

Мавлютова Г.И.

ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, кафедра дерматовенерологии и косметологии

Мавлютова Гузэль Ирековна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России

Домашний адрес: 420080, Казань, Волгоградская 3-70

Телефон: 927 249 11 63 (моб.), 843 238 69 16 (раб.)

E-mail: guzel.mavljutova@jandex.ru

### **Иммунопатогенетические аспекты терапии хронических инфекций, передаваемых половым путем**

Приведены данные об иммуногенезе хронических рецидивирующих инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) на современном этапе. Обоснована актуальность проблемы их лечения. Описана патогенетическая взаимосвязь нарушений иммунного гомеостаза с возникновением рецидивов, а также необходимость проведения лечебных мероприятий иммуномодулирующей направленности. Подробно освещены вопросы комбинированного лечения. Описано применение регуляторного гексапептида Имунофан. Показана высокая эффективность препарата в части каскадной регуляции иммунитета, а также купирования окислительного стресса, ведущего к нарушению метаболизма и нормального функционирования организма.

Ключевые слова: ИППП, хроническое воспаление, иммунодефицитное состояние, окислительный стресс, регуляторные пептиды, Имунофан, герпес, папилломавирусная инфекция, сифилис.

The data on immunogenesis chronic recurrent sexually transmitted infections (STD) at the present stage. The urgency of the problem of their treatment. Described pathogenetic relationship disorders of immune homeostasis with the occurrence of relapses and the need for therapeutic interventions immunomodulatory orientation. Discussed in detail issues of combined treatment. Describes the use of regulatory hexapeptide Imunofan. The high efficiency of the drug in the cascade regulation of immunity, as well as relief of oxidative stress, leading to disruption of metabolism and normal functioning of the body.

Keywords: STD, chronic inflammation, immunodeficiency, oxidative stress, regulatory peptides, Imunofan, herpes, human papillomavirus infection, syphilis.

## **Иммунопатогенетические аспекты терапии хронических инфекций, передаваемых половым путем**

**Заболевания, передающиеся половым путём (ЗППП)** или инфекции, передаваемые половым путём (ИППП) (Sexually Transmitted Diseases - STD) — это инфекционные заболевания, наиболее частым путём заражения, которыми является половой акт. В настоящее время их насчитывается более 20, на практике же специалисту чаще приходится оказывать помощь пациентам, у которых диагностирован сифилис, гонорея, хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, трихомониаз, кандидоз, бактериальный вагиноз, герпес, папилломавирусная инфекция. Важная роль в распространении ИППП принадлежит разнообразным факторам демографического, медицинского, социального, экономического, культурного, поведенческого характера. Но в последнее время одной из причин часто называется **резистентность** к противомикробным препаратам в связи с адаптационными изменениями возбудителей ИППП, самолечением, а также бесконтрольным приемом антибактериальных препаратов [1, 6, 10, 15].

В основе патогенеза хронических ИППП лежит **хроническое гранулематозное воспаление**, при котором организм не может уничтожить патогенный агент, но, в то же время, имеет возможность ограничить его распространение, локализовать в определенных участках органов и тканей. В силу того, что оно чаще возникает при инфекционных заболеваниях, его также называют специфическим. Хроническое воспаление — патологический процесс, характеризующийся персистенцией патологического фактора, развитием в связи с этим иммунологической недостаточности, что обуславливает своеобразие морфологических изменений тканей в области воспаления, течение процесса по принципу порочного круга, затруднение репарации и восстановления гомеостаза. По существу хроническое воспаление является проявлением возникшего дефекта в системе защиты организма к изменившимся условиям его существования. Развитие и течение инфекционного процесса во многом определяется состоянием иммунной системы, а результат - взаимодействием микроорганизмов с макроорганизмом, в первую очередь, через системный и локальный иммунный ответы, целью которых являются не только нейтрализация, разрушение и элиминирование антигена, но и запуск механизмов восстановления баланса нормального биотопа среды [2, 5, 14, 18]. Между воспалением и иммунитетом существует как прямая, так и обратная связь, так как оба процесса направлены на удаление чужеродного антигена с последующим его отторжением и ликвидацией последствий повреждения. У больных развивается лимфоцитопатия, в том числе снижается уровень Т-хелперов и Т-супрессоров, нарушается их соотношение, одновременно

повышается уровень образования антител, увеличивается концентрация в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), комплемента, что приводит к повреждению сосудов микроциркуляции и развитию васкулитов. При этом снижается способность организма к выведению иммунных комплексов. Падает также способность лейкоцитов к хемотаксису из-за накопления в крови продуктов распада клеток, микробов, токсинов, иммунных комплексов, особенно при обострении воспаления. Общим признаком хронического воспаления является нарушение циклического течения процесса в виде постоянного наслаивания одной стадии на другую, прежде всего стадий альтерации и эксудации на стадию пролиферации. Это ведет к постоянным рецидивам и обострениям воспаления и невозможности репарации поврежденных тканей и восстановления гомеостаза. Этиология процесса, особенности структуры и функции органа, в котором развивается воспаление, реактивность и другие факторы накладывают отпечаток на течение и морфологию хронического воспаления. Поэтому клинические и морфологические проявления хронического воспаления разнообразны. На молекулярном уровне непосредственная связь воспалительной и иммунной реакций определяется наличием у них общих медиаторов (цитокины, активные компоненты комплемента и метаболитов кислорода, эйкозаноиды и другие регуляторные макромолекулы). Ведущую роль играют активно фагоцитирующие макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, Т-лимфоциты и другие клетки, образующие гранулему [14, 18]. Фагоцитирующие клеточные элементы участвуют в генерации повреждающих агентов – свободнорадикальных метаболитов кислорода, или **активных форм кислорода (АФК)**, которые вызывают токсическое поражение самих макрофагов и клеток ближайшего окружения. Повреждение указанных структур инициирует усиление продукции медиаторов воспаления и иммунитета, развитие токсикоза, персистенцию воспаления и формирование стойкого **иммунодефицитного состояния (ИДС)**. АФК постоянно образуются в живой клетке как продукты нормального метаболизма кислорода, а также как результат воздействия ионизирующего излучения. Некоторые из них могут играть роль медиаторов важных внутриклеточных сигнальных путей. Нормальные функции АФК включают индукцию иммунной системы и мобилизацию систем ионного транспорта, а также запускают программируемую клеточную смерть (апоптоз). Непрерывное образование радикалов, или прооксидантов в нормальных условиях уравнивается процессами их дезактивации антиоксидантами. Резкое усиление свободнорадикальных реакций при недостаточности или истощении системы антиоксидантной защиты приводит к развитию **«окислительного (оксидативного) стресса»**, который рассматривается как один из механизмов повреждения тканей организма. Для сохранения гомеостаза необходимо постоянное поддержание динамического

равновесия между образованием прооксидантов и синтезом антиоксидантов. Защита клетки от РФК осуществляется несколькими антиоксидантными ферментами (супероксиддисмутаза, каталаза и пероксиредоксины) и низкомолекулярными антиоксидантами (витамин С, глутатион, мочевиная кислота, полифенолы). В основном, антиоксиданты поставляются в очаг воспаления макрофагами и плазмой крови, насыщенной положительными глобулинами острой фазы, многие из которых проявляют антиокислительные свойства (церулоплазмин, гаптоглобин, гемопексин, транскобаламин, пероксидаза). Любое воздействие на организм (инфекционное, механическое, термическое, холодное, токсическое) инициирует развитие свободнорадикального окисления и стремительное накопление АФК, что приводит к множественным повреждениям мембран, прежде всего лимфоидных клеток. Устранение повреждающего действия АФК путем усиления активности тех или иных антиоксидантов принципиально позволяет восстановить функции иммунокомпетентных клеток, и тем самым купировать развитие ИДС [5, 20, 22, 23, 24].

