

Роль интерферонотерапии в лечении неспецифических вагинитов

И.Б. МАНУХИН,
д.м.н.

М.А. ЦАРЬКОВА,
к.м.н.,
МГМСУ

По многочисленным наблюдениям *Ureaplasma* и *Mycoplasma* являются ведущими этиологическими агентами воспалительных заболеваний женской половой сферы, которые приводят к выраженным нарушениям репродуктивной функции (цервициты, эндометриты, сальпингофориты, хореоамниониты, неонатальные инфекции и др.). Частота выявления этих бактерий у женщин репродуктивного возраста достигает 46–48%, а при наличии хронического воспалительного процесса в различных отделах половой системы – до 70%. Очень часто отмечается совместное выявление уреоплазм, микоплазм и анаэробной микрофлоры.

Микоплазмы относятся к классу *Mollicutes* семейства *Mycoplasmataceae*, роду *Mycoplasma*. К этому же семейству относится и род *Ureaplasma* (представитель – *Ureaplasma urealyticum*) – микроорганизмы, способные выделять фермент уреазу, расщепляющий мочевины. Это мелкие (микоплазмы диаметром 3–5 мкм, уреоплазмы – 10–30 мкм) грамотрицательные микроорганизмы, отличающиеся значи-

тельным полиморфизмом микроструктур и многообразием форм репродукции, могут определяться в мочеполовых органах, в том числе у практически здоровых женщин. По строению они более сходны с вирусами, от бактерий их отличает отсутствие ригидной клеточной стенки.

Уреоплазмоз передается при половых контактах, в связи с чем многие авторы относят данное заболевание к инфекциям, передающимся половым путем. Факторами, усиливающими потенциальную патогенность *Ureaplasma*, являются: нарушения иммунологической реактивности, гормональный дисбаланс, оперативные вмешательства, а также предшествующие или сопутствующие заболевания воспалительного генеза, беременность, роды, прерывание беременности.

Основной способ распространения *Ureaplasma urealyticum* – по протяжению внутренней оболочки мочеполовых путей. Нельзя также исключить возможность лимфогенного и гематогенного путей распространения.

При лечении уреоплазмоза и микоплазмоза используют анти-

биотики, ингибирующие синтез мембранных и внутрицитоплазматических белков. В связи с отсутствием клеточной стенки данные микроорганизмы устойчивы к антибиотикам, ингибирующим ее синтез, в частности, препаратам группы пенициллина. С целью иммунокоррекции используют широкий спектр иммуномодулирующих средств, направленных как на врожденное, так и на адаптивное звено иммунитета. Терапия должна способствовать нормализации микробиоценоза влагалища, а также профилактике рецидивов заболевания. Кроме того, важными аспектами являются хорошая переносимость лекарственного препарата и удобство его применения.

В последние годы в комбинированной терапии неспецифических вагинитов нашли широкое применение препараты интерферона- α , а также индукторы эндогенных интерферонов.

Интерферон- α оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие. Противовирусный эффект опосредован активацией ряда внутриклеточных ферментов, которые оказывают прямое ингибирующее действие на репликацию вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется, в первую очередь, усилением клеточно-опосредованных реакций иммунной системы, что повышает эффективность иммунного ответа в отношении вирусов, внутриклеточных паразитов и клеток,

Факторами, усиливающими потенциальную патогенность *Ureaplasma*, являются: нарушения иммунологической реактивности, гормональный дисбаланс, оперативные вмешательства, а также предшествующие или сопутствующие заболевания воспалительного генеза, беременность, роды, прерывание беременности.

претерпевших опухолевую трансформацию. Это достигается за счет активации CD8 + T-киллеров, NK-клеток, усиления дифференцировки B-лимфоцитов и продукции ими антител, активации моноцитарно-макрофагальной системы и фагоцитоза, а также повышения экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I типа, что увеличивает вероятность распознавания инфицированных клеток клетками иммунной системы. Активизация под воздействием интерферона лейкоцитов, содержащихся во всех слоях слизистой оболочки, обеспечивает их активное участие в ликвидации патологических очагов; кроме того, за счет влияния интерферона достигается восстановление продукции секреторного иммуноглобулина А.

Широкое распространение препаратов интерферона, прежде всего, генно-инженерного происхождения, в практике здравоохранения как в нашей стране, так и за рубежом, обуславливается тем, что интерфероны являются важнейшим звеном реакций врожденного иммунитета при самых различных заболеваниях. Особенно актуально применение препаратов интерферона при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта, в патогенезе которых значительную роль играют вирусно-бактериальные ассоциации и вторичный иммунодефицит, нередко выражающийся в супрессии продукции интерферона-α.

Экспериментальные исследования и опыт практического применения препаратов интерферона доказали, что их парентеральное введение целесообразно не при всех заболеваниях. Препараты, предназначенные для местного применения (мази, суппозитории, капли и т.д.) при ряде нозологических форм оказываются эффективнее, так как способны обеспечить более высокие концентрации препарата непосредственно в очаге поражения при отсутствии побочных эффектов,

Таблица 1. Основные клинические проявления неспецифических вагинитов

Группы больных	Жалобы					Характер выделений						Патологический процесс	
	отсутствовали	зуд, жжение	дисурические расстройства	диспареуния	бели	скудные	Умеренные	обильные	слизистые	«молочные»	«творожистые»	эктопия ШМ	кандидозный вульвовагинит
1	-	4	5	1	16	5	5	10	0	17	3	8	3
2	-	7	4	3	20	8	4	8	2	18	0	6	
3	-	3	2	8	17	2	6	12	7	10	3	3	3

свойственных парентеральному введению высоких доз интерферона. Однако следует заметить, что при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта важным является не только местное действие интерферона, но и общее, позволяющее достичь системного иммуномодулирующего и противовирусного эффекта. Особенно большое значение при лечении урогенитальных инфекций имеет накопление препарата в органах малого таза, ввиду того, что распространение инфекции при этих заболеваниях нередко носит восходящий характер. Поэтому данные о фармакокинетике препаратов интерферона, вводимых в виде суппозитория, представляют большой практический интерес.

Применение препаратов интерферона в комплексной терапии больных неспецифическим вагинитом приводит не только к улучшению клинического состояния больных, но также и к восстановлению иммунного статуса. При этом следует отметить обратимый характер изменений иммунной реактивности, показатели которой нормализуются после лечения, что сочетается с обратным развитием клинических признаков заболевания. Поскольку местное применение интерферонов обладает меньшими побочными эффектами, чем парентеральное их введение, область их использования быстро расширяется. Одним из препаратов данной группы является Генферон, нашедший свое применение в терапии широкого спектра

инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, в том числе генитального герпеса, папилломавирусной инфекции, уреаплазмоза, микоплазмоза, хламидиоза, рецидивирующего вагинального кандидоза, бактериального вагиноза и др.

Генферон – комбинированный препарат, действие которого обусловлено лечебными свойствами компонентов (ИФН-α2b, таурин, анестезин), входящих в его состав. Описанные выше эффекты интерферона-α потенцируются действием таурина, который обладает регенерирующими, репаративными, мембранопротекторными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Анестезин – местный анестетик, препятствует возникновению болевых ощущений. Данное сочетание компонентов представляется весьма рациональным для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, а также нарушений вагинального микробиоценоза.

Целью нашего исследования явилось сравнