

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТИНФЕКЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

© 2018 г. Е. А. Михайлова¹, Г. О. Махалова¹, О. О. Жеребятьева¹,
С. Б. Киргизова¹, Л. М. Азнабаева¹, М. В. Фомина¹, Д. Г. Укубаева¹,
А. Ю. Миронов²

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия;

²ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
им Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека Москва, Россия

Поступила: 11.05.2018. Принята: 20.06.2018

В клинической медицине широко используются иммуномодулирующие препараты, как лекарственные средства для лечения воспалительных заболеваний микробной этиологии. Авторами в результате исследований было оценено влияние препарата «Циклоферон» на нормализацию уровней цитокинов ИЛ-1β и IFN-γ в урогенитальном отделяемом у обоих супругов при комплексной прегравидарной подготовке. Установлено, что предлагаемая иммуномодулирующая терапия постинфекционных нарушений фертильности с использованием препарата «Циклоферон», назначаемая персонализировано обоим супругам с учётом их анамнеза и состояния иммуноцитокинового статуса, помогает нормализовать иммунологический баланс партнеров, что содействует успешному зачатию и пролонгации беременности до своевременных родов.

Ключевые слова: Иммуномодулирующая терапия, фертильность, циклоферон, местный иммунитет

DOI: 10.31857/S102872210002413-9

Адрес: 460000 Оренбург, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Михайлова Елена Алексеевна.

Тел.: +79058859475, **E-mail:** k_microbiology@orgma.ru

Авторы:

Михайлова Е. А., д.б.н., заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия;

Махалова Г. О., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия;

Жеребятьева О. О., к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия;

Киргизова С. Б., к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия;

Азнабаева Л. М., к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия;

Фомина М. В., к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия;

Укубаева Д. Г., ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия;

Миронов А. Ю., д.м.н., ведущий сотрудник ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского», Москва, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение репродуктивного здоровья является одной из медико-социальных проблем современного здравоохранения. Необходимость профилактики постинфекционных репродуктивных осложнений определяется ростом числа бесплодных браков, причиной которых в значительном проценте случаев являются урогенитальные воспаления [1].

В современных условиях воспалительные заболевания половых органов характеризуются рядом особенностей: увеличением значимости условно-патогенной флоры, ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов, измене-

нием клинической картины — бессимптомные, стертые формы, атипичное течение. Развитие длительно текущих воспалительных процессов сопровождается изменениями иммунной системы организма, которые влияют на течение и соответственно, исход заболевания [2].

Установлено, что одной из основных причин возникновения бесплодия у женщин репродуктивного возраста являются воспалительные заболевания органов малого таза, провоцирующие иммунный дисбаланс в организме [3]. Показано, что при урогенитальном дисбактериозе, даже при отсутствии инфекций, повышается локальный уровень провоспалительных цитокинов, что может служить этиологическим фактором как женского, так и мужского бесплодия [4]. Известны данные о повышении продукции цитокинов у женщин с эндометриозом, сочетающимся с бесплодием [5].

В процессе лечения инфекций, передающихся половым путем, связанных с формирующейся иммунной патологией, традиционные методы с использованием антимикробной терапии бывают не всегда эффективными.

При выборе новых терапевтических препаратов внимание исследователей обращено на широко используемые лекарственные средства для комплексного лечения воспалительных заболеваний микробной этиологии — иммуномодулирующие препараты. Есть данные о применении для лечения урогенитальных микстинфекций иммуномодулятора «Полиоксидоний», что способствовало более быстрому разрешению симптомов воспаления, устранению дисбаланса в локальном иммунном статусе, приводило к восстановлению колонизационной резистентности по сравнению с базисной терапией [6]. Показана целесообразность применения препаратов индукторов интерферона для повышения эффективности профилактики и лечения торпидных форм инфекционного процесса, в том числе и при урогенитальных инфекциях [7, 8].

В связи с вышеизложенным представляется актуальным обоснование возможности применения средств коррекции иммунного гомеостаза для терапии нарушений фертильности.

Целью исследования явилась оценка эффективности использования препарата «Циклоферон» для терапии постинфекционных нарушений фертильности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 63 парах пациентов перенесших урогенитальную инфекцию

(контроль излеченности проводился бактериологическим методом), проходивших обследование и лечение в ГАУЗ ООКБ № 2 г. Оренбурга. Для включения в группу прегравидарной подготовки брали супружеские пары, в которых каждый из супругов на момент включения в группу имел прогностически значимые уровни ИЛ-1 β и IFN- γ [4]. Этот диагностический тест применялся и для контроля состояния факторов местного иммунитета после иммуномодулирующей терапии. Все пациенты дали информированное согласие на проведение обследования и терапию. На момент обследования, после ранее проведенной антибактериальной терапии, пациентов беспокоило отсутствие зачатия в течение 1–5 лет, других жалоб не наблюдалось.

Исследование эякулята и цервикального отделяемого включало определение ИЛ-1 β , IFN- γ , а также оценку спермограммы. Исследование уровней ИЛ-1 β и γ -IFN проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа, с использованием наборов реагентов фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) в соответствии с инструкцией по применению реактивов. Все образцы исследовались в дубликатах. Учет результатов проводили измерением оптической плотности опытных и контрольной проб на планшетном вертикальном фотометре Multiskan Labsystems (Финляндия) при длине волны 450 нм.

Для нормализации цитокинового профиля обоим пациентам назначали индуктор эндогенного интерферона — препарат «Циклоферон» (регистрационный номер: Р № 001049/01 от 14.03.2008) Производитель: ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН».

Статистическая обработка данных выполнена с использованием методов вариационной статистики в программе Statistica 10.0 Statsoft incorp.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для включения в группу прегравидарной подготовки брали супружеские пары, в которых каждый из супругов в анамнезе был излечен от микробного урогенитального воспаления и на момент включения в группу имел прогностически значимые уровни ИЛ-1 β и IFN- γ .

Первичное исследование уровня противовоспалительных цитокинов в группе прегравидарной подготовки показало повышенные концентрации ИЛ-1 β и IFN- γ : у мужчин ИЛ-1 β

присутствовал на среднем уровне $38,8 \pm 3,8$ пг/мл), а IFN- γ на среднем уровне $10,2 \pm 0,5$ пг/мл; у женщин уровни изученных цитокинов, также были достоверно выше показателей, характерных для здоровых лиц: ИЛ-1 β — $39,7 \pm 3,6$ пг/мл, а IFN- γ — $10,1 \pm 0,6$ пг/мл (у здоровых лиц — $14,1 \pm 2,1$ пг/мл и $7,2 \pm 0,4$ пг/мл, соответственно).

Для нормализации цитокинового профиля назначали индуктор эндогенного интерферона — «Циклоферон», который пациенты принимали перорально по схеме, указанной в инструкции к препарату, а именно по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 20-ти дней, причем прием начинают с пятого дня менструального цикла женщины.

Предлагаемая иммуномодулирующая терапия основана на полученных авторами в ходе исследований результатах, а именно, что при пероральном приеме индуктора эндогенного интерферона — «Циклоферона» снижается уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и IFN- γ в урогенитальных секретах женщин и мужчин и происходит нормализация цитокинового статуса.

После проведенной иммуномодулирующей терапии препаратом «Циклоферон», содержание противовоспалительных цитокинов в отделяемом полового тракта как у мужчин, так и у женщин понизилось до нормального уровня: у мужчин на 17 день, а у женщин — на 20 день приема препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной медицине всё более востребованными являются методы персонализированного подхода, комплекс прегравидарной подготовки каждой супружеской пары, который должен включать лечебно-профилактические мероприятия, направленные на адекватную коррекцию выявленных компрометированных механизмов здоровья.

Принимая во внимание, что существующие методы лечения бесплодия воспалительного генеза возобновляют репродуктивную функцию только у 21–47% женщин [3], разработка новых методов профилактики бесплодия воспалительного генеза является актуальной задачей современной фундаментальной медицины.

Предлагаемая иммуномодулирующая терапия постинфекционных нарушений фертильности с использованием препарата «Циклоферон», назначаемая персонализировано обоим супругам с учётом их анамнеза и состояния

иммуноцитокринового статуса, помогает нормализовать иммунологический баланс партнеров, что содействует успешному зачатию и пролонгации беременности до своевременных родов.

Научные исследования выполнены по проекту «Технология рационального применения лекарственных препаратов, избирательно подавляющих факторы вирулентности микроорганизмов» НИР в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2018–2020 годы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Об утверждении концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: указ Президента Российской Федерации № 1351 от 09.10.2007 (ред. от 01.07.2014). [About the approval of the concept of demographic policy of the Russian Federation for the period till 2025: the decree of the President of the Russian Federation No. 1351 of 09.10.2007 (the edition of 01.07.2014). Russian].
2. Довлетханова Д. Р. Возможность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении ВЗОМТ. Медицинский совет 2012, 12, 84–87. [Dovletkhanova D. R. The possibility of using immunomodulators in the complex treatment of PID. Medical Council 2012, 12, 84–87. Russian].
3. Яковлева Е. А. Пути восстановления функциональной активности репродуктивных органов женщин после перенесенных воспалительных заболеваний. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина, Фармация 2013, 24, 25(168), 66–72. [Yakovleva E. A. Ways of restoration of functional activity of reproductive organs of women after the transferred inflammatory diseases. Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine, Pharmacy 2013, 24, 25 (168), 66–72. Russian].
4. Жеребятьева О. О., Сетко Н. П., Михайлова Е. А., Киргизова С. Б., Константинова О. Д., Кшнясева С. К., Махалова Г. О., Ляшенко И. Э. Иммунологические критерии прогнозирования вторичного бесплодия. Российский иммунологический журнал 2015, 9(18), 2 (1), 378–379. [Zherebyatieva O. O., Setko N. P., Mikhailova E. A., Kirgizova S. B., Konstantinova O. D., Kshnyaseva S. K., Mahalova G. O., Lyashenko I. E. Immunological criteria for forecasting the secondary sterility. Russian Immunological Journal 2015, 9 (18), 2 (1), 378–379. Russian].
5. Анциферова Ю. С., Сотникова Н. Ю., Шохина М. Н. Цитокиновый профиль перинеальной жидкости при эндометриозе: связь с бесплодием. Цитокины и воспаление 2002, 11, 2, 145–146. [Antsiferova Yu. S., Sotnikova N. Yu., Shokhina M. N. Cytokine profile of perineal fluid in endometriosis: connection with infertility. Cytokines and inflammation 2002, 11, 2, 145–146. Russian].

6. Летьева О. И., Гизингер О. А. Терапия урогенитальных микстинфекций у женщин репродуктивного возраста: современное состояние проблемы. Гинекология 2014, 16, 6, 15–20. [Letyeva O. I., Hisinger O. A. Therapy of urogenital mixed infection in women of reproductive age: current state of problem. Gynecology 2014, 16, 6, 15–20. Russian].
7. Михайлова Е. А., Киргизова С. Б., Миронов А. Ю. Жеребятёва О. О., Махалова Г. О. Санация стафилококкового бактерионосительства – новые возможности и перспективы. Клиническая лабораторная диагностика 2015, 60, 7, 56–57. [Mikhailova E. A., Kirgizova S. B., Mironov A. Yu., Zherebyateva O. O., Mahalova G. O. Sanitation of staphylococcus bacteria carrying: new possibilities and prospectives. Clinical laboratory diagnostics, 2015, 60, 7, 56–57. Russian].
8. Линимент циклоферона (меглумина акридоната) в клинической практике: Клинические рекомендации для врачей. СПб, 2007, 80 с. [Liniment of cycloferon (meglumin acridonacetate) in clinical practice: Clinical guidelines for physicians. St. Petersburg, 2007, 80p. Russian].

IMMUNOMODULATORY THERAPY POST-INFECTIOUS DISORDERS OF FERTILITY

© 2018 Е. А. Mikhailova¹, G. O. Makhalova¹, O. O. Zherebyateva¹, S. B. Kirgizova¹, L. M. Aznabaeva¹, M. V. Fomina¹, D. G. Ukubaeva¹, A. Yu. Mironov²

¹Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;

²The G. N. Gabrichevskii Moscow research institute of epidemiology and microbiology of Rosпотребнадзор of Russia, Moscow, Russia

Received: 11.05.2018. Accepted: 20.06.2018

The immunomodulatory drugs are widely used in clinical medicine as medicines for the treatment of inflammatory diseases of microbial etiology. The authors experimentally evaluated the influence of the drug “Cycloferon” on the normalization of the levels of cytokines IL-1 β and IFN- γ in the genital discharge of both spouses in complex pregravid preparation. Proposed immunomodulatory therapy for the prevention of post-infectious disorders of fertility with the use of the drug “ Cycloferon”, personified assigned to both spouses, taking into account their medical history and condition immunocytokines status, helps to regulate the immunological balance of the partners that contributes to the successful conception and prolongation of pregnancy to timely delivery.

Key words: Immunomodulatory therapy, fertility, cycloferon, local immunity

Authors:

Mikhailova E. A. ✉ MD, Ph.D., Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, FSBEI HE «Orenburg State Medical University», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, Russia; 460000 Orenburg, FSBEI HE «Orenburg State Medical University», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Phone: +79058859475, E-mail: k_microbiology@orgma.ru

Makhalova G. O., Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, FSBEI HE «Orenburg State Medical University», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, Russia;

Zherebyateva O. O., Ph.D., Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, FSBEI HE «Orenburg State Medical University», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, Russia;

Kirgizova S. B., Ph.D., Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, FSBEI HE «Orenburg State Medical University», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, Russia;

Aznabaeva L. M., Ph.D., Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, FSBEI HE «Orenburg State Medical University», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, Russia;

Fomina M. V., Ph.D., Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, FSBEI HE «Orenburg State Medical University», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, Russia;

Ukubaeva D. G., Assistant of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, FSBEI HE «Orenburg State Medical University», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, Russia;

Mironov A. Yu., MD, Ph.D., Leading Researcher of the Moscow G. N. Gabrichevskii Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia.