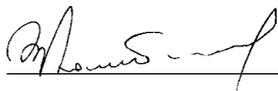


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра



В.В. Колбанов

24 марта 2003 г.

Регистрационный № 5-0102

**АУТОВАКЦИНОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ЖЕНЩИН**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Гродненский государственный медицинский университет, городское клиническое объединение «Скорая медицинская помощь» г. Гродно

Авторы: М.В. Кажина, С.Б. Позняк, Л.П. Титов, В.С. Ракуть, Л.Л. Кобрина

В данной инструкции представлены основные данные по этиологии, клинике, микробиологической диагностике хронических воспалительных заболеваний половых органов женщин, описана методика приготовления аутовакцины из выделенных микроорганизмов, схема ее введения и эффективность аутовакцинотерапии этих болезней. Инструкция предназначена для врачей акушеров-гинекологов, инфекционистов, иммунологов, студентов медицинских вузов, всех тех, кто интересуется проблемами клинической иммунологии.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хронические и первично-хронические воспалительные заболевания половых органов женщин (кольпит, сальпингит, сальпингоофорит, эндометрит, метроэндометрит и др.) вызываются различными условно-патогенными микроорганизмами: некоторыми штаммами стафилококков, энтеробактериями (цитобактер, энтеробактер), условно-патогенными грибами типа *Candida albicans* и др. При этом хроническим заболеванием следует считать воспалительный процесс, отвечающий следующим условиям:

- длительное течение (1 год и более);
- безуспешность антибактериальной терапии (краткие ремиссии; лечение в стационаре 2–5 раз в год; наличие хотя бы одного остаточного симптома основного заболевания после проведенной антибактериальной терапии);
- развитие вторичных иммунодефицитов.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИНСТРУМЕНТАРИЯ

1. Бактериологическая лаборатория.
2. Питательные среды: сахарный бульон, мясопептонный бульон, сухой питательный агар, среда Эндо, среда Сабуро и др.
3. Дистиллированная вода, 0,9% раствор хлорида натрия и 0,5% раствор новокаина.
4. Рыбий жир (тресковый).
5. Колбы емкостью 0,25, 0,5, 1,0 л.
6. Обеззоленные фильтры.
7. Ампулы емкостью 1–2 мл или пенициллиновые флаконы.
8. Аппарат для закатки флаконов фольгой.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ

Выделение патогенных микроорганизмов

Забор патологического материала для бактериологического исследования осуществляется на этапе естественного (сезонного) обострения процесса за 2–3 дня до начала и через 3–7 дней после окончания менструации (для сравнения микрофлоры цервикального канала). Следует иметь в виду, что при взятии патологического материала для микробиологических исследований срок от последнего применения антибактериальных средств должен составлять не менее 1 недели. Отделяемое из цервикального канала (до 1–1,5 см глубины) извлекается с помощью стерильного тампона или специальной щеточки и засеивается на плотные питательные среды: желточно-солевой и кровяной агары, среды Эндо и Сабуро и/или помещается в пробирку с 1% стерильным сахарным бульоном. После инкубации в термостате при 37° С в течение 18–24 ч производится высеивание на те же пластинчатые среды: кровяной и желточно-солевой агары, среды Эндо и Сабуро для определения спектра микроорганизмов и их видовой принадлежности. При микробиологическом обследовании больных выделялись различные виды стафилококков, энтеробактерий, кандиды и редко другие грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Доминирующей микрофлорой в большинстве случаев (97%) являлись эпидермальные стафилококки, количество колоний которых достигало 10^6 – 10^8 ; энтеробактерии — 10^6 – 10^7 колоний, грибки кандиды, которые давали рост на среде Сабуро, — 10^4 – 10^5 колоний. Идентификация *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* проводится по общепринятым методикам. Колонии (10 и более) стафилококков отсеиваются на косяк агара и помещаются в термостат на 18–24 ч при 37° С для увеличения биомассы. У выделенных стафилококков определяется наличие лецитиназной, плазмокоагулирующей и гемолитической активности. Выявляется прямая зависимость тяжести клинического течения воспалительного процесса от вирулентных свойств микроорганизмов. Использование для приготовления аутовакцины грибка типа *Candida albicans* не является обязательным. Однако именно указанный выше триумвират микроорганизмов является наиболее частой причиной

поддержания хронического воспалительного процесса, особенно после предшествующей массивной терапии с использованием нескольких антибиотиков широкого спектра действия. Это в основном касается контингента больных со значительным снижением адаптационных механизмов противоинфекционной защиты.

Приготовление полиаутовакцины

Аутовакцина готовится из биомассы *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенных у пациенток из цервикального канала, на бактерицидной жидкости (БЖ) в модификации С.Б. Позняка, М.В. Кажинной (1980). БЖ представляет собой смесь 250 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия и 35 мл рыбьего жира (трескового). Смесь наливается в колбу емкостью 0,5 л, выдерживается в термостате при 37° С в течение 6 недель и каждые 3 дня тщательно перемешивается. Затем жидкость фильтруют через стерильный обеззоленный фильтр в стерильные флаконы и используют для приготовления аутовакцины. БЖ, разлитая в стерильные флаконы, закрытая резиновыми пробками или запаиваемая в ампулы, может храниться при комнатной температуре в течение 1 года и более и пригодна для приготовления аутовакцины. Можно готовить моно-, ди- или триаутовакцину. Из выделенных от больных *S. aureus*, *S. epidermidis* и *Candida* на 0,5% стерильном растворе новокаина готовится взвесь густотой 1,5–1,6 млрд микробных тел в 1 мл по оптическому стандарту и затем смешивается по 5 мл с БЖ. Если готовится ди- или полиаутовакцина, то полученные взвеси микроорганизмов в равных количествах смешиваются в отдельной пробирке. К приготовленной взвеси (6–7 мл) добавляется равное количество БЖ в стерильной пробирке или пенициллиновом флаконе. Густота вакцины — 700–800 млн клеток в 1 мл. Через 5–6 ч — 1 сут нахождения вакцины при комнатной температуре проверяют ее стерильность путем посева на соответствующие питательные среды. Время изготовления аутовакцины — 3–5 дней. Если вакцина стерильна, ее разливают в стерильные ампулы по 0,5–2 мл, запаивают и в дальнейшем применяют для вакцинотерапии. Вакцину также можно хранить в стерильных пенициллиновых флаконах. Срок годности приготовленной таким образом вакцины — 1 год, при условии хранения ее в холодильнике при температуре 4–8° С.

Схема лечения аутовакциной

Вакцину больным женщинам вводят комбинированным внутрикожно-подкожным способом 8–10 раз в возрастающих дозах от 0,1 мл до 1,2–1,5 мл с интервалом в 48–72 ч в зависимости от выраженности местной и общей реакции. Папула на месте инъекции до 1,5 см в диаметре с гиперемией вокруг последней до 5 см является показанием для введения следующей дозы через 48 ч. Более выраженная реакция, а также присоединение общих симптомов (повышение температуры тела, усиление тазовых болей и др.) является показанием для использования прежней дозы или введения последующей через 72 ч или даже реже. Перед введением аутовакцину тщательно встряхивают и вводят внутрикожно от 0,1 мл до 0,4 мл в среднюю треть ладонной поверхности предплечья по типу реакции Манту или в кожу внутренней поверхности бедер, а последующие инъекции производят подкожно в плечо (можно вводить и в подлопаточную область). Введение вакцины чередуют то в правую, то в левую руку или бедро.

Рекомендуемая схема введения аутовакцины:

- 1-я инъекция — 0,1 мл внутрикожно в среднюю треть предплечья;
- 2-я инъекция — 0,2 мл внутрикожно в среднюю треть предплечья другой руки;
- 3-я инъекция — 0,3 мл внутрикожно в среднюю треть предплечья в две точки по 0,15 мл;
- 4-я инъекция — 0,4 мл — по 0,2 мл в средние трети каждого предплечья;
- 5-я инъекция — 0,5 мл подкожно в плечо;
- 6-я инъекция — 0,6 мл подкожно в плечо;
- 7-я инъекция — 0,7 мл подкожно в плечо;
- 8-я инъекция — 0,8 мл подкожно в плечо;
- 9-я инъекция — 0,9 мл подкожно в плечо;
- 10-я инъекция — 1,0 мл подкожно в плечо.

В случае если папула на месте введения составляет 0,5 см и более, следующую дозу вводят в возросшей концентрации через 48 ч. При более выраженной реакции (повышение температуры тела, чувство ломоты в суставах, головная боль, боль внизу живота и крест-

це и др.) дозу, вызвавшую данное обострение, следует повторить через 72 ч. При аналогичной реакции увеличенную дозу вводят через 72 ч. Аутовакциноterapia является строго индивидуальным лечением, при котором опыт и знания врача являются решающими для успешной терапии. Курс лечения составляет 20–30 дней.

Реакция организма на введение вакцины

На протяжении введения возрастающих количеств аутовакцины наблюдаются местные и очень редко общие реакции. Местная реакция проявляется после внутрикожно-подкожного введения аутовакцины. Через 20–30 мин на месте инъекции отмечается покраснение и слабая инфильтрация (отечность) до 2–5 мм в диаметре. К 48 ч после введения вакцины местная реакция сводится к минимуму. Хотя следы от инъекций, незначительная пигментация и просовидные уплотнения в месте введения аутовакцины могут сохраняться до нескольких месяцев, однако это не требует специальной терапии.

Кожные пробы, представленные тремя типами реакций, необходимо учитывать как реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов.

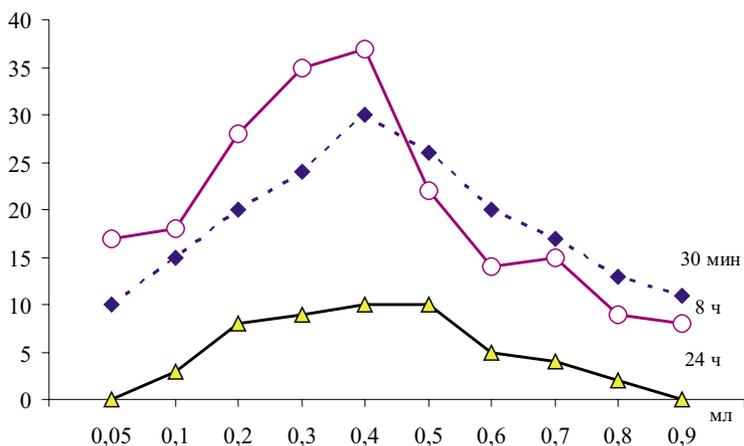


Рис. 1. Динамика развития внутрикожных реакций у пациенток после введения им аутовакцины. По оси абсцисс — дозы введения аутовакцины в мл. По оси ординат — диаметр гиперемии в мм. Тип 1

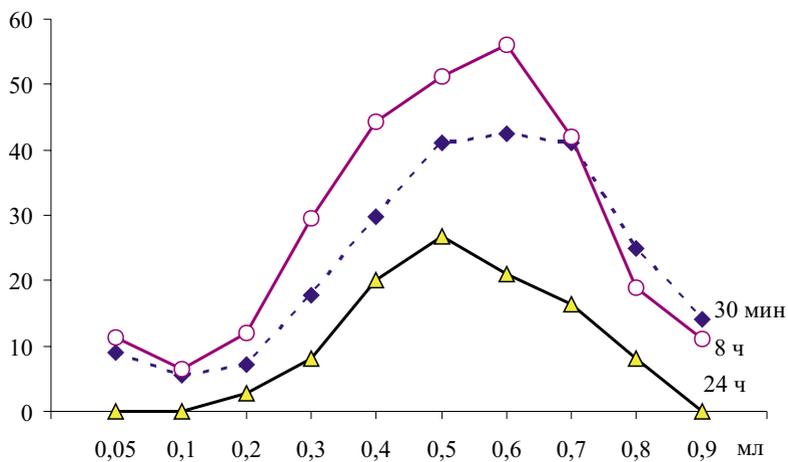


Рис. 2. Динамика развития внутрикожных реакций у пациенток после введения им аутовакцины. Тип 2

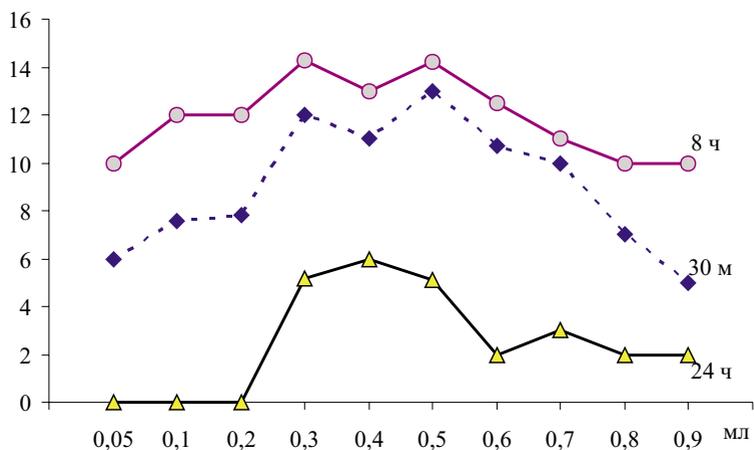


Рис. 3. Динамика развития внутрикожных реакций у пациенток после введения им аутовакцины. Тип 3

Общее состояние больных зависело от количества и частоты введения аутовакцины. Отмечалось иногда кратковременное (до 2–3 ч) повышение температуры тела до субфебрильных цифр, не-

значительные боли внизу живота, усиление выделения секрета из цервикального канала (провокация воспалительного процесса). Эту реакцию организма на введение микробного антигена следует считать физиологической. Выраженность кожной реакции на введение микробных антигенов позволяет прогнозировать эффективность аутовакцинотерапии.

Иммунный ответ после курса лечения аутовакциной

Хронические воспалительные заболевания характеризуются развитием вторичного иммунного дефицита (Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М., 1996). Аутовакцинотерапия восстанавливает до нормальных или повышенных показатели клеточного и гуморального иммунитета. Количество лимфоцитов повышается на 40%, возрастает количество В-лимфоцитов, активных Т-лимфоцитов. Нормализуется соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов. У пациенток, пролеченных аутовакциной, изменяется гуморальный иммунитет, отмечается значительное повышение IgM и IgG. Синтез антител повышается параллельно с введением возрастающих количеств аутовакцины. Выздоровление пациенток положительно коррелирует с усилением биосинтеза антител в организме больных женщин.

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов до и после аутовакцинотерапии

| Исследуемые показатели | Здоровые (доноры), n = 50 | Пациентки, n = 34 | |
|--|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | до вакцинации | после вакцинации |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 5,2 ± 0,15 | 6,8 ± 0,3* | 6,0 ± 0,31 |
| Нейтрофилы%, 10 ⁹ /л | 53 ± 3,25 2,75 ± 0,12 | 63 ± 1,02* 3,92 ± 0,29 | 56 ± 3,25 3,46 ± 0,24 |
| Лимфоциты%, 10 ⁹ /л | 34 ± 0,64 1,76 ± 0,14 | 30 ± 0,73* 2,04 ± 0,11 | 37 ± 1,78 2,27 ± 0,14 |
| Т-лимфоциты: общие, % 10 ⁹ /л | 67 ± 1,32 1,190 ± 0,031 | 52 ± 2,30** 1,174 ± 0,071 | 58 ± 3,10 1,321 ± 0,042 |
| активные, % 10 ⁹ /л | 24 ± 0,81 0,250 ± 0,055 | 25 ± 1,08 0,520 ± 0,041 | 31 ± 1,81 0,673 ± 0,043 |
| теофил. резист., % 10 ⁹ /л | 68 ± 1,62 0,809 ± 0,04 | 62 ± 1,35* 0,526 ± 0,028 | 77 ± 3,77** 0,801 ± 0,073 |

Окончание таблицы

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| В-лимфоциты, % 10 ⁹ /л | 13 ± 1,20 0,170 ± 0,018 | 8,5 ± 0,46* 0,172 ± 0,015 | 11,3 ± 0,65** 0,242 ± 0,012 |
| Иммуноглобулины, г/л | | | |
| А | 2,2 ± 0,082 | 2,16 ± 0,23 | 2,5 ± 0,091 |
| М | 1,24 ± 0,061 | 1,35 ± 0,12 | 1,83 ± 0,075** |
| Г | 15,86 ± 0,41 | 14,3 ± 0,08* | 17,5 ± 0,24** |

* $p < 0,05$ — степень достоверности между здоровыми и больными до лечения

** $p < 0,05$ — степень достоверности между больными до и после лечения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРЕИМУЩЕСТВА АУТОВАКЦИНОТЕРАПИИ КАК МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

После курса антибиотикотерапии через 3–5 мес. у большинства больных наблюдается повышение температуры тела, возобновляются гнойные выделения из половых путей, усиливаются болевые ощущения, и больные повторно обращаются к врачу.

Применение аутовакцины дает хороший клинический эффект у 90–93% больных. При этом наблюдается уменьшение размеров очагов воспаления, исчезновение болей, нормализация менструальной функции, уменьшение аллергических реакций. Исчезают гнойные выделения из половых путей. Наиболее долго сохраняется повышенной температура, однако к концу аутовакцинотерапии практически все пациентки отмечали нормализацию температуры тела. Основным преимуществом аутовакцинотерапии является длительная ремиссия — до 3 и более лет.

По сравнению с антибиотикотерапией аутовакцинотерапия при хронических воспалительных заболеваниях половых органов наряду с положительным клиническим эффектом оказывает иммуномоделирующее действие, восстанавливая исходно сниженные показатели клеточного и гуморального иммунитета и факторов естественной резистентности организма. Аутовакцинотерапия повышает эффективность базового лечения, предупреждает рецидивы болезни или переход заболевания в более затяжную хроническую форму.

Условия применения аутовакцины:

- желание пациентки;
- наличие типовой бактериологической лаборатории;
- отсутствие противопоказаний.

Основным условием проводимой терапии является принцип добровольности и ясной ориентации как доктора, так и пациентки в вопросах показаний, методики применения, а также соблюдения правил хранения вакцины, принципов ее использования и знаний о возможных осложнениях.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ МЕТОДА И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При нарушении режима введения (увеличение дозы, сокращение интервала между инъекциями) возможны осложнения в виде увеличения папулы на месте введения до 2–3 см в диаметре, повышения температуры тела, болей в мышцах, суставах, крестце и пояснице. В отдельных случаях возможны обострения хронических заболеваний. В этих случаях необходимо увеличить интервал между инъекциями и повторить ту же дозу вакцины, не увеличивая ее. Специального ухода за папулами и обработки последних антисептиками не требуется.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Онкологические заболевания.
2. Беременность.
3. Острые инфекционные заболевания.
4. Психические заболевания.
5. Свежие венерические заболевания (кроме хронической гонореи).
6. Болезни крови.
7. Анафилактические проявления в анамнезе.
8. Непереносимость рыбьего жира, новокаина.
9. Системные аутоиммунные заболевания (коллагенозы).
10. Сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, острая коронарная недостаточность, инфаркт миокарда.
11. Тяжелые нарушения центральной нервной системы.