

Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии инфекций нижнего отдела урогенитального тракта у женщин

Г.Б.Дикке[✉], В.В.Остроменский

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И.Иноземцева». 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр-т, д. 22М, пом. Н

[✉]galadikke@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Показатели иммунной системы женщин находятся в зависимости от циклических гормональных влияний, снижаются в период овуляции и в лютеиновой фазе менструального цикла, формируя «окно уязвимости», когда риск инфицирования патогенными и условно-патогенными микроорганизмами повышается. Воспалительная реакция инфицированных тканей, в свою очередь, усугубляет эти нарушения. В подобных условиях необходимо не только использовать эмпирические схемы антимикробной терапии, охватывающие весь возможный спектр возбудителей, но и рассматривать возможность и необходимость комплексного подхода с использованием адъювантных методов лечения (детоксикационная, иммуномодулирующая, поддерживающая терапия).

Цель. Определить иммунологические изменения в организме женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями нижнего отдела полового тракта и обосновать роль иммуномодуляторов в повышении эффективности лечения и профилактике рецидивов.

Материалы и методы. Для написания данного обзора осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLIBRARY и пр.) за последние 2–22 года. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. Применение азоксимера бромидом благодаря иммуномодулирующему, противовоспалительному и детоксицирующему действию способствует повышению эффективности лечения: элиминация патогенной флоры происходит эффективнее на 30%, в 2 раза быстрее купируются клинические проявления, снижается риск рецидивов.

Заключение. Для активации противоинфекционного иммунитета целесообразно комплексное лечение с использованием иммуномодуляторов.

Ключевые слова: вагинит, цервицит, иммунитет, «окно уязвимости», половые гормоны, азоксимера бромид.

Для цитирования: Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии инфекций нижнего отдела урогенитального тракта у женщин. Гинекология. 2019; 21 (1): 69–74. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190220

Review

Immunomodulators use in a treatment of lower urogenital tract infections in women

Galina B. Dikke[✉], Vladimir V. Ostromensky

F.I.Inozemtsev Academy of Medical Education. 22M, Moskovskii av., Saint Petersburg, 190013, Russian Federation

[✉]galadikke@yandex.ru

Abstract

Relevance. Women' immune system indexes are dependent on cyclic hormonal influences. They decrease in the ovulation and in luteal phase of the menstrual cycle forming a "window of vulnerability" when there is an increased risk of infection with pathogenic and opportunistic microorganisms. Infected tissues inflammatory reaction in its turn aggravates these disorders. For these reasons, one should not only use empirical regimens of antimicrobial therapy covering wide spectrum of pathogens, but also to consider the possibility and need of a comprehensive approach with use of adjuvant treatment methods (detoxification, immunomodulatory, supportive therapy).

Aim. To determine immunological changes in the body of women with lower genital tract infectious and inflammatory diseases and to justify a role of immunomodulators in increasing of treatment and relapse prevention efficacy.

Materials and methods. In order to write this review domestic and foreign publications were searched in Russian and international search systems (PubMed, eLIBRARY, etc.) for the last 2–22 years. The review included articles from peer-reviewed literature.

Results. Due to its immunomodulatory, anti-inflammatory and detoxifying effects azoximer bromide contributes to an increase in treatment efficacy: elimination of pathogenic flora increases by 30%, clinical manifestations resolution occurs 2 times faster, a relapse risk reduces.

Conclusion. To activate anti-infective immunity a comprehensive treatment with immunomodulators use is advisable.

Key words: vaginitis, cervicitis, immunity, "window of vulnerability", sex hormones, azoxymere bromide.

For citation: Dikke G.B., Ostromensky V.V. Immunomodulators use in a treatment of lower urogenital tract infections in women. Gynecology. 2019; 21 (1): 69–74. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190220

Актуальность

Современной особенностью воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта у женщин являются их высокая распространенность и полимикробный характер поражения с вовлечением как облигатных возбудителей (гонококки, хламидии, микобактерии и др.), так и условно-патогенной микрофлоры, входящей в состав нормальной микробиоты влагалища, что обуславливает неспецифичность и многообразие клинической картины и частые рецидивы (до 50% в течение одного года) [1].

В структуре заболеваний женской половой сферы воспалительные процессы влагалища (вагинит) и шейки матки (цервицит) занимают лидирующее положение – от 30 до 80% [2].

Наиболее распространенными нозологиями являются кандидозный вульвовагинит, вызванный грибами рода

Candida spp. (22–30% в популяции), и аэробный (ранее – неспецифический) вагинит (12–23%), в этиологии которого «заинтересованы» *Enterobacteriaceae* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и др. [3, 4].

Цервицит классически связан с инфицированием *Chlamydia trachomatis* и/или *Neisseria gonorrhoeae*, но также может быть вызван *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* [5]. Неспецифический цервицит может достигать 89% среди женщин с патологическими выделениями [6].

Кроме того, бактериальная инфекция нередко сочетается с вирусной инвазией (папилломавирусом, герпес-вирусом, цитомегаловирусом) – 71% и бактериальным вагинитом, при котором воспалительная реакция тканей отсутствует, – 57% [7, 8].

В настоящее время изменение количественного и качественного состава, а также свойств локальной микрофлоры

Показатели местного иммунитета у пациенток с урогенитальными инфекциями (M±m) [23, фрагмент] Indexes of local immunity in patients with urogenital infections (M±m) [23, fragment]		
Показатели	Здоровые (n=50)	Пациентки с урогенитальными инфекциями (n=102)
IgA, г/л	1,65±0,31	0,93±0,3
sIgA, г/л	0,081±0,04	0,053±0,02
IgG	3,6±1,2	5,8±2,2
Лизоцим, нг/мл	0,028±0,01	0,014±0,003
Лактоферрин, нг/мл	0,13±0,02	0,06±0,02
Дефензины, нг/мл	0,19±0,09	0,12±0,02
BPI, нг/мл	0,97±0,31	0,54±0,021

Примечание. Все показатели у пациенток с урогенитальными инфекциями имели статистически значимые отличия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).
Note. All indexes in patients with urogenital infections had statistically significant differences compared with the control group ($p < 0,05$).

рассматривается как «дисбиоз» [9]. Такой бактериально-вирусный «коктейль» представляет собой высокий риск осложненной беременности, таких как хориоамнионит, послеродовой эндометрит, преждевременный разрыв плодных оболочек и, в особенности, невынашивание и недонашивание [5, 8, 10]. Так, нами было показано, что у женщин с дисбиозом влагалища на фоне ВПЧ-инфекции преждевременные роды (ранее 37-й недели беременности) имеют высокую степень сопряженности с такими факторами риска, как отсутствие эффекта от лечения анаэробного и сочетанного аэробно-анаэробного дисбиоза (коэффициент Крамера $VC=0,725$; $p=0,0001$), и их рецидивы во II–III триместрах ($VC=510$; $p=0,0001$). Те же факторы, а также наличие рецидивирующих дисбиозов в анамнезе (до наступления беременности) и доброкачественных поражений шейки матки LSIL и HSIL имеют сильную сопряженную связь с самопроизвольными выкидышами (13–22 нед беременности; $VC=0,511$ и $0,528$ соответственно; $p=0,0001$) [8].

Колонизационная резистентность влагалища. Механизмы, обеспечивающие стабильность количественного и видового состава нормальной микрофлоры влагалища – колонизационную резистентность, – связывают с постоянно обитающей микрофлорой, которая у женщин репродуктивного возраста представлена группой перекисспродуцирующих лактобактерий. Основными представителями экосистемы влагалища являются лактобактерии 4 видов: *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum* и *L. celibiosus* [11]. Аггезия лактобактерий на эпителиальных клетках влагалища приводит к образованию биопленок, окруженных продуктами их метаболизма – гликокаликсом. Обеспечивая кислую среду (рН 4,5), они способствуют созданию неблагоприятных условий для размножения патогенной и транзитной условно-патогенной микрофлоры и создают местную иммунную защиту организма [11].

Механизмы иммунной защиты нижних отделов полового тракта у женщин

Врожденный иммунитет включает в себя механический барьер (эпителий, слизь, кислотность), систему комплемента, иммунные клетки, иммуноглобулины (Ig), антимикробные пептиды и находится под регуляцией цитокинов и хемокинов [12]. Интерфероны (ИФН) – важное семейство цитокинов, которые участвуют в иммунной защите слизистых оболочек женского репродуктивного тракта от бактерий и вирусов, быстро вырабатываясь в их присутствии. В большинстве случаев секреция хемокинов важна для привлечения иммунных клеток на поверхность эпителия [13].

Адаптивный иммунитет – специфический иммунный ответ, который развивается вследствие стимуляции антиген-презентирующих Т-клеток (макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса) и секреции антител В-клетками к определенному патогену. Эффекторными компонентами являются Т-клетки CD4+ и цитокины, которые они секретируют, CD8+ и Ig. CD4+ подразделяют на Th1- и Th2-клетки. Th1-клеточный иммунитет включает уничтожение внутриклеточных патогенов путем секреции высоких уровней ИФН- γ , который, в свою очередь, активирует CD8+, что и

приводит к разрушению инфицированных клеток. Т-хелперы (Th2) активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа, продуцируют интерлейкины (ИЛ)-4, 5 и 13 [14].

Гуморальный иммунитет характеризуется производством антигенсвязывающих антител, способствуя фагоцитозу и индукции антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности или элиминации антигенов через систему комплемента. В первую очередь в слизистой оболочке половых путей обнаруживают IgG и IgA. Традиционно IgA является основным Ig, который присутствует в выделениях, однако в женских половых путях секреция IgG преобладает над секрецией IgA [15].

Хронические инфекционно-вирусные заболевания влагалища и бактериальный вагиноз чаще всего бывают обусловлены подавлением активности местных факторов иммунитета, прежде всего из-за снижения синтеза секреторного IgA (sIgA), основным функциональным свойством которого является защита слизистых оболочек от микробной агрессии. Антиадгезивные свойства sIgA обеспечивают его антибактериальные и противовирусные свойства. Снижение концентрации этого Ig во влагалище и цервикальном канале вызывает повышение восприимчивости организма женщин к бактериальным и вирусным инфекциям [2].

Гормональная регуляция местного иммунитета

Взаимодействие микрофлоры с иммунной системой организма обеспечивает состояние колонизационной резистентности, отличительной особенностью которой является строгая гормональная зависимость.

Влияние половых гормонов на иммунитет слизистых оболочек мочеполювых путей объясняет динамическую изменчивость микробиоты влагалища на разных этапах жизни женщины, а также в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла на протяжении репродуктивного периода [16].

Мукозальный иммунный ответ (врожденный и адаптивный) находится под воздействием системного иммунитета, который, в свою очередь, подвержен гормональным влияниям [14]. Половые стероиды регулируют иммунную систему на всем протяжении репродуктивного тракта, создавая условия для миграции сперматозоидов, оплодотворения, имплантации и беременности, путем подавления иммунного ответа на чужеродный агент [17].

В настоящее время имеется большое количество литературы о влиянии эстрогенов на клетки врожденной иммунной системы (нейтрофилы, макрофаги/моноциты, природные клетки-киллеры, дендритные клетки) и адаптивную иммунную систему (Т- и В-клетки).

Было показано, что эстрогены регулируют количество и функции нейтрофилов и цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β) [18]. В пролиферативную фазу менструального цикла, когда уровень эстрогенов максимален, отмечается увеличение числа макрофагов, гранулоцитов и дендритных клеток в строме эндометрия и в железистом эпителии. Напротив, в период повышения кон-

центрации прогестерона активность фагоцитарного звена иммунитета резко падает [12].

С другой стороны, эстрадиол оказывает супрессивное действие на активность натуральных киллеров (NK-клетки) и нейтрофильной эластазы (NE), участвующей в разрушении бактериальной стенки. Так, в исследовании F.Tawara и соавт. показано, что концентрация NE в цервикальном канале имеет минимальные значения во время овуляции и составляет во время фолликулиновой, овуляторной и секреторной фаз $0,73 \pm 0,57$, $0,29 \pm 0,33$ ($p=0,024$) и $1,32 \pm 1,24$ мкг/мл ($p=0,049$) соответственно [19].

Исследования показали, что уровень антимикробных пептидов β -дефензинов, участвующих в противомикробной защите, к началу овуляции начинает снижаться и остается низким на протяжении всей лютеиновой (секреторной) фазы. Во время лютеиновой фазы возрастает секреция секреторного ингибитора лейкоцитарных протеаз (secretory inhibitor of leukocyte proteases – SLP), который подавляет иммунный ответ, реализуемый в первую очередь фагоцитарным звеном. При этом снижаются продукция антимикробных пептидов, созревание цитотоксических T-клеток, синтез хемокинов, что приводит к обеднению слизистых нейтрофилами. Также уменьшаются активность натуральных киллеров, экспрессия рецепторов и синтез ФНО- α [17].

Что касается гуморального иммунитета, то под влиянием эстрогенов уровни IgA и IgG резко снижаются в течение фолликулиновой фазы, достигая минимума в период овуляции. M.Safaian и соавт. отметили снижение IgA на 78% и IgG – на 83% между фолликулярной фазой и перивуляторным периодом. Причем это снижение является более выраженным у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы [20].

Весьма интересными оказались результаты исследования T.Lorenz и соавт., которые определяли IgA и IgG у сексуально активных (с использованием презерватива и без) и абстинентных женщин (вычислялся индекс Коэна d). Наиболее низкий уровень IgG во время овуляции был у сексуально активных женщин, не использовавших презерватив ($d=0,11$). Гораздо выше он оказался при использовании презерватива ($d=0,63$) и наиболее высоким у женщин, не имевших половых контактов ($d=0,77$) [21].

Аналогичную динамику продемонстрировал IgA, оказавшийся максимальным у женщин с низкой частотой или отсутствием сексуальной активности ($d=0,63$), тогда как высокая сексуальная активность была связана со снижением IgA во время овуляции ($d=0,25$), при этом эффект от использования презерватива был незначительным ($d=0,09$). Иными словами, у сексуально активных женщин иммун-

ная защита была ниже, что определяет «компромисс» между созданием условий для наступления беременности и иммунитетом [21].

Таким образом, возникает период низкой иммунной защиты на протяжении овуляции и последующей секреторной фазы менструального цикла. Его называют «окном уязвимости», поскольку именно в этот период слизистая оболочка репродуктивного тракта женщины становится наиболее незащищенной в отношении возбудителей инфекций полового тракта [14, 22].

В результате создаются условия для распространения инфекции и снижения эффективности этиотропной терапии, что ведет к частым рецидивам и переходу инфекционно-воспалительного процесса в хроническую стадию [22].

Отечественными учеными также было показано, что у пациенток с урогенитальными инфекциями наблюда-

ется снижение показателей местного иммунного ответа (см. таблицу) [23].

Изучение факторов местного иммунитета во влагалищной жидкости и цервикальной слизи у пациенток с наличием цервицитов и уретритов, ассоциированных с микоплазменной инфекцией, позволило установить статистически достоверное снижение показателей IgA и sIgA, лизоцима, лактоферрина и дефензинов, увеличение IgG по сравнению с аналогичными параметрами здоровых лиц [24]. Увеличение IgG, как правило, всегда сопряжено с высокой и длительной антигенной нагрузкой.

Под влиянием гормонов происходит ослабление трансэпителиальной резистентности. Эстрадиол снижает прочность межэпителиальных контактов, тем самым создавая дополнительные возможности для проникновения возбудителя в слизистую оболочку. Прогестерон усугубляет ситуацию, повышая вязкость слизи, снижая эвакуацию патогенов [37].

Инфицирование, нарушение колонизационной резистентности, воспаление сопровождаются нарушением структуры, трофики, метаболических процессов и функции слизистой оболочки, способствуя в совокупности с бактериальными экзо- и эндотоксинами развитию микробно-тканевой интоксикации.

В связи с этим отмечается, что в комплексной терапии острых и хронических воспалительных заболеваний органов малого таза с целью снижения микробно-тканевой интоксикации и восстановления иммунологической реактивности целесообразно применять средства с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, а также обладающих детоксикационной активностью [2].

Комплексное лечение инфекций нижнего отдела полового тракта

В подобных условиях необходимо не только использовать эмпирические схемы антимикробной терапии, охватывающие весь возможный спектр возбудителей [25], но и рассматривать возможность и необходимость комплексного подхода с использованием адьювантных методов лечения (детоксикационная, иммуномодулирующая, поддерживающая терапия).

Выбор адекватных этиотропных (антибактериальных, противовирусных и противогрибковых) средств – первый и основной шаг в терапии воспалительных процессов нижнего отдела урогенитального тракта женщин. С учетом сведений о недостаточности иммунного ответа и микробно-тканевой интоксикации на фоне воспаления коррекция и стабилизация иммунных нарушений и снижение интоксикации во время стартовой терапии и в период обострения заболевания, а также на этапе реабилитации представляются актуальными, а их результатом должно стать предупреждение осложнений, перехода воспалительного процесса в хроническую стадию и развития рецидивов заболевания. Этим обусловлена актуальность стартовой терапии этиотропными препаратами в комплексе с иммуномодуляторами.

Следует отметить, что если подходы к этиотропной терапии большинства инфекций достаточно хорошо разработаны и внедрены в практику на уровне стандартизованных протоколов, то иммуномодулирующая терапия до сих пор является поводом для многочисленных дискуссий. Однако, несмотря на отсутствие согласованных принципов иммуномодулирующей терапии, многие специалисты связывают надежды по оптимизации результатов именно с данным видом лечения [26].

Среди лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующими свойствами и предлагаемых фармацевтической промышленностью в настоящее время, имеется большая группа препаратов, насчитывающих более 200 единиц [27], однако эффективность большинства из них не подтверждена результатами клинических испытаний, особенно с точки зрения доказательной медицины [28].

Кроме того, у большинства из них показанием к применению остаются лишь вирусные инфекции либо профилактика хронических воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации. И только немногие показаны для лечения острых и обострений хронических рецидивирующих заболеваний полового тракта, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, способные оказывать детоксицирующий эффект [27]. Примером такого препарата является лекарственный препарат Полиоксидоний (азоксимера бромид), который применяется в практической медицине уже более 20 лет.

Эффективность применения иммуномодулирующей терапии в лечении неспецифических воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки на примере азоксимера бромида

Азоксимера бромид (Полиоксидоний, ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) был создан в Государственном научном центре Института иммунологии Минздрава России

Р.В.Петровым, Р.М.Хайтовым, А.В.Некрасовым, Р.И.Атауллахановым, Н.Г.Пучковой и А.С.Ивановой и с 1996 г. разрешен к применению в России. В 2002 г. за создание Полиоксидония профессор А.В.Некрасов удостоен Государственной премии РФ. По мнению одного из крупнейших иммунологов М.Села из Вейцманновского института (Израиль), эта работа стала первым примером успешного использования синтетических полимеров для лечения болезней. С 2004 г. – препарат разрешен к применению в ряде стран СНГ и ЕС, а с 2007 г. – включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (утв. Распоряжением Правительства РФ от 29.03.2007 №376-р, последнее обновление – утв. от 10.12.2018 №2738-р).

По сведениям разработчика, азоксимера бромид – единственный высокомолекулярный полимерный препарат, созданный с помощью направленного химического синтеза, не несет чужеродной антигенной нагрузки, не содержит растительных компонентов и может применяться у пациентов с аллергией. N-оксидные группы обеспечивают водорастворимость, биodeградацию в организме, высокую детоксикационную и антиоксидантную способность. Действующее вещество блокирует растворимые токсические вещества и микрочастицы, снижает интоксикационную нагрузку и быстро улучшает самочувствие [29].

Основой механизма иммуномодулирующего действия азоксимера бромида является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования, синтеза ИФН- α и ИФН- γ , что приводит к повышению эффективности противовирусного и противобактериального иммунного ответа. Под воздействием азоксимера бромида на мембранные белки происходят изменение проницаемости иммунокомпетентных клеток (стимуляция иммуноцитов), проникновение внутрь клеток и увеличение количества H_2O_2 (стимуляция активности клеток) [30].

Принципиальное отличие Полиоксидония от большинства иммуномодуляторов состоит в том, что его можно применять для лечения не только хронических, но и острых инфекционных болезней вирусной, бактериальной и грибковой этиологии [31].

Результаты применения азоксимера бромида в комплексной терапии пациентов с урогенитальными инфекциями в отечественной литературе представлены многими авторами [23, 32, 33].

В этих исследованиях показано, что местное применение азоксимера бромида (12 мг вагинально ежедневно в течение 3 дней, затем через день на курс – 10 свечей) усиливает механизмы иммунной защиты слизистой оболочки. При этом уровень Ig в слизи цервикального канала практически достигает значений у здоровых женщин, а у пациенток без его применения остается ниже в 1,5–2 раза соответственно [23]. Также происходит повышение уровня sIgA – важнейшего фактора защиты слизистой репродуктивного тракта, увеличивается лизосомальная активность нейтрофилов в цервикальном секрете и активируется фагоцитарная активность макрофагов слизистой [23]. Элиминация патогенной флоры происходит эффективнее на 30%, в 2 раза быстрее купируются клинические проявления и нормализуется состав микробиоценоза влагалища [32]. Положительная динамика исчезновения клинических жалоб (зуд, жжение, выделения) наблюдается уже на 1–2-е сутки [33], нормализация кольпоскопической картины – к 4-му дню [32], ускоряется эпителизация и регенерация слизистой оболочки [2], снижается риск рецидивов (в течение 6–12 мес не отмечено рецидивов) [32].

Многоцентровое проспективное открытое неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности Полиоксидония PASS (Post Authorisation Safety Study) проведено в ЕС (Словакия) с участием 502 пациенток с хроническими рецидивирующими бактериальными или вирусными инфекциями в 15 исследовательских центрах. Было показано, что 90% лиц отметили улучшение состоя-

ния, а высокий профиль безопасности подтвержден у всех категорий пациентов [34].

Препарат хорошо переносится, не вызывает побочных эффектов и привыкания, имеет удобную схему приема (один раз в сутки) и совместим с любыми другими препаратами (не ингибирует изоферменты цитохрома P450), что обеспечивает высокую комплаентность и приверженность пациентов назначенному врачом курсу лечения и позволяет довести его до конца.

Азоксимера бромид помимо иммуномодулирующего обладает также детоксицирующим действием, которое обусловлено высокомолекулярной природой препарата, что позволяет ему сорбировать на своей поверхности токсины и микрочастицы и удалять их из организма путем биодеструкции до низкомолекулярных мономеров (выводятся преимущественно почками) [30, 31].

Кроме того, препарат обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием. Это достигается за счет прямой инактивации активных форм кислорода и других свободных радикалов, хелатирования (связывание и удаление из очага воспаления каталитически активных ионов железа – мощного стимулятора радикальных реакций), способности регулировать синтез медиаторов воспаления (ИЛ-1 и ФНО- α) и повышения устойчивости клеток к цитотоксическому воздействию патогенов [30].

Рекомендации по применению азоксимера бромид

Президиум Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов рекомендует включение препарата в схемы лечения заболеваний, сопровождающихся развитием вторичных иммунодефицитных состояний, без предварительного исследования иммунного статуса, поскольку Полиоксидоний является истинным иммуномодулятором (снижает повышенные, увеличивает сниженные и не влияет на нормальные показатели иммунного статуса) [35].

Национальное руководство «Гинекология» (2017 г.) содержит рекомендацию по использованию средств иммунотерапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов. Отмечается целесообразность использования азоксимера бромид внутримышечно (по 6 мг ежедневно первые 3 дня, далее через день общим курсом 10 инъекций) или в виде ректальных или вагинальных свечей (12 мг 3 дня ежедневно, далее через день до 10 суппозиторий) [36].

Показаниями, согласно инструкции по медицинскому применению азоксимера бромид, являются острые и обострения хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации (вирусной, бактериальной и грибковой этиологии) в составе комплексной терапии [30].

При остром течении заболевания прием Полиоксидоний целесообразно начинать в составе стартовой терапии одновременно с антибиотиками по принципу двойного удара, что повышает эффективность терапии в целом. У женщин с хроническим течением заболевания в отсутствие симптомов обострения или при первичном выявлении облигатных патогенов (*C. trachomatis*, *M. genitalium*) начинать лечение желательнее с курса иммунотерапии. Представляется целесообразным использование вагинальных суппозиторий и у тех пациенток, которые являются носителями папилломавирусной инфекции высокого онкологического риска [31].

Заключение

Таким образом, для активации противоинфекционного иммунитета целесообразно использование иммуномодуляторов (таких как азоксимера бромид), воздействующих на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, с целью элиминации патогенных микроорганизмов в комплексной терапии с антибиотиками, противогрибковыми, противопаразитарными или противовирусными средствами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. *Акуш. и гинекол.* 2017; 6: 121–8. DOI: 10.18565/aig.2017.6.151-8 [Dikke G.B. Polimikrobnye assotsiatsii v etiologii vospalitel'nykh zabolevaniy polovykh organov u zhenshchin. *Akush. i ginekol.* 2017; 6: 121–8. DOI: 10.18565/aig.2017.6.151-8 (in Russian).]
2. Сидорова И.С., Белопольская Х.А. Современные способы лечения инфекции нижнего отдела половых путей у женщин. *Вестн. РАМН.* 2012; 67 (4): 4–10. DOI: 10.15690/vramn.v67i4.192 [Sidorova I.S., Belopol'skaia Kh.A. Sovremennyye sposoby lecheniya infektsii nizhnego otdela polovykh putei u zhenshchin. *Vestn. RAMN.* 2012; 67 (4): 4–10. DOI: 10.15690/vramn.v67i4.192 (in Russian).]
3. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol* 2017; 168 (9–10): 845–58. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.004
4. Venugopal S, Gopalan K, Devi A, Kavitha A. Epidemiology and clinico-investigative study of organisms causing vaginal discharge. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2017; 38 (1): 69–75. DOI: 10.4103/2589-0557.203433
5. Gorgos LM, Sycuro LK, Srinivasan S et al. Relationship of specific bacteria in the cervical and vaginal microbiotas with cervicitis. *Sex Transm Dis* 2015; 42 (9): 475–81. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000318
6. Jayakumar NK. Cervicitis: how often is it non-specific? *J Clin Diagn Res* 2015; 9 (3): EC11–2. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11594.5673
7. Дикке Г.Б. Патологические выделения из влагалища: диагностика и лечение. *Доктор.Ру.* 2018; 6 (150): 26–9. [Dikke G.B. Patologicheskie vydeleniya iz vlagalishcha: diagnostika i lechenie. *Doktor.Ru.* 2018; 6 (150): 26–9 (in Russian).]
8. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Риск невынашивания и недонашивания беременности у женщин с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующими нарушениями биоценоза влагалища. *Акуш. и гинекол.* 2019. [Bebneva T.N., Dikke G.B. Risk nevyynashivaniia i nedonashivaniia beremennosti u zhenshchin s VPCh-infektsiei i retsidiviruiushchimi narusheniami biotsenoza vlagalishcha. *Akush. i ginekol.* 2019 (in Russian).]
9. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения. *Мед. совет.* 2014; 17: 128–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133 [Khrianin A.A., Reshetnikov O.V. Bakterial'nyi vaginoz. Novye predstavleniia o mikrobnom biosotsiume i vozmozhnosti lecheniia. *Med. sovet.* 2014; 17: 128–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133 (in Russian).]
10. Nelson DB, Hanlon A, Nachamkin I et al. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014; 28 (2): 88–96. DOI: 10.1111/ppe.12106
11. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акуш. и гинекол.* 2012; 7: 59–67. [Kira E.F., Prilepskaia V.N., Kostava M.N. et al. Sovremennyye podkhody k vyboru preparata lokal'nogo deistviia v terapii bakterial'nogo vaginoza. *Akush. i ginekol.* 2012; 7: 59–67 (in Russian).]
12. Шульженко А.Е., Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции урогенитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукосального иммунитета. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (6): 87–93. [Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuykova I.N. Recurrent mixed urogenital infections in women: correction strategy of mucosal immunity. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (6): 87–93 (in Russian).]
13. Fahey JV, Schaefer TM, Channon JY, Wira CR. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract. *Human Reprod* 2005; 20 (6): 1439–46.
14. Williams AE. *Immunology: Mucosal and body surface defences.* London: John Wiley & Sons, 2011.
15. Li Z, Palaniyandi S, Zeng R et al. Transfer of IgG in the female genital tract by MHC class I-related neonatal Fc receptor (FcRn) confers protective immunity to vaginal infection. *Proceedings National Academy Sci* 2011; 108 (11): 4388–93. DOI: 10.1073/pnas.1012861108

16. García-Gómez E, González-Pedrajo B, Camacho-Arroyo I. Role of Sex Steroid Hormones in Bacterial-Host Interactions. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 928290. DOI: 10.1155/2013/928290
17. Principles of Mucosal Immunology. Ed. by Smith PD, MacDonald TT, Blumberg RS. London, New York: Garland Science (Taylor & Francis Group), 2013.
18. Khan D, Ansar AS. The immune system is a natural target for estrogen action: opposing effects of estrogen in two prototypical autoimmune diseases. *Front Immunol* 2016; 6: 635. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00635
19. Tawara F, Tamura N, Suganuma N, Kanayama N. Changes in cervical neutrophil elastase levels during the menstrual cycle. *Reprod Med Biol* 2011; 11 (1): 65–8. DOI: 10.1007/s12522-011-0104-7
20. Safaiean M, Falk RT, Rodriguez AC et al. Factors associated with fluctuations in IgA and IgG levels at the cervix during the menstrual cycle. *J Infect Dis* 2009; 199 (3): 455–63. DOI: 10.1086/596060
21. Lorenz TK, Demas GE, Heiman JR. Interaction of menstrual cycle phase and sexual activity predicts mucosal and systemic humoral immunity in healthy women. *Physiol Behav* 2015; 152: 92–8. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.09.018
22. Wira CR, Fahey JV, Rodriguez-Garcia M et al. Regulation of Mucosal Immunity in the Female Reproductive Tract: The Role of Sex Hormones in Immune Protection Against Sexually Transmitted Pathogens. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72 (2): 236–58. DOI: 10.1111/aji.12252
23. Летяева О.И., Гизингер О.А. Терапия урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста: современное состояние проблемы. *Гинекология*. 2014; 16 (6): 16–20. [Letiaeva O.I., Gizinger O.A. Terapiia urogenital'nykh mikst-infektsii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: sovremennoe sostoianie problemy. *Gynecology*. 2014; 16 (6): 16–20 (in Russian).]
24. Соловьев А.М. Иммуноterapia в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций урогенитального тракта. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (6): 43–52. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.43-52 [Solovev A.M. Immunotherapy in combination treatment of bacterial genitourinary tract infections. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (6): 43–52. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.43-52 (in Russian).]
25. Хрянин А.А., Решетников О.В. Рациональная терапия сочетанных урогенитальных инфекций: анализ существующих тенденций. *Фарматека*. 2016; 12: 29–36. [Khrianiin A.A., Reshetnikov O.V. Ratsional'naiia terapiia sochetannykh urogenital'nykh infektsii: analiz sushchestvuiushchikh tendentsii. *Far-mateka*. 2016; 12: 29–36 (in Russian).]
26. Хрянин А.А. Возможна ли иммуноterapia урогенитальных инфекций с позиции доказательной медицины? *Клин. дерматология и венерология*. 2017; 3: 82–8. [Khrianiin A.A. Vozmozhna li immunoterapiia urogenital'nykh infektsii s pozitsii dokazatel'noi meditsiny? *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2017; 3: 82–8 (in Russian).]
27. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Редакция 20.01.2019. <https://grls.rosminzdrav.ru/> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv Minzdrava Rossii. Redaktsiia 20.01.2019. <https://grls.rosminzdrav.ru/> (in Russian).]
28. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммуноterapia ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перинальной локализации (систематический обзор литературы и мета-анализ применения инозина пранобекса). *Гинекология*. 2009; 11 (5): 22–33. [Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. Vspomogatel'naiia immunoterapiia VPCh-assotsiirovannykh porazhenii slizistykh obolochek i kozhi urogenital'noi i perinal'noi lokalizatsii (sistematicheskii obzor literatury i meta-analiz primeniia inozina pranobeksa). *Gynecology*. 2009; 11 (5): 22–33 (in Russian).]
29. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью. Патент РФ №2073031, 1997. [Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Ivanova A.S. et al. Proizvodnoe poli-1,4-etilenpiperazina, obladaiushchee immunomoduliruiushchei, protivovirusnoi i antibakterial'noi aktivnost'iu. Patent RF №2073031, 1997 (in Russian).]
30. Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний. Реестр лекарственных средств. 2018. <https://www.rlsnet.ru/> [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniui preparata Polioksidonii. Reestr lekarstvennykh sredstv. 2018. <https://www.rlsnet.ru/> (in Russian).]
31. Кузнецова И.В., Рашидов Т.Н. Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. *Гинекология*. 2016; 18 (5): 26–31. [Kuznetsova I.V., Rashidov T.N. Place of immunomodulators in the treatment of pelvic inflammatory diseases. *Gynecology*. 2016; 18 (5): 26–31 (in Russian).]
32. Золотов И.С., Остроменский В.В. Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов. *Гинекология*. 2011; 13 (3): 55–9. [Zolotov I.S., Ostromenskii V.V. Terapiia vospalitel'nykh zabolevaniy zhenskikh polovykh organov: vozmozhnosti immunomodulatorov. *Gynecology*. 2011; 13 (3): 55–9 (in Russian).]
33. Лебедев В.А., Пашков В.М. Современные принципы терапии кольпитов. Трудный пациент. 2011; 9 (8–9): 12–6. [Lebedev V.A., Pashkov V.M. Sovremennye printsipy terapii kol'pitol. *Trudnyi patsient*. 2011; 9 (8–9): 12–6 (in Russian).]
34. Pružinec P, Chirun N, Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. *Immunotherapy* 2018; 10 (2): 1–7. DOI: 10.2217/imt-2017-0116
35. Росийская Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Письмо вице-президента РААКИ проф. Н.И.Ильиной. Официальный сайт: <http://raaci.ru/> [Rossiiskaia Assotsiatsiia allergologov i klinicheskikh immunologov (RAAKI). Pis'mo vitse-prezidenta RAAKI prof. N.I.I'inoi. Ofitsial'nyi sait: <http://raaci.ru/> (in Russian).]
36. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. G.M.Savel'evoi, G.T.Sukhikh, V.N.Serova i dr. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
37. Wira CR, Fahey JV, Rodriguez-Garcia M et al. Patel. Regulation of Mucosal Immunity in the Female Reproductive Tract: The Role of Sex Hormones in Immune Protection Against Sexually Transmitted Pathogens. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72 (2): 236–58.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дикке Галина Борисовна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И.Иноземцева». E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Остроменский Владимир Владимирович – канд. мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И.Иноземцева». E-mail: ostromenskyv@gmail.com

Galina B. Dikke – PhD, Assistant Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, FI.Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Ostromensky V. Vladimirovich – PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, FI.Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: ostromenskyv@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019