

Председатель редакционного совета
В.И. Кулаков

Главный редактор
В.Н. Серов

Заместитель главного редактора
Е.В. Жаров

Заместитель главного редактора
А.Б. Смолянинов

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ЖУРНАЛ ПО АКУШЕРСТВУ И ГИНЕКОЛОГИИ

Ответственный секретарь
В.И. Архипова

3/2006

Доброхотова Ю.Э., Ясин С.В., Кареева Н.В.

Применение суппозиторий Генферон® у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза

Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (зав. каф. профессор, д.м.н. Ю.Э. Доброхотова)

Список использованной литературы.

1. Абрамов В.В. Взаимодействие нервной и иммунной систем. Новосибирск. - 1988. - 268 с.
2. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. - М., Медицина. - 1998. - 192 с.
3. Ершов Ф.И. Интерфероны (к 40-летию открытия). // Вопросы вирусологии. - 1998 - Т. 43. - № 6. - С. 247-251.
4. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М., Медицина. - 1996. - 240 с.
5. Змушко Е.И., Белозерова Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология. Руководство для врачей. С-Пб., Питер. - 2001. - 576 с.
6. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. Смоленск, 1997.
7. Рабалкин С.Б., Мирзабаева А.К. // в кн. Альтернативные подходы к терапии урогенитальных заболеваний. С.-Петербург, 2000.
8. Тареева Т. Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогноз, профилактика). Автореферат дисс. д.м.н., Москва, 2000, 46 с.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. 1992.
10. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Колесникова Н.В. и др. Цитокины в патогенезе инфекций и иммунокоррекция. // Аллергология и иммунология. - 2001. - Т. 2, № 3. - С. 6.
11. Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Якубович Д.В. Клинико-иммунологическое обоснование терапии больных острым воспалением придатков матки. // Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии. - 2004. - Т. 1, № 3. - С. 26-29.
12. Хаитов В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология локального и системного воспаления. // Аллергология и иммунология. - 2001. - Т. 2, № 5. - С. 7.
13. Igarashi T., Konno R., Okamoto S., et al. Involvement of granule mediated apoptosis in the cyclic changes of normal human endometrium. // Tohoku J Exp Med. - 2001. - Vol. 193, № 1. - P. 13-25.

Проблема воспалительных заболеваний женской половой системы, занимающих в настоящее время первое место в структуре женской заболеваемости, является одной из ведущих в гинекологии. Повышение частоты воспалительных заболеваний репродуктивной системы женщины отмечается в последние годы во всех странах мира.

В России за последние 5 лет частота воспалительных заболеваний женских половых органов увеличилась на 30,5% и продолжает расти. Особое место, в связи с их широким распространением, занимают хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ХВЗОМТ). Эти заболевания возникают преимущественно в молодом возрасте, характеризуются длительным, затяжным течением, приводят к развитию стойкого болевого синдрома, расстройствам менструального цикла, нарушениям репродуктивной и сексуальной функций. Для ХВЗОМТ характерно вторичное вовлечение в патологический процесс нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма. Их следствием нередко является развитие тяжелого деформирующего процесса в маточных трубах, обуславливающего трубное бесплодие.

Установлено, что 30-40% больных ХВЗОМТ страдают бесплодием, а 30% - невынашиванием беременности. В связи с тем, что сохранение и восстановление репродуктивной функции имеет большую социальную значимость, предупреждение и лечение воспалительных заболеваний по-

ловых органов является чрезвычайно важным аспектом охраны здоровья женщин.

Перспективным направлением в области лечения ХВЗОМТ является топическая цитокиноterapia. По своей сути цитокины являются универсальными медиаторами межклеточных взаимодействий, т.е. теми молекулами, при помощи которых клетки иммунной системы и других систем организма «общаются» друг с другом. Эти белки играют важную роль в регуляции широкого круга патофизиологических процессов: в частности, цитокинами регулируются, с одной стороны, процессы повреждения и воспаления тканей, а с другой стороны - процессы репарации и регенерации.

Цитокины обладают такими свойствами как плейотропность, каскадность, синергизм и антагонизм, что в каждом конкретном случае приводит к уникальности регуляции межклеточных взаимодействий при развитии того или иного процесса. Таким образом, сильной стороной применения цитокинотерапии является физиологичность и, в то же время, своеобразность действия цитокинов на патогенез различных заболеваний. Ярким примером может служить иммуномодулирующее действие данных белков: в случае недостаточной активации клеток иммунной системы, которая может быть обусловлена дисбалансом выработки цитокинов, применение цитокинов как терапевтического средства приводит к усилению функциональной активности этих клеток и, наоборот, при гиперактивности клеток иммунной системы

дополнительная доза цитокинов вызывает нормализацию их деятельности.

Системное (внутримышечное и внутривенное) введение далеко не всегда обеспечивает эффективную доставку цитокинов в очаг патологического процесса. Оно сопряжено с быстрой инактивацией и быстрым выведением цитокина из организма и, следовательно, с необходимостью частого инъекционного введения больших доз препарата. Системное введение нередко сопровождается рядом нежелательных побочных реакций. Оно сравнительно трудоемкое и менее доступное для массового применения. Инъекционное введение препарата непосредственно в очаги поражения не всегда осуществимо и, кроме того, практически всегда сопровождается теми же побочными реакциями, что и системное введение. Поэтому наиболее привлекательной выглядит возможность местного применения препаратов.

Препараты интерферона-альфа (ИФН α) в форме суппозитория активно используются в комплексной терапии урогенитальных заболеваний в течение последних десяти лет, что связано с их выраженным иммуномодулирующим, противовирусным и антибактериальным действием.

С целью обоснования необходимости применения цитокинотерапии как патогенетически обоснованной терапии у женщин с ХВЗОМТ нами было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование женщин с ХВЗОМТ, получавших терапию препаратом Генферон $^{\circledR}$.

Препарат Генферон $^{\circledR}$ компании «Биокад» пред-

ставляет собой суппозитории для вагинального и ректального введения. В состав свечей входят три действующих вещества: интерферон человеческого рекомбинантный альфа-2 в дозировке 250 000, 500 000 или 1 000 000 МЕ, таурин – 0,01 г и анестезин – 0,055 г. Жировой основой свечей является твердый жир. Все вещества, входящие в состав препарата Генферон $^{\circledR}$, разрешены для использования в медицинской практике в качестве самостоятельных или вспомогательных веществ. Препарат не токсичен, не пирогенен, не обладает местно-раздражающим действием. Генферон $^{\circledR}$ является комбинированным препаратом, оказывающим как местное, так и системное действие. Его терапевтический эффект является результатом действия входящих в его состав активных компонентов.

Интерферон альфа-2 оказывает противовирусное, антибактериальное и иммуномодулирующее действие. Под воздействием интерферона альфа-2 в организме усиливается активность естественных киллеров, Т-хелперов, 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 обеспечивает восстановление продукции секреторного иммуноглобулина А. Интерферон альфа-2 также непосредственно ингибирует размножение вирусов и хламидий. Таурин, включенный в состав свечи, повышает биологический эффект ИФН α за счет своих антиоксидантных и мембраностабилизирующих

свойств, а также значительно ускоряет эпителизацию поврежденных тканей за счет выраженного репаративного эффекта. Анестезин препятствует возникновению болевых импульсов в окончаниях чувствительных нервов, блокирует их проведение по нервным волокнам, тем самым купируя субъективные проявления заболевания (боль, зуд, чувство жжения и др.) и избавляя пациента от страданий, что существенно повышает качество жизни во время лечения.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 60 женщин. В основную группу были включены 30 пациенток в возрасте от 18 до 36 лет с диагнозом хронический сальпингоофорит в стадии ремиссии, получавшие суппозитории Генферон $^{\circledR}$ в дозировке 500 000 МЕ по 1 свече два раза в сутки ежедневно в течение 10 дней. В контрольную группу были включены 30 практически здоровых женщин в возрасте от 18 до 36 лет, проходивших профилактический медицинский осмотр.

Всем пациенткам до начала лечения проводились клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, микроскопия мазков из трех точек, обследование на ИППП, УЗИ органов малого таза, доплерометрия яичниковых и маточных артерий, исследование содержания цитокинов в цервикальной слизи. По окончании терапии проводились контрольные клинические, лабораторно-инструментальные и иммунологические исследования.

С целью изучения особенностей локальной продукции цитокинов у женщин с ХВЗОМТ, а также ее изменения при применении свечей Генферон $^{\circledR}$, нами проведено сравнительное исследование содержания в цервикальной слизи интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-4 (IL-4) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами ООО «Цитокин» (С.-Петербург) согласно прилагаемой инструкции.

В связи с тем, что индивидуальные показатели в выборках имели многократные отличия, статистическую обработку данных проводили на основе логарифмированных величин абсолютных значений концентрации. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Концентрация провоспалительного цитокина ФНО α в цервикальной слизи у женщин с ХВЗОМТ до и после терапии составляла $217,93 \pm 4,45$ пкг/мл и $153,65 \pm 4,3$ пкг/мл, соответственно (Рисунок 1). Снижение концентрации после курса лечения было отмечено и в случае провоспалительного цитокина IL-1 – полученные до и после терапии значения составили $121,72 \pm 4,46$ пкг/мл и $75,32 \pm 5,25$ пкг/мл, соответственно. Концентрация противовоспалительного цитокина IL-4 повышалась в процессе лечения, составив до терапии $337,06 \pm 5,5$ пкг/мл, а после – $512,05 \pm 4,25$ пкг/мл. У здоровых женщин показатели концентраций цитокинов в цервикальной слизи составили: ФНО α - $120,43 \pm 5,3$ пкг/мл, IL-1 - $48,44$

$\pm 2,5$ пкг/мл, IL-4 - $626,84 \pm 3,7$ пкг/мл. Различия в концентрации цитокинов у здоровых женщин и пациенток с ХВЗОМТ, а также у больных ХВЗОМТ до и после применения препарата были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Анализ результатов иммунологических исследований показал, что уровень провоспалительных цитокинов IL-1 и ФНО α в цервикальной слизи при ХВЗОМТ повышен, а на фоне применения свечей Генферон $^{\circledR}$ он снижается. В случае противовоспалительного цитокина IL-4 наблюдалась обратная динамика – его концентрация у больных с ХВЗОМТ была снижена, а после применения препарата Генферон $^{\circledR}$ уровень IL-4 повышается.

Все больные ХВЗОМТ, включенные в исследование, отметили уменьшение болевых ощущений и нормализацию менструального цикла. Зарегистрирована нормализация количества лейкоцитов в мазках, окрашенных по Граму.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при ХВЗОМТ наблюдается нарушение нормального соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Это нарушение иммунологического гомеостаза приводит к запуску самоподдерживающегося воспалительного процесса. В условиях хронического воспаления, из-за истощения эффекторных звеньев иммунной системы и активации супрессорных механизмов, может развиваться вторичный иммунодефицит. Его следствием является неэффективная элиминация патогенных микроорганизмов, которая повышает вероятность рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, а также вторичных инфекций.

В ходе данного исследования показано, что введение экзогенного ИФН α приводит к нормализации уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в цервикальном секрете у женщин с ХВЗОМТ. Нормализация иммунологических показателей коррелировала с положительной динамикой клинических симптомов заболевания. Следует отметить, что вектор иммуномодулирующего действия интерферона зависит от иммунологического статуса пациента. В случае недостаточной активации иммунокомпетентных клеток назначение препаратов ИФН α позволяет стимулировать реакции клеточного и гуморального иммунитета. В то же время в условиях патологической активации иммунной системы введение экзогенного ИФН α позволяет добиться снижения интенсивности воспалительного процесса за счет торможения пролиферации иммунокомпетентных клеток и нормализации их функциональной активности.

Таким образом, суппозитории Генферон $^{\circledR}$ обладают выраженным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Их применение позволяет точно влиять на иммунопатогенез хронических воспалительных процессов путем восстановления нарушенного иммунологического гомеостаза.

Высокая клиническая эффективность препарата Генферон $^{\circledR}$ позволяет рекомендовать его для применения в комплексном лечении ХВЗОМТ у женщин.

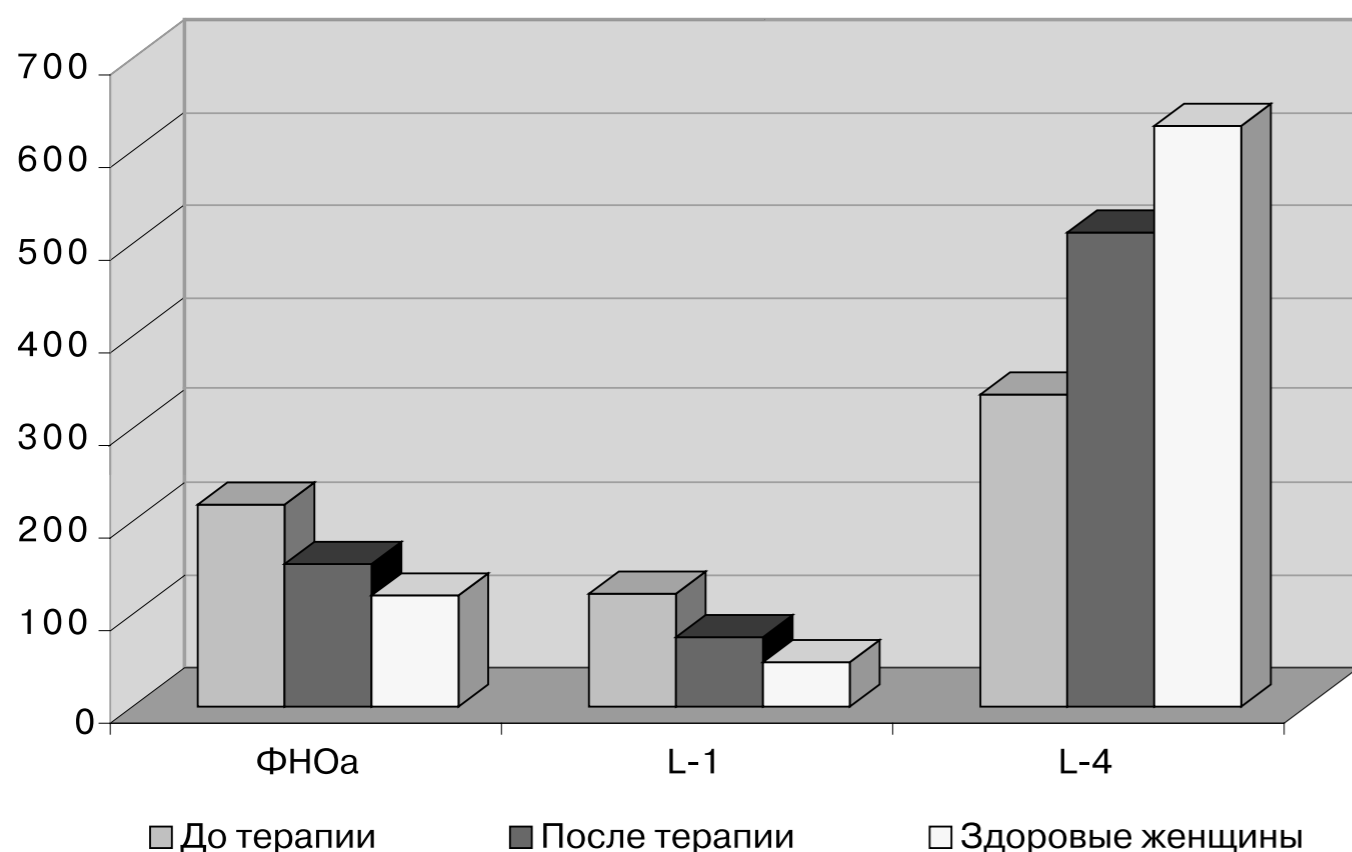


Рисунок 1. Уровень цитокинов (пкг/мл) в цервикальной слизи.