

# генферон®

*Препарат Генферон® - новый  
подход к профилактике  
инфекционно-воспалительных  
осложнений после операции  
искусственного аборта*

**В.Г. Абашин,**  
д.м.н., начальник кафедры акушерства и  
гинекологии им. А.Я. Крассовского,  
ВМедА им. С.М. Кирова

**Г.В. Долгов,**  
д.м.н., профессор кафедры акушерства и  
гинекологии им. А.Я. Крассовского,  
ВМедА им. С.М. Кирова

**Д.П. Пуга,**  
начальник гинекологического отделения  
Госпиталя ТОФ, г. Владивосток

**Д.Д. Петрунин,**  
старший медицинский эксперт,  
ЗАО "Биокад"

Опубликовано:  
"Эффективная фармакотерапия  
в акушерстве и гинекологии" №4, 2007 г.

Дополнительную информацию о препарате  
Вы можете получить по тел.: (495) 992 82 99

[www.genferon.ru](http://www.genferon.ru)

 **Биокад**  
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

На сегодняшний день огромное количество абортов является печальной правдой российской действительности. По данным Росстата в 2003 году в России зарегистрировано 1 486 000 абортов и порядка 1 200 000 родов. Частота послеоперационных воспалительных осложнений при медицинском аборте не имеет тенденции к снижению и составляет от 7 до 25%, а у первобеременных пациенток частота их доходит до 45%. Через 2 месяца после аборта хронический воспалительный процесс в органах малого таза диагностируется в 18%, через два года – в 12,5% случаев.

Несмотря на то, что многие исследователи пытались разработать методы профилактики гнойно-септических осложнений аборта (в основном применение антибактериальных, противомикробных препаратов и физиотерапевтических методов), частота их практически не уменьшилась.

Вышесказанное актуализирует вопрос применения в рамках профилактики осложнений медицинских абортов иммуномодулирующих средств в виде монотерапии или в сочетании с антибактериальными препаратами.

Из всей палитры иммунологических препаратов, применяемых на сегодняшний день в медицинской практике для лечения урогенитальных инфекций, наиболее востребованными оказались препараты цитокинового ряда, в первую очередь - ИФН- $\alpha$ , обладающего противовирусным, противомикробным и иммуномодулирующим действием.

Оптимальной формой ИФН для использования в гинекологической практике являются суппозитории. При их использовании имеет место гораздо меньший риск передозировки и связанных с этим нежелательных явлений, чем при инъекционном введении, кроме того, локальное применение суппозитория даёт быстрый терапевтический эффект непосредственно в очаге поражения. По результатам проведенных в ГНЦ Институте Биофизики исследований фармакодинамики ИФН- $\alpha 2b$  при различных путях введения было установлено, что при вагинальном применении отмечалась высокая концентрация ИФН в яичниках и матке, в десятки раз превышающая таковую при внутримышечном введении.

На основании этих аргументов было проведено клиническое исследование применения препарата Генферон<sup>®</sup> с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений медицинского аборта.

Препарат Генферон<sup>®</sup> (ЗАО «БИОКАД», Россия) - лекарственная форма интерферона- $\alpha$  в виде свечей

для вагинального и ректального введения. Основными компонентами препарата Генферон являются интерферон человеческий рекомбинантный  $\alpha$ -2, таурин и анестезин. Комбинация активных и вспомогательных веществ, входящих в состав Генферона, обеспечивает не только сохранение активности и физических свойств препарата, но также усиление и расширение спектра действия основных его компонентов.

Главным активным компонентом препарата является человеческий рекомбинантный ИФН- $\alpha 2$ .

Таурин – серосодержащая аминокислота, способствует нормализации метаболических процессов, обладает регенерирующими, репаративными, мембрано- и гепатопротекторными свойствами. Таурин действует и как антиоксидантное средство, непосредственно взаимодействует с активными формами кислорода, избыточное накопление которых способствует развитию патологических процессов (воспаление, интоксикация и т.д.). Сочетание интерферона с таурином в одной лекарственной форме позволяет обеспечить широкий спектр действия препарата и пролонгировать действие интерферона.

Анестезин, являясь местным анестетиком, устраняет болезненные ощущения, зуд, жжение при обострении воспаления.

В данном исследовании приняли участие 40 пациенток. После проверки на соответствие критериям включения и исключения они были методом рандомизации распределены в две равные группы.

В 1-ю группу (опытная) вошли 20 беременных пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями гениталий в анамнезе, которым в качестве профилактики гнойно-воспалительных осложнений аборта назначался препарат Генферон<sup>®</sup> в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки в виде суппозитория, вагинально на протяжении 5-ти дней до операции.

Во 2-ю группу (контрольная или сравнения) вошли 20 беременных женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями гениталий в анамнезе, которым назначали плацебо, также в свечах вагинально по схеме применения Генферона<sup>®</sup>.

Средний возраст пациенток I группы составил  $29,9 \pm 4,9$  лет, во II -  $31,9 \pm 4,7$  лет ( $p > 0,05$ ).

В качестве плацебо использовались суппозитории, неотличимые по внешнему виду от стандартного препарата, содержащие все компоненты Генферона<sup>®</sup>, за исключением ИФН- $\gamma$  и таурина.

Препарат вводился вагинально, два раза в сутки, в одни и те же часы.

В течение всего исследования дозы исследуемого препарата были одинаковыми.

В рамках данного исследования использовались следующие методы лабораторной диагностики: клинический анализ крови, НСТ-тест, уровень ИФН- $\gamma$ , фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин 6 (ИЛ-6) в сыворотке крови, микроскопия мазков, окрашенных по Граму, а также оценка адаптационных реакций пациенток по методикам Л.Х. Гаркави (1990) и оценка адаптационных резервов пациенток по методике Г.В. Долгова (2001).

Тип адаптационных реакций, отражающих не-

специфическую резистентность, определяли по показателям лейкограммы крови по методике Л.Х. Гаркави и соавт. (1990). Авторы выделяют реакции стресса (острого и хронического), тренировки, активации (спокойной и повышенной) и неблагоприятные реакции (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Методика оценки естественной резистентности организма по характеру адаптационных реакций на основании показателей клинического анализа крови**

Показатели лейкограммы	Острый стресс	Хронический стресс	Реакция тренировки	Реакция активации		Неблагоприятные реакции
				Зона спокойной активации	Зона повышенной активации	
Лимфоциты, (лф), %	< 20	< 20	34-35	21-27	28-33	10-35
Сегменто-ядерные нейтрофилы, (с/я), %	> 65	> 65	< 47	47-54	55-65	< 47 > 65
Коэффициент лф / с/я	< 0.3	< 0.3	< 0.7	0.3-0.53	0.53-0.7	-
Лейкоциты, тыс.кл.	> 9	4-9	4-9	4-9	4-9	< 4 > 8
Палочко-ядерные нейтрофилы, (п/я), %	1-6	1-6	1-6	1-6	1-6	1-6
Моноциты, %	3-11	3-11	3-11	3-11	3-11	< 4 > 7
Эозинофилы, %	0	0.5-5	0.5-5	0.5-5	0.5-5	< 1 > 6

Реакции острого и хронического стресса вызываются при действии сильного раздражителя. Раздражители средней силы вызывают реакции спокойной и повышенной активации, а раздражители слабой силы вызывают реакцию тренировки. К неблагоприятным реакциям авторы относят реакции стресса, тренировки и активации, протекающие с явлениями десинхронизации, что свидетельствует о снижении и предельном напряжении системы естественной резистентности организма.

Кроме того, оценка адаптационных резервов организма по клиническому анализу крови проводилась на автоматизированной системе компьютерного мониторинга (АСКМ) "Прогноз" по методике Г.В. Долгова (2001), где наряду с показателями лейкограммы оценивали и показатели красной крови.

В результате проведенного лечения были получены следующие данные:

по данным УЗИ, проведенного до выполнения медицинского аборта, у 7 женщин в обеих группах были выявлены признаки хронического воспаления в придатках матки. Из этих пациенток при проведении УЗИ на 3 и 5 сутки после выполнения аборта у 3-х женщин группы сравнения - (15%) были признаки реактивного воспалительного процесса в придатках и матке, потребовавшие назначения дополнительной антибактериальной и симптоматической терапии. В опытной группе подобных явлений не отмечалось.

Среди показателей клинического анализа крови наибольшие различия между группами были выявлены по СОЭ (рис.1). Этот показатель, отражающий степень интоксикации организма, после операции у женщин группы сравнения был достоверно выше аналогичного у пациенток основной группы.

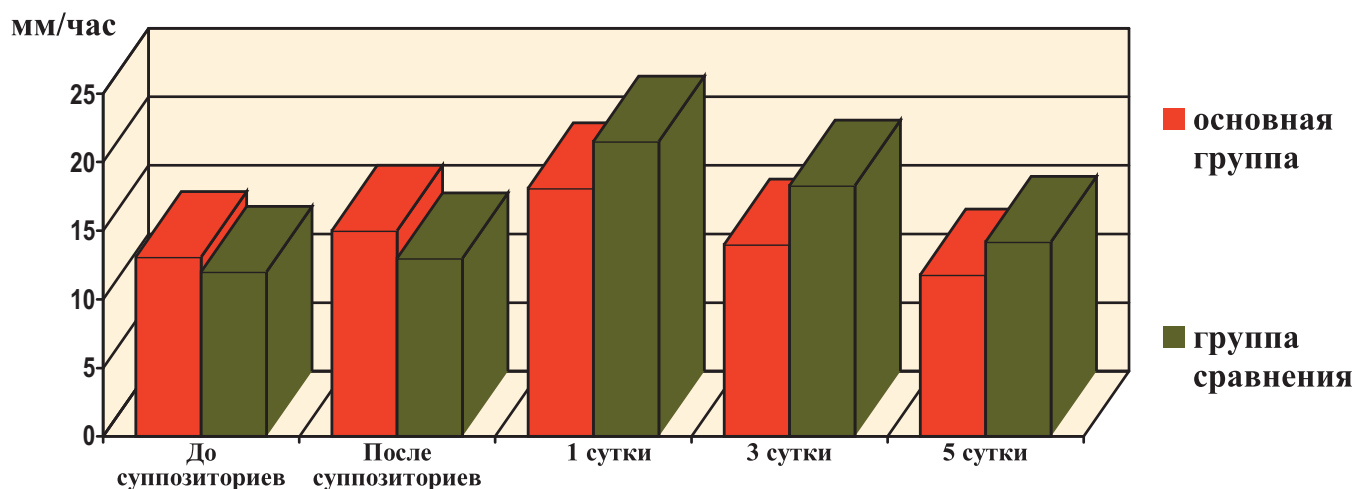


Рис.1 Показатели СОЭ у пациенток исследуемых групп

Значительный интерес вызывает анализ динамики изменений НСТ у пациенток исследуемых групп. Он показывает, что введение Генферона® значительно и достоверно увеличивало бактерицидность сыворотки крови и фагоцитоз у женщин опытной группы на протяжении всего периода наблюдения (кроме 1-х суток после операции). У пациенток группы сравнения повышение НСТ было выявлено на 3-и 5-е сутки послеоперационного периода, что, вероятно, связано с продукцией эндогенных ИФН после хирургического стресса, вызванного аборт, и влияния их

на фагоцитоз, но более замедлено по времени, что нашло свое подтверждение при определении уровня ИФН-γ у пациенток обеих групп.

После введения Генферона® пациенткам основной группы уровень ИФН-γ увеличился в 4 раза и был достоверно выше их за весь период наблюдения в послеоперационном периоде при сравнении с изначальными значениями (рис2). В группе сравнения значения ИФН-γ также изменялись, но незначительно и только к 5-м суткам послеоперационного периода были выше исходных.

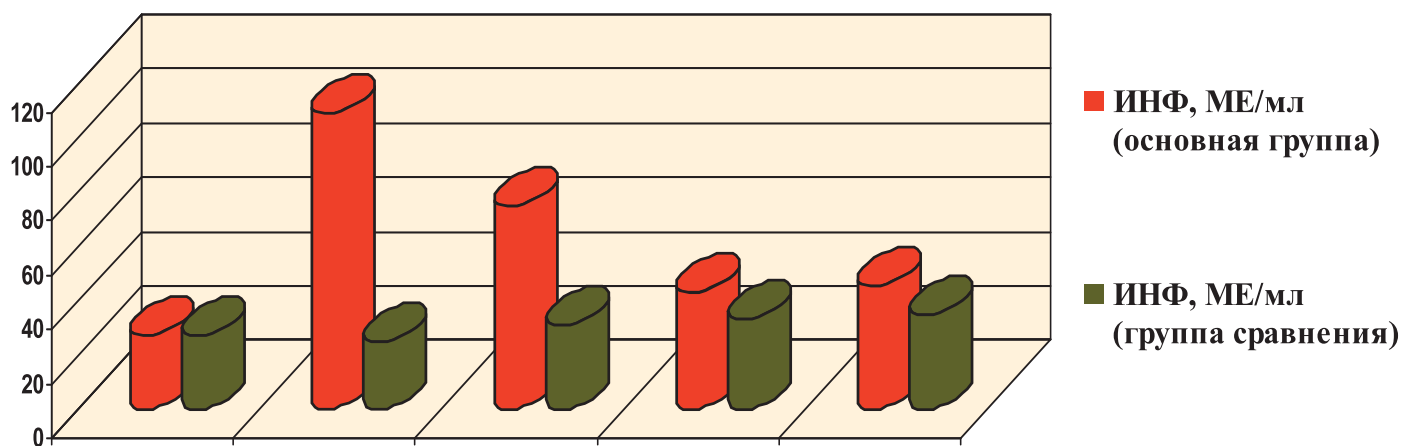


Рис.2 Показатели ИФН-γ у пациенток исследуемых групп

В настоящее время среди медиаторов системной воспалительной реакции у пациентов высокого риска воспаления ведущее значение отводится таким провоспалительным цитокинам, как ИФН-γ, ФНО, IL-2

и IL-6. Согласно данным литературы, среди этих цитокинов наиболее информативным для определения ответа организма на микробную нагрузку является уровень IL-6. Он является своеобразным стандартом

для определения динамики микробной агрессии.

Анализ особенностей изменения ФНО-α и ИЛ-6 у пациенток опытной и контрольной групп указывает на активное повышение этих показателей у пациенток основной группы при сравнении с исходным уровнем после введения Генферона® , особенно на 1-е сутки послеоперационного периода, а затем следует снижение показателей. В группе сравнения достоверное повышение исследуемых показателей начинается только после операции на 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода, т. е. отсрочено по времени по отношению к основной группе.

Кроме того, устанавливалась степень корреляционной зависимости факторов риска возникновения гнойно-воспалительных осложнений медицинского аборта до и после операции по Спирмену, что позволило выявить низкую, среднюю и высокую степень связи между сопоставляемыми данными.

Согласно расчету по соответствующим мультипараметрическим таблицам, в послеоперационном периоде в основной группе риск гнойно-воспалительных осложнений был низким и составил  $6,9 \pm 1,2$  балла, тогда как в группе сравнения он был высоким -  $15,2 \pm 2,8$  балла ( $p < 0,05$ ), что потребовало проведения у этих пациенток дополнительных лечебных мероприятий.

При анализе адаптационных реакций их характер в обеих группах пациенток до введения суппозито-

риев был практически одинаков (рис. 3,4). В обеих группах у каждой 2-й пациентки наблюдались реакции стресса или неблагоприятные. Реакции тренировки в группах были выявлены у каждой 3-й беременной женщины, а благоприятные реакции активации составляли в среднем 15% случаев.

После введения Генферона® реакции активации увеличились почти в 2,7 раза, за счет уменьшения доли реакций стресса, при этом при введении плацебо существенных изменений в адаптационных реакциях не произошло.

После операции медицинского аборта у пациенток обеих групп (1-е сутки) адаптационные реакции стресса являлись доминирующими (45% в опытной и свыше 60% в контрольной). В последующем (на 3-и и 5-е сутки после операции) доля реакций активации в опытной группе значительно возросла и превышала исходные значения до введения препарата более чем в 3,7 и 4,3 раза, соответственно, тогда как в контрольной группе реакции активации увеличились на 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода только в 2,3-2,6 раза. На 5-е сутки после операции доля реакций стресса и неблагоприятных пациенток в опытной группе составила 15%, а в группе сравнения - 35%, т.е. превышала аналогичные показатели основной группы в 2,3 раза.

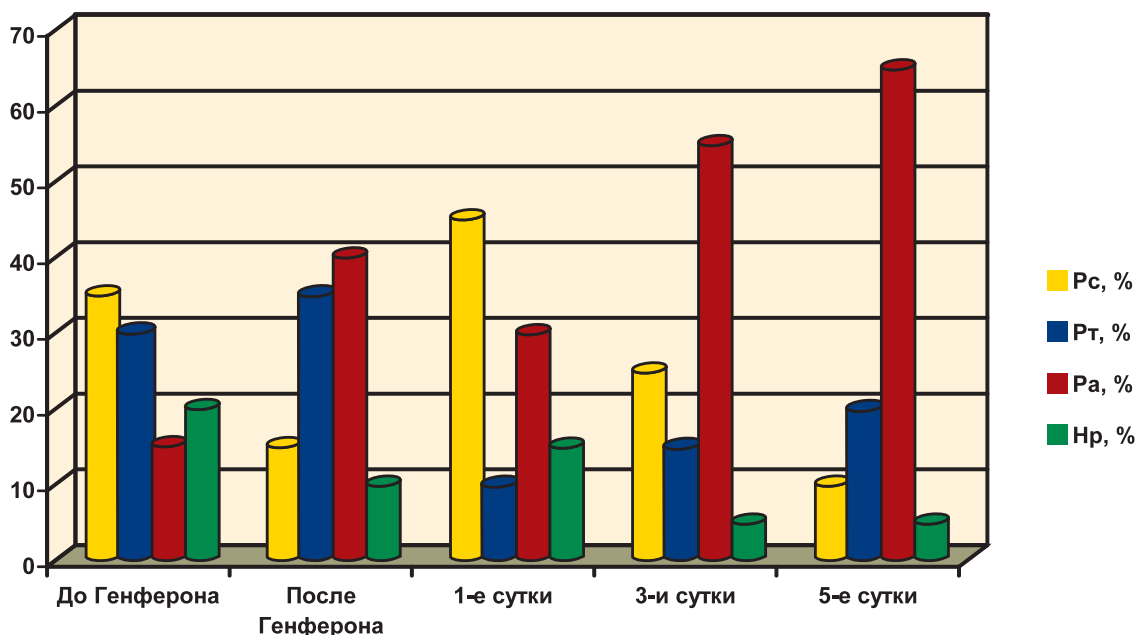
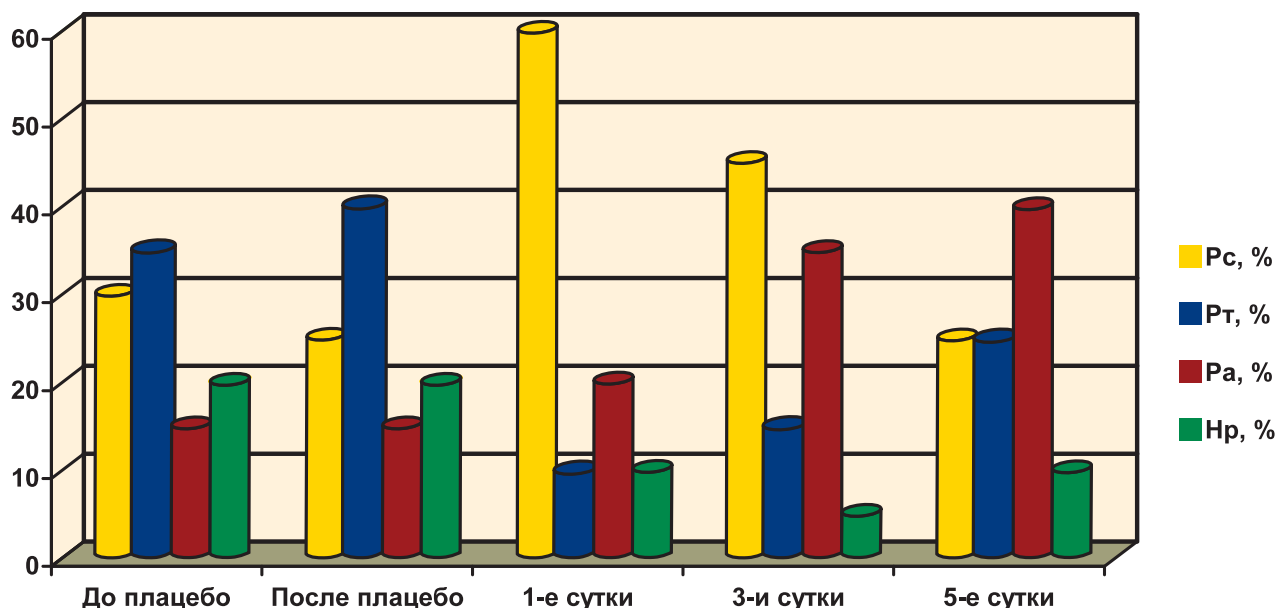


Рис.3 Адаптационные реакции пациенток опытной группы



**Рис.4** Адаптационные реакции у пациенток контрольной группы

Оценка состояния адаптационных резервов организма на АСКМ “Прогноз” выявила преобладание саногенетических резервов в основной группе сразу после введения Генферона®. Саногенетические варианты превышали патогенетические на протяжении всего периода наблюдения, а к 5-м суткам после операции были выше исходных до введения Генферона® в 3 раза. Совершенно иная ситуация была выявлена у пациенток контрольной группы. До 5-х суток преобладал

патогенетический вариант течения послеоперационного периода над саногенетическим.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение препарата Генферон® перед медицинским абортom с целью предоперационной подготовки у пациенток “высокого риска” по инфекционным осложнениям является патогенетически обоснованным, позволяет снизить хирургический стресс и избежать постабортальных гнойно-воспалительных осложнений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Нижний Новгород: издательство НГМУ, Москва: Медицинская книга, 2004
2. Берлев И.В. Состояние микроэкосистемы влагалища у беременных и ее роль при инфекционной патологии в акушерской практике. Автореф. дис. докт. мед. наук. – СПб., 2001
3. Петрунин Д.Д., Уджуху В.Ю., Кубылинский А.А. Аналитический обзор препаратов интерферона α2 в форме суппозитория, зарегистрированных в Российской Федерации/ журн. Проблемы репродукции, №5 2005
4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма.- 3-е изд. доп.- Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1990
5. Гинекология по Эмилио Новаку: пер. с англ. / под ред.: Дж. Берека, И. Адаши, П. Хилларда. – М.: Практика, 2002
6. Головина Ю.В. Профилактика осложнений после медицинского аборта у женщин, ранее перенесших урогенитальную хламидийную инфекцию: Автореф. дис. канд. мед. наук.-Н.-Новгород, 2003
7. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 году // Здравоохранение РФ. – 2003. - №3
8. Долгов Г.В. Гнойно-воспалительные осложнения в оперативной гинекологии. Прогназирование. Профилактика. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001
9. Долгов Г.В. Современная иммунотерапия инфекций (от бесплодного брака до послеродового периода)// Мат. Республ. науч. конф. «Иммунология репродукции», Иваново, 2005. – Russian Journal of Immunology, №2
10. Долгушин И.И. Телешева Л.Ф., Савочкина А.Ю. и др, Провоспалительные цитокины цервикального сектора и сыворотки крови у женщин с генитальной инфекцией / Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. - №4
11. Корсунский В.Н., Брускин А.Б., Денисов Л.А., Иванов Р.А. Сравнительное изучение фармакокинетики различных лекарственных форм интерферона-альфа-2b/ журн. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии, - 2007 №1
12. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб.: Нева-Люкс, 2001
13. Концепции демографического развития Российской Федерации на период до 2015 г. // Собрание законодательства РФ. – 2001
14. Кулаков В.И., Зак П.Р., Куликова Н.П. Аборт и его осложнения – М.: Медицина, 1987