

генферон®

*Особенности применения ГЕНФЕРОНА
при проведении комплексного лечения
фоновых и предраковых заболеваний
шейки матки**

**Доброхотова Ю.Э., д.м.н., профессор,
зав. кафедрой акушерства
и гинекологии РГМУ**

**Чернышенко Т.Д., врач,
Центр планирования семьи
и репродукции**

**Дорофеева Л.А., врач,
Центр планирования семьи
и репродукции**



* “Эффективная фармакотерапия”
в акушерстве и гинекологии № 3, 2007 г.

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

Известно, что к числу наиболее частых гинекологических заболеваний относятся вагинальные инфекции, среди которых одно из ведущих мест принадлежит бактериальному вагинозу (БВ).

По данным различных авторов, на его долю приходится от 30 до 50 % всех инфекций половых путей.

Среди перенесенных гинекологических заболеваний у пациенток с БВ наиболее часто встречаются кольпиты (63,9%). Кроме того, у большинства пациенток обнаруживаются фоновые заболевания шейки матки, такие как эктопия шейки матки, реже - лейкоплакия шейки матки, эндоцервицит и эндометриоз шейки матки с частым рецидивированием патологического процесса после проведенной терапии, что представляет определенные трудности в лечении данной патологии.

К предрасполагающим факторам развития БВ, помимо фоновых процессов шейки матки, относят перенесенные ранее воспалительные заболевания половых органов, нарушение менструального цикла, преимущественно по типу олигоменореи, аменореи или неполноценной лютеиновой фазы, длительное использование внутриматочных контрацептивов, длительное и бесконтрольное применение антибиотиков (1).

Терапия БВ остается непростой задачей в связи с частыми рецидивами заболевания после терапии общепринятыми препаратами имидазольного ряда. Несмотря на высокую эффективность данных методов терапии, многие исследователи отмечают большое число возникающих в различные сроки после лечения БВ рецидивов, частота которых достигает 40-60%. Учитывая то, что современные схемы лечения БВ недостаточно эффективны, актуальным является поиск новых подходов к лечению и профилактике этой патологии. В исследованиях последних лет показана взаимосвязь местного иммунитета и микробиоценоза влагалища. При БВ происходит снижение количества секреторного иммуноглобулина А, обладающего антиадгезивными свойствами, и количества лактобактерий, в результате чего повышается адгезия дрожжеподобных грибов, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов к слизистой влагалища (3).

Иммунологические аспекты вагинальной экологии включают в себя состояние гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Считается, что наличие соответствующих иммуноглобулинов в вагинальном секрете может служить препятствием прикреплению бактерий или вирусов к мембране клеток эпителия, активизируя каскад комплемента для уничтожения чувствительных микроорганизмов и поглощение микроорганизмов фагоцитами (4). Содержание иммуноглобулинов может значительно варьировать в зависимости от дня менструального цикла и характера патологии. Клеточный иммунитет представлен Т- и В-лимфоцитами и клетками макрофагально-фагоцитарного ряда (5).

Продукция цитокинов также обеспечивает определенный вклад в иммунный ответ. Большинство цитокинов не синтезируется клетками вне воспалительной

реакции и иммунного ответа. Экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на проникновение в организм патогенов, антигенное раздражение или повреждение тканей. Одним из наиболее сильных индукторов синтеза цитокинов служат компоненты клеточных стенок бактерий: ЛПС, пептидогликаны и мурамилдипептиды. Продуцентами провоспалительных цитокинов являются в основном моноциты, макрофаги, Т-клетки и др. В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяют на две группы: провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИФН γ) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР β) (3). Специфический Т-клеточный ответ развивается по типу Т-хелперного ответа первого типа (Th1) или второго типа (Th2), что зависит от активированной звена иммунной системы и цитокинового микроокружения. Функция Th1-клеток активируется интерлейкином 12 (ИЛ-12) и направлена на продукцию ИЛ-2 и γ -интерферона, ингибирующих синтез антител. Th2-клетки активируются ИЛ-4 и продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, которые активируют β -клетки и стимулируют гуморальный иммунитет, ингибируя клеточный иммунный ответ. Считается, что здоровый женский генитальный тракт имеет Th2-иммунную среду, в которой доминирует ИЛ-10. При инфекциях (хламидиоз, гонорея, трихомониаз, ВПЧ) стимулируется продукция ИЛ-12 и индуцируется Th-ответ. Продуцируемые Th1- и Th2-лимфоцитами цитокины негативно влияют на активацию противоположных субпопуляций Т-хелперов. Избыточная активация какой-либо из субпопуляций Т-хелперов может направить иммунный ответ по Th1 или Th2-типу. Хроническая несбалансированность активации субпопуляций Т-хелперов приводит к развитию иммунопатологических состояний. Отмечено, что женщины с БВ имеют повышенный уровень Th1-цитокинов во влагалище (2).

В последние годы подведена теоретическая база под экспериментальные данные о взаимодействии гормонов и цитокинов. Так, получены данные, что изменение уровня продукции ИЛ-1 может быть следствием взаимодействия иммунной и эндокринной систем. Действуя на клетки передней доли гипофиза, ИЛ-1 стимулирует секрецию АКТГ, ЛГ и пролактина (Прл), что может вызывать повышение уровня секреции прогестерона и эстрогенов, которые, в свою очередь, способны побуждать моноциты к продукции ИЛ-1. В свою очередь, усиленная секреция глюкокортикоидов под влиянием АКТГ может приводить к угнетению иммунных реакций (13). ИЛ-4 участвует совместно с ИЛ-10 и прогестероном в подготовке эндометрия к имплантации, обеспечивая локальную иммуносупрессию путем ограничения активности естественных киллеров (NK), макрофагов, активации Т-супрессоров, экспрессии рецепторов стероидных гормонов (14). ИЛ-10 действует как противовоспалительная молекула, угнетая синтез провоспалительных цитокинов, его продукция может увеличиваться под влиянием глюкокортикоидов. Мо-

лекулы ИЛ-8 в репродуктивной биологии участвуют в процессах овуляции, менструации, оплодотворения и имплантации эмбриона (15). Таким образом, очевидна связь между иммунологическим статусом и эндокринной гинекологической патологией.

К лекарственным средствам, обладающим выраженным иммуномодулирующими свойствами, следует отнести интерфероны и индукторы интерферонов. Интерфероны как составная часть общей цитокиновой сети организма являются иммунорегуляторными молекулами, оказывающими действие на все клетки иммунной системы. Например, интерферон- α и ФНО- α , синтезируемые на первых этапах иммунного ответа, являются мощными активаторами НК-клеток, являющихся, в свою очередь, главным источником продукции интерферона- γ задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами (16).

Исследование проведено с целью изучения эффективности комбинированного лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки с использованием радиоволновой хирургии и комбинированного препарата Генферон.

Комбинированный препарат Генферон, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав, оказывает местное и системное воздействие. Интерферон α -2 оказывает противовирусному, противомикробному и иммуномодулирующему действию. При влиянии интерферона α -2 в организме усиливается активность естественных киллеров, Т-хелперов 1-го типа, фагоцитов, а также интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов. Активизация лейкоцитов, содержащихся во всех слоях слизистой оболочки, обеспечивает их активное участие в ликвидации первичных патологических очагов и восстановление продукции секреторного иммуноглобулина А. Интерферон α -2 также непосредственно ингибирует репликацию и транскрипцию вирусов, хламидий. Таурин, входящий в состав препарата, обладает регенерирующим, репаративным, мембрано- и гепатопротективными, антиоксидантными, противовоспалительными свойствами. Кроме того, в состав препарата входит анестезин, который является местным анестетиком.

Нами проведено комплексное обследование и лечение 103 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки, страдающих дисфункцией яичников и рецидивирующим БВ. Все женщины были включены в работу на основании предварительного исследования гормонального статуса, в которое входило определение уровня гормонов в крови натощак. На 3-5-й день менструального цикла были определены уровни ТТГ, ФСГ, ЛГ, Прл, эстрадиола, тестостерона, 17-ОНП, ДГЭА-S, кортизола. На 21-23-й день менструального цикла проводилось определение уровня прогестерона. Были отобраны пациентки, гормональный статус которых отличался повышенным уровнем мужских гормонов и их метаболитов. Так, у 84 пациенток (81,5%) было отмечено

повышение уровня 17-ОНП до $1,65 \pm 0,75$ нг/мл. Повышение уровня тестостерона до $2/4 \pm 1,2$ нг/мл и ЛГ до $13,7 \pm 1,9$ м МЕ/л отмечалось у 19 женщин (18,5%). Дефицит эстрогенов (< 20 пг/мл) был отмечен у 65 (63,1 %), снижение уровня прогестерона $< 0,2$ нг/мл во вторую фазу менструального цикла отмечалось у 35 женщин (34,5%). Изменений уровня ДГЭА-S отмечено не было. В исследование не были включены пациентки с повышенным уровнем Прл и нарушениями в работе щитовидной железы. Учитывая то, что все пациентки, включенные в исследование, страдали нарушением менструального цикла, предварительно им был назначен контрацептив «Ярина» с антиандрогенным эффектом.

Из 103 женщин, включенных в исследование, у 75 женщин (72,9%) была обнаружена эктопия шейки матки, у 24 (23,3%) - лейкоплакия шейки матки, у 2 (1,9%) - CIN I, у 2 (1,9%) - CIN II. При диагностике использовали общепринятый алгоритм, включающий расширенную кольпоскопию, бактериоскопическое, бактериологическое, цитологическое и гистологическое исследования, ПЦР-диагностику генитальных инфекций. Помимо стандартных методов обследования, у всех пациенток был исследован цитокиновый статус влагалищного содержимого до начала лечения и после проведения комплексной терапии БВ. Были изучены уровни интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 во влагалищном содержимом методом ИФА. Для контроля достоверности изменения уровня цитокинов была обследована группа из 20 здоровых женщин, не страдающих патологией шейки матки, дисфункцией яичников и БВ. В результате исследования в группе контроля уровень ИЛ-1 β составил $103,5 \pm 24,2$ пг/мл, а при БВ-1030 \pm 59,5 пг/мл. Уровни ИЛ-6 в обеих группах были практически одинаковы и составили $14,2 \pm 3,9$ пг/мл в группе контроля и $13,2 \pm 3,8$ пг/мл - в группе с БВ. Уровни ИЛ-8 в группе контроля составили $1643 \pm 130,3$ пг/мл и при БВ-2612,7 \pm 257,7 пг/мл.

Всем 103 пациенткам с патологией шейки матки проводилось лечение БВ до хирургического вмешательства. Первый этап лечения проводился препаратом Нео-Пенотран, который содержит метронидазол 500 мг и миконазала нитрат 100 мг. Лечение проводилось по 1 свече утром и вечером в течение 7 дней, далее вторым этапом назначали интравагинально комбинированный препарат Генферон® в дозировке 500000 МЕ по 1 свече 2 раза в сутки в течение 10 дней. Переносимость терапии была хорошей, ни одна пациентка не выбыла из исследования. Положительный эффект от лечения был получен у 88 женщин, что составило 85,4%. После проведенной терапии бактериального вагиноза отмечалось изменение уровня цитокинов ИЛ-1 β до $101,4 \pm 28,7$ пг/мл и ИЛ-8 - до $1693 \pm 126,6$ пг/мл, что практически соответствует значениям в группе контроля. При микробиологическом исследовании отмечалось исчезновение облигатных анаэробов и микроаэрофилов. Концентрация лактобактерий восстановилась до

нормы. У 15 женщин (14,6%) сохранялись жалобы на обильные бели из половых путей, сохранялся высокий (более 5,5) рН влагалища, при микроскопии мазков обнаруживалось скудное количество палочковой флоры, лейкоцитоз отсутствовал. Рецидив заболевания был отмечен у 6 женщин (5,8%) через 1 месяц после лечения и у 12 женщин (11,6%) через 3 месяца. Жалобы пациентов были характерны, диагноз бактериального вагиноза был подтвержден лабораторно. Таким образом, при сравнении результатов этого исследования с ретроспективными данными об эффективности терапии рецидивирующего БВ, можно сделать вывод о целесообразности включения препарата Генферон® в схему комбинированной терапии.

Радиоволновое лечение проводилось на аппарате Сургитрон ELLMAN. Через 2 недели после деструктивного лечения в послеоперационном периоде для улучшения регенерации тканей применялся препарат Генферон® в дозировке 500000 МЕ по 1 свече 2 раза в сутки в течение 10 дней. Оценку эффективности терапии проводили через 4 и 6 недель с применением расширенной кольпоскопии, бактериоскопии мазка, ПЦР-тестирования. Первая кольпоскопическая оценка эффективности лечения проводилась через 4 недели. Были отмечены положительные результаты у 90 (87,4%) пациенток. Кольпоскопическая картина незавершенной эпителизации была выявлена у 13 женщин

(12,65%). Через 6 недель у всех пациенток произошла полная эпителизация деструктивного участка многослойным плоским эпителием, что подтверждено данными кольпоскопии. Таким образом, хирургическое радиоволновое лечение в сочетании с использованием комбинированного препарата Генферон® препятствует развитию рецидива доброкачественных заболеваний шейки матки. Генферон® ускоряет процессы репарации послеоперационных ран, обеспечивая их полное заживление на 10-15-й день с быстрым восстановлением целостности многослойного плоского эпителия. При выбранном методе лечения отмечен низкий процент осложнений и полное клиническое выздоровление при проведении расширенной кольпоскопии через 6 недель после лечения.

В результате проведенного исследования сделаны выводы о целесообразности применения комбинированного метода лечения доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин с дисфункцией яичников в сочетании с рецидивирующим БВ.

Хирургическое радиоволновое лечение в сочетании с использованием комбинированного препарата Генферон® препятствует развитию рецидива доброкачественных заболеваний шейки матки. Генферон® ускоряет процессы репарации послеоперационных ран, обеспечивая их полное заживление на 10-15 день с быстрым восстановлением целостности многослойного плоского эпителия.

Литература:

1. Коршунов В. М., Володин Н.Н. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. М.-1999.
2. Сухих Г.Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности. М.-2003.
3. Царькова М.А., Лечение бастмиального вагиноза.В. с применением иммунобиологических препаратов. Гинекология.2005, т.7 № 2 с. 118-121.
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. С-Пб.: Нева-Люкс, 2001.
5. Роговская С И. Бактериальный вагиноз у женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий. Гинекология. 2001.
6. Анкирская А.Е. Бактериальный вагиноз.// Акушерство и гинекология.-1995.-№ 6.-С.13-16.
7. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Царькова М.А. Бактериальный вагиноз. Методические рекомендации. 2002.
8. Hill G.B Microbiology of bacterial vaginosis. Ami Obstet.Gynecol.1993,169,450454.
9. Hoist E.,Wathene B., Hovelins B., Mardh P.A. Bacterial vaginosis: microbiological and clinical findings. EurJ.Clin. Microbiol.1987,6,536-541.
10. Basso B., Lipez J Infect. Dis. Obstet. Gynecol.2005Dec; 13(4): 207-11.
11. Wasiela M, KrzemielskiZ, Kalinka Jv at at.Med. Dosw. Mikrobiol. 2005;57(3): 327-33/
12. Cauci S., Guaschino S, Driussi S. et al. J. Infect Dis.2002Jun1;185(11):1614-20.
13. Toder V., Shomer B. The role of lypokines in pregnancy // Immunol. Allerg. Clin. N. Am.1990.Vol.10.P.65-79.
14. Sharkey A. Cytokines and implantation// Rev. Reprod.1998.Vol.3< N1. P. 52-61.
15. Caballero-Carnpo R, Dominguez F., Coloma J. et al. Hormonal and embryonic regulation of chemokines. //МЫ. Hum. Reprod. 2002. Vol. 8, N 4. R 375-384.
16. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В.Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. Иммунология. 2000. № 5,4-7.