цитокины
Провоспалительные	ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$
Противовоспалительные	ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- $\beta$
Регуляторные	ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИФН- $\gamma$ , ТФР- $\beta$

образом, терапия ВЗОМТ должна быть комплексной и, помимо антибактериальных и противовоспалительных препаратов, включать в себя лекарственные средства, влияющие на иммунитет [10, 11].

В настоящее время существуют многочисленные иммуномодулирующие препараты как естественного, так и искусственного происхождения. Идет интенсивный поиск новых иммуномодулирующих средств, а применение новых наукоемких технологий в этой области расширяет возможности разработки новых мощных, в частности, рекомбинантных эндогенных цитокинов, обладающих оптимальным лечебно-профилактическим потенциалом с минимальными побочными эффектами. По мнению ряда авторов, назначение лечения, направленного на иммунную систему, должно исходить из общих принципов иммунотерапии. Основными требованиями для иммуномодулирующих препаратов являются: наличие у данного препарата иммуномодулирующего или иммуностимулирующего свойства, клинически доказанная высокая эффективность, предпочтительное естественное происхождение, безопасность, отсутствие привыкания, а также побочных и канцерогенных эффектов. Иммуномодуляторы не должны вызывать чрезмерную сенсибилизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также не должны потенцировать ее у других медикаментов. Необходимыми качествами приемлемости препарата-кандидата также являются: предсказуемость схемы метаболизма и путей выведения из организма, высокая совместимость с другими препаратами, применяемыми для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний [16].

Важное место в лечении воспалительных, аллергических, аутоиммунных заболеваний в настоящее время приобрела антицитокиновая терапия. Данному виду терапевтического воздействия в последнее время отводится настолько важная роль, что в РФ открыта сеть центров антицитокиновой терапии. Основными направлениями их деятельности является оказание помощи пациентам, страдающим ревматоидными заболеваниями и псориазом, вместе с тем спектр их деятельности постепенно расширяется [11].

В РФ первый антицитокиновый препарат был зарегистрирован в 2001 г., однако более доступной антицитокиновая терапия стала только в 2006 г. в связи с введением государственной программы дополнительного лекарственного обеспечения и внедрения программ высокотехнологичных видов помощи [16].

К сожалению, в такой области медицины, как акушерство и гинекология, разработкой системного подхода к применению и активному внедрению антицитокиновой терапии для лечения ВЗОМТ до настоящего времени занимается очень небольшое число врачей-исследователей. Уже проведены отдельные исследования, посвященные влиянию на лечение больных антицитокиновых препаратов, содержащих интерферон альфа (виферон, генферон, кипферон и др.), а также стимулирующих его выработку

(циклоферон, неовир, ликопид и др.). В проводимых исследованиях антицитокиновые препараты включали в медикаментозные схемы лечения в разные фазы воспалительного процесса: при лечении впервые возникших острых воспалительных процессах органов малого таза; при лечении обострений хронических воспалительных заболеваний малого таза; при лечении гнойных осложнений ВЗОМТ. Доказано, что применение антицитокиновой терапии в комплексе со стандартными терапевтическими схемами способствует сокращению пребывания пациенток в стационаре, снижает продолжительность периода временной нетрудоспособности, в ряде случаев позволяет отказаться от оперативного лечения ВЗОМТ [16].

По результатам экспериментальных данных отмечено, что парентеральное введение иммуномодуляторов целесообразно не при всех заболеваниях. При некоторых патологических состояниях более эффективно местное применение препарата интерферона в виде мазей, суппозиторий, растворов. Это обусловлено проникновением более высоких концентраций лекарственного средства непосредственно в очаг поражения, при этом снижается процент побочных явлений, характерных для парентерального введения высоких доз интерферона [16].

Еще одним представителем группы антицитокиновых препаратов, сравнительно недавно появившимся на фармацевтическом рынке России, является препарат «Аллокин-альфа», который представляет собой индуктор активности факторов естественного иммунитета, а именно эндогенных интерферонов системы естественных киллеров (NK-клеток). Препарат «Аллокин-альфа» создан на основе искусственно синтезируемого олигопептида аллоферона и по своим фармакологическим свойствам похож на альфа-интерферон. Отличительная особенность аллокина-альфа — его способность оказывать локальное действие именно в очаге инфекции, не вызывая избыточных иммунологических реакций за пределами воспалительного очага. Дело в том, что экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на проникновение в очаг поражения патогенов, антигенного раздражения или повреждения тканей. При формировании иммунного ответа необходимо присутствие вирусного антигена как основного сигнала для активации иммунных реакций. И в этом случае препарат «Аллокин-альфа» действует только в месте вирусной локализации [5].