Все вышесказанное диктует вывод: лечение хронических рецидивирующих ИППП должно предполагать наличие двух основных направлений, каждое из которых патогенетически обосновано. Первое - это антимикробная или противовирусная терапия. Однако проведение этиотропной терапии не всегда приводит к элиминации возбудителя, при вирусных инфекциях ограничивается непродолжительным периодом вирусемии, при этом следует помнить о возможном развитии нежелательных эффектов и высокой стоимости некоторых препаратов. Второе направление – иммунотерапия, направленная на активацию специфических клеточных иммунных реакций – основного эффекторного звена, участвующего в защите организма от внутриклеточного инфицирования. Исходя из особенностей иммуногенеза хронических ИППП, патогенетическая терапия должна включать довольно длинную линейку разнообразных, порой дорогостоящих препаратов. Все это заставляет мечтать о волшебной панацее, способной обеспечивать как восстановление иммунитета, так и усиление системы антиокислительной защиты с целью инактивации эндогенных токсических факторов и уменьшения проявлений воспалительной реакции, а также преодолевать резистентность к воздействию антибактериальных препаратов. Наличие общих механизмов в патогенезе развития воспаления, окислительного стресса, токсикоза и ИДС указывает на возможность создания универсальных средств их коррекции [1, 2, 5, 12]. Формирование ИДС, как правило, сопровождается нарушением продукции тимических гормонов и, соответственно, расстройством всей системы каскадной регуляции иммунитета [9, 10, 14]. В последние годы значительные успехи в клинике наблюдаются при

использовании синтетических тимомиметиков. Вилочковая железа (тимус) - один из важнейших органов, регулирующих работу иммунной системы. Идея использования веществ, выделяемых этим органом, возникла в начале 90-х годов XX века, когда был впервые получен экстракт тканей вилочковой железы. Начальный продукт содержал большое количество посторонних примесей, которые затрудняли стандартизацию препарата и могли привести к нежелательным эффектам. Попытка выделить отдельные биологически активные вещества привела к созданию препаратов второго поколения – пептидов. Препараты третьего поколения появились в результате химического синтеза действующего центра молекулы тимопоэтина. «Имунофан» - синтетический препарат четвертого поколения, полученный в результате изменения последовательности аминокислот в пептиде, и является модифицированным фрагментом биологически активного центра молекулы тимического гормона тимопоэтина, сохраняющим его специфическую активность [11]. Активным действующим веществом препарата является регуляторный гексапептид оригинальной структуры с молекулярной массой 836Да (аргинил-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин) (рис. 1). Имунофан в условиях ИДС способен возобновить продукцию тимического гормона – тималина. В зависимости от исходного уровня, эффект применения может быть различным: при ослаблении иммунологических показателей происходит их усиление, при излишней активности – напротив, снижение, т.е. препарат является иммуномодулятором. Он оказывает детоксикационное, гепатопротекторное действие, инактивирует свободнорадикальные и перекисные соединения, а также путем регулирующего воздействия на функцию транспортных помп клеточных мембран эффективен в преодолении множественной медикаментозной стойкости. Гексапептид быстро всасывается с места инъекции, активирует клетки-мишени и быстро разрушается до составляющих его естественных аминокислот. Применение препарата Имунофан обеспечивает три основных эффекта: коррекция иммунной системы, восстановление окислительно-антиокислительной реакции организма и ингибирование множественной медикаментозной устойчивости, опосредованной белками трансмембранной транспортной помпы клеток. Иммунотропное действие препарата Имунофан осуществляется через ряд механизмов и качественно отличается от других иммунотропных препаратов. Оно базируется, прежде всего, в стимуляции пролиферации и созревании Т-лимфоцитов через стимуляцию синтеза ИЛ-2 в иммунокомпетентных клетках. ИЛ-2 является основным цитокином на поверхности иммунокомпетентных клеток. Влияние Имунофана на синтез медиаторов воспаления определяется исходным уровнем цитокинов (принцип иммунокоррекции). Применение Имунофана снижает уровень про-воспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО-а, СРБ и повышает уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4,

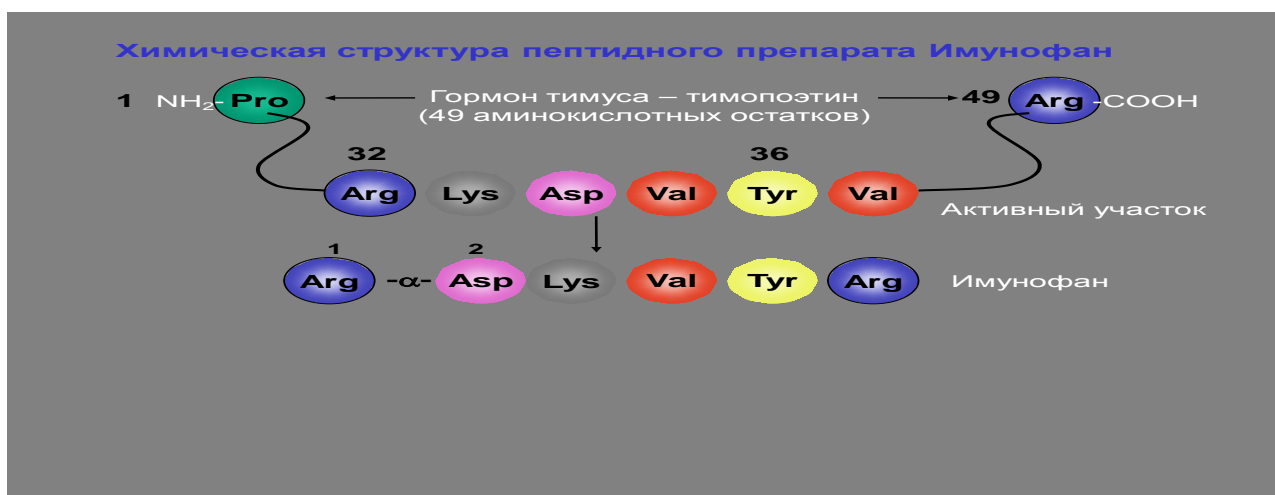
ИЛ-10, ТФР- $\alpha$ , стимулируется продукция  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов. Известно, что Имунофан активирует кислородные механизмы фагоцитоза в макрофагах и нейтрофилах, вместе с этим активизирует антиоксидантные внутриклеточные механизмы, нейтрализуя чрезмерное количество АФК, что в дальнейшем предотвращает апоптоз иммунокомпетентных клеток и эндотелия. Препарат усиливает противовирусную и противобактериальную защиту, активизируя клеточный и гуморальный иммунитет. Имунофан положительно влияет на реологические свойства крови, регулирует уровень холестерина, владеет непрямым антиоксидантным действием (за счет стимуляции продукции церулоплазмينا, лактоферина и активации каталазы), мембраностабилизирующим эффектом, адаптогенным и антидепрессивным действием (активируется продукция эндорфинов, энкефалинов). В отличие от гормонов тимуса, Имунофан имеет PGF-2 независимый тип действия, то есть не требует сопряженной продукции простагландинов, что разрешает предотвратить осложнения со стороны очага воспаления и эффективно сочетать лечение с нестероидными противовоспалительными средствами. Имунофан регулирует продукцию иммуноглобулинов - стимулирует синтез IgG, IgM и при этом, не влияет на синтез IgE, что позволяет применять препарат у пациентов с аллергопатологией.. Недавно установлено его протекторное действие на эндотелий сосудов, а также выявлено регуляторное воздействие на ось гипоталамус-гипофиз-надпочечник и щитовидная железа и активацию синтеза  $\beta$ -эндорфина, чем осуществляется регуляция общеадаптационного синдрома. Препарат хорошо сочетается с метаболической терапией, противовирусными, антибактериальными препаратами, иммуноглобулинами, ингибиторами АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторами, статинами, дезагрегантами, муколитиками. Действие препарата начинается через 2-3 часа с момента введения (быстрая фаза) и продолжается до 4 месяцев (средняя и медленная фаза). В течение быстрой фазы (2-3 суток) проявляется, прежде всего, детоксикационная защита организма путем стимуляции продукции церулоплазмينا, лактоферина, активности каталазы; препарат нормализует перекисное окисление липидов; ингибирует распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением уровня холестерина крови и продукции медиаторов воспаления. При токсическом и инфекционном поражении печени препарат предотвращает цитолиз, снижает активность трансаминаз и уровень билирубина в сыворотке крови. В течение средней фазы (4-10 суток) происходит усиление реакций фагоцитоза и гибели внутриклеточных бактерий и вирусов. В течение медленной фазы (продолжительность до 4 месяцев) проявляется иммунорегуляторное действие: восстановление нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета. В этот период наблюдается нормализация иммунорегуляторного индекса, отмечается увеличение продукции специфических антител [7, 8].

Все эти качества позволяют эффективно использовать Имунофан в комплексе с этиотропной терапией для лечения больных с оппортунистическими инфекциями, а также хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза [4, 5, 7, 8, 17, 19]. Исследованиями доказано подавление репликативной активности **вируса папилломы человека** на фоне применения Имунофана в 88,5% случаев, подавление репликативной активности **герпесвирусной инфекции** – в 78% случаев. Ремиссия более года отмечена почти у половины (44%) больных с ранее рецидивирующей герпетической инфекцией. Анализ клеточных параметров иммунной системы больных после курса Имунофана демонстрировал усиление естественной противовирусной защиты (повышение числа как CD19+ лимфоцитов, так и натуральных киллерных CD16+ лимфоцитов). В ходе лечения выявлено усиление специфической сенсбилизации лимфоцитов к антигенам вируса простого герпеса в раннем пострецидивном периоде по сравнению с исходно низкими показателями до лечения. Нормализация состояния фагоцитарного звена иммунитета отмечена в 61,5%, а восстановление антиокислительной активности сыворотки крови – в 75% случаев. В комплексной терапии **папилломавирусной и герпесвирусной инфекции** Имунофан назначают по схеме: 50 мкг 1 раз в сутки ежедневно, внутримышечно, или суппозитории ректально или вагинально №№ 10-20 доз. Для предотвращения рецидивов заболевания рекомендован повторный курс через 4–6 мес. [9, 10, 19]. Включение имунофана в схему лечения **бактериального вагиноза** позволяет нормализовать состояние местного иммунитета, препятствует возобновлению дисбиоза, а трехфазность фармакологического действия имунофана, удлиняющая его терапевтический эффект до четырех месяцев, выгодно отличает его от других иммуномодулирующих средств. В комплексной терапии **хламидийной инфекции**: Имунофан по 1 мл 0,005% раствора в/м через день, на курс 10 инъекций, местная терапия в зависимости от топического диагноза, антибактериальные препараты (вибрамицин – 0,2 г/сут; вильпрафен – 1 г/сут) в течение 21-го дня, в результате лечения в 100% случаев наступило полное клиническое выздоровление, и произошла элиминация возбудителя (контроль через 1, 3, 6 мес.). Побочных действий и осложнений от применения Имунофана не выявлено [7, 11, 12].

Способность имунофана решать одну из самых тяжелых проблем современной медицины – множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) позволило использовать его для лечения больных различными формами сифилиса. Доказано, что сочетание имунофана с прокаин-пенициллином укорачивает средние сроки негативации серологических реакций на 6,2 мес. ( $p < 0,01$ ) в сравнении с лечением только прокаин-пенициллином [16]. Состояние **обратимой агрегации эритроцитов (ОАЭ)** достоверно изменяется при всех стадиях сифилиса, причем наиболее выражено - при манифестных формах. После лечения

антибиотиком состояние ОАЭ частично приближается к аналогичным значениям здоровых лиц только у пациентов с первичным сифилисом. У пациентов с ранним скрытым сифилисом после лечения с использованием имунофана произошло значительное улучшение функционального состояния эритроцитов по сравнению с таковым у пациентов, получавших только монотерапию. Это может подтверждать целесообразность комплексного (антибиотик + имунофан) метода лечения отдельных форм сифилиса [13]. Современные методы специфической терапии сифилиса не всегда обеспечивают негативацию серологических реакций, по которым судят о микробиологической санации организма и выздоровлении. Так у 2-5% пациентов после проведенного полноценного противосифилитического лечения длительно сохраняются позитивные реакции, обусловленные наличием в организме противотрепонемных антител и/или антител класса реагинов. Препарат впервые применен при лечении серорезистентного сифилиса с целью ускорения элиминации противотрепонемных и реагиновых антител, вырабатываемых при сифилитической инфекции. Одновременное применение антибиотиков и 0,005% раствора имунофана, в/м по 1,0 1 раз в сутки с интервалом 48 час., №10, привело к полной негативации серологических реакций в сроки от 3 до 12 месяцев [3].

Таким образом, можно заключить, что лечение хронических рецидивирующих ИППП должно быть комплексным и включать в себя этиотропные химиотерапевтические средства, направленные на элиминацию возбудителя, и иммуномодулирующие средства, основным результатом действия которых является нормализация функциональной активности иммунной системы больного человека. Иммуномодулирующая терапия, включающая применение пептидного препарата Имунофан, обеспечивает устранение ведущих патогенетических факторов заболевания, включая систему противовирусной и антиокислительной защиты организма.





## Литература

1. Авдошин В.П., Белопольский А.А., Герцен А.В. и др. – Группы риска и квантовая профилактика осложнений при заболеваниях мочеполовой системы. // Вестник РУДН (серия медицина). – 2006. – 2(34). – С. 181-185.
2. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков: Монография. Саратов, СВИБХБ, 2007. 420 с. 2007.
3. Завьялов А.И., Оркин В.Ф., Бакулев А.Л., Румянцева Е.В. Способ лечения серорезистентного сифилиса (патент РФ № 2224537). Публикация патента: 27.02.2004
4. Иванова В.В. Структурно-резонансная терапия при заболеваниях шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. // Дисс. к.м.н. – М. – 2005.
5. Игнатъева Г. А. Современные представления об иммунитете (контуры общей теории) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2003. - №2. - С. 4-8.
6. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.
7. Караулов А.В. Молекулярно-биологическое обоснование применения имунофана в клинической практике (рус.) // Лечащий врач. — 2000. — №4.— С. 46-47.
8. Караулов А. В. Ликов В. Ф., Евстигнеева И. В., Кокушков Д. В. Оценка различных методов иммуномониторинга при проведении иммунокоррекции (рус.) // Аллергология и иммунология.— 2005.— Т. 6. — №2.— С. 136-137.
9. Карелин Д.В. Иммунокорригирующая терапия герпетической инфекции.// Автореф. К.м.н. – Витебск, 2008. – стр. 18
10. Кубанова А.А., Богатырева И.И., Самсонов В.А. и др. Особенности иммунных нарушений у больных с папилломавирусной инфекцией и методы их коррекции.- Методическое пособие для врачей. – М., - 1997.
11. Лебедев В. В. Имунофан. Разработка, клинко-экспериментальное изучение и внедрение в практику: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М 1997; 18-23.
12. Лебедев В.В., Данилина А.В., Сгибова И.В. и др. Фармакологическая иммунореабилитация в системе специфической иммунопрофилактики и вакцинотерапии: современные подходы и перспективы развития (рус.) // Inter. J. Immunorehabilitation. — 2000. — Т. 2.— №1.— С. 146-151.
13. Лебедев В.В., Новицкий В.В., Тухватулин Р.Т. и др. Особенности агрегационных свойств эритроцитов при сифилисе на фоне моно- и комбинированной терапии (с использованием имунофана) // Эпидемиология и инфекционные болезни.

2004.-N 2.-С.27-32

14. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии / А.Н. Маянский. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии. - 2005. – С. 272.

15. Редькина В.Ю., Редькин Ю.В. Оппортунистические инфекции: новый вызов человечеству // Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. Выпуск 2 / Под общ. ред. Ю.В. Редькина, О.А. Мирошника. Омск: Изд-во "Полиграфический центр", 2005. – С. 5-7.

16. Сивак В.В. Клинико-патофизиологические особенности течения сифилиса в пенитенциарных учреждениях и его этиопатогенетическая терапия: автореферат дисс. доктора медицинских наук Ростов-на-Дону, 2004 - 25 с.

17. Тутельян А.В., Лебедев В.В. Фармакологическая коррекция иммунодефицитных состояний регуляторным пептидом имунофан // Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. Выпуск 2 / Под общ. ред. Ю.В. Редькина, О.А. Мирошника. Омск: Изд-во "Полиграфический центр", 2005. - С. 85-88.

18. . Фроммель Х., Брок И. Основы иммунологии. Пер. с нем. М: Мир 1986:28-39.

19. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Современные подходы к диагностике и лечению герпесвирусных инфекций. – Ж. Леч. Врач. - №5. – 2007.

20. Campana, F. (2004). «Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis». J. Cell. Mol. Med. 8 (1): 109–116.

21. Elchuri, S.; Oberley T. D.; Qi, W. et al. CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life. Oncogene 24:367-380; 2005.

22. Guzik, T.J., Korbut, R., Adamek-Guzik, T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation, Journal of Physiology and Pharmacology, 54 (4), 2003. 469—487

23. Sen, C.K. The general case for redox control of wound repair, Wound Repair and Regeneration, 11, 431—438, 2003

24. Sentman, M. L.; Granstrom, M.; Jakobson, H.; et al Phenotypes of mice lacking extracellular superoxide dismutase and copper- and zinc-containing superoxide dismutase. J. Biol. Chem. 281:6904-6909; 2006.