Синтез интерферона под влиянием препарата, как и под действием вирусного или бактериального антигена (в чем и заключается особенность препарата аллокина-альфа) индуцируется в месте наиболее активной репликации вируса, что является бесспорным преимуществом препарата по сравнению с другими группами противовирусных средств. Данное свойство препарата уменьшает также риск побочного действия неспецифического иммунного ответа, который обычно развивается на фоне применения других иммуномодулирующих препаратов [15].

Аллокин-альфа с помощью Т-лимфоцитов ускоряет синтез интерферона гамма в ответ на индукцию Ил-12. Аллокин-альфа облегчает распознавание Т-лимфоцитами клеток, инфицированных вирусом, с помощью специальных киллингактивирующих рецепторов, при этом препарат повышает функциональную активность и цитотоксичность естественных киллеров (ЕК). Параллельно происходит повышенный синтез некоторых других цитокинов (интерферона альфа, Ил-1, Ил-2, Ил-6, Ил-10, Ил-12). Максимальная концентрация интерферона отмечается в очаге воспаления в течение 6–8 ч от момента введения аллокина-альфа. Высокая функциональная активность Т-лимфоцитов наблюдается в течение 7 дней после введения данного препарата, и такая продолжительность действия обеспечивает достаточную эффективность аллокина-альфа в качестве антивирусного и иммуномодулирующего средства при активации вирусной инфекции [5].

Поскольку «Аллокин-альфа» — препарат пролонгированного действия, рекомендуемая доза его применения — 1 мг подкожно, через день, в режиме от 3 до 6 инъекций, в зависимости от тяжести воспалительного процесса и частоты рецидивов, вызванных вирусной инфекцией [5].

Тем не менее стройной схемы применения антицитокиновых препаратов в практике акушера-гинеколога в настоящее время все еще не существует, несмотря на очевидные перспективы применения антицитокиновой терапии. Проблема системного применения антицитокиновой терапии в акушерско-гинекологической практике ждет своего исследователя.

## Литература

- Бантьева М.М., Суханова Л.П. Вопросы оптимизации амбулаторной акушерско-гинекологической службы [Электронный ресурс] // Социальные аспекты здоровья населения [Официальный сайт]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/309/30/lang,ru/> (дата обращения: 30.09.2011).
- Уткин Е.В., Кулавский В.А. Основные причины развития и современные тенденции в клиническом течении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Рос. вестн. акуш.-гин. 2008. №1. С.23–26.
- Озолиня Л.А., Праведников Н.Н. Выбор метода лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Лечение и профилактика. 2012. №1(2). С.65–69.
- Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В.Макарова, В.А.Алешкина, Т.Н.Савченко. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 462 с.
- Ершов Ф.И., Исаков В.А., Беккер Г.П. и др. Применение аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций: Руководство для врачей. М.—СПб, 2008.
- Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микробиология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учебное пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. 80 с.
- Ершов В.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. 240 с.
- Серов В.Н., Твердикова М.А., Вересова А.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // РМЖ. 2011. №20. С.20–21.
- Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю. Прогестеронобусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности // РМЖ. 2004. №13. С.40–43.
- Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. 5-е изд., исправл. и доп. СПб.: Ольга, 2000. 572 с.
- Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Якубович Д.В. Клинико-иммунологическое обоснование терапии больных острым воспалением придатков матки // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2004. Т.1. №3. С.26–29.
- Цвелев Ю.В., Кочеровец В.И., Кира Е.Ф. и др. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике. СПб.: Питер Пресс, 1995. 320 с.
- Авдеева В.Б. Межуровневая коррекция цитокиновой регуляции гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин при помощи информационно-волновой терапии [Электронный ресурс] // Medlinks.ru [Официальный сайт]. URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=18532> (дата обращения: 28.11.2012).
- Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Колесникова Н.В. и др. Цитокины в патогенезе инфекций и иммунокоррекция // Аллергол. и иммунол. 2001. Т.2. №3. С.6.
- Каграманова Ж.А., Сускова В.С., Емец В.И. Состояние иммунной и интерфероновой систем у больных воспалительными заболеваниями придатков матки // Цитокины и воспаление. 2002. Т.1. №2. С.148–149.
- Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Новое поколение противовирусной терапии при рецидивирующем простом герпесе // Эффективная фармакотерапия. 2012. №1. С.36–42.

## Информация об авторах:

Праведников Николай Николаевич, врач-консультант ООО «Независимая лаборатория «ИНВИТРО»  
Адрес: 117419, Москва, Нагатинская ул., 1, стр. 1  
Телефон: (495) 363-0363  
E-mail: [pravednikov@invitro.ru](mailto:pravednikov@invitro.ru)

Овсепян Нона Робертовна, врач-консультант гинеколог ООО «Независимая лаборатория «ИНВИТРО»  
Адрес: 117419, Москва, Нагатинская ул., 1, стр. 1  
Телефон: (495) 363-0363  
E-mail: [ovsepyan@invitro.ru](mailto:ovsepyan@invitro.ru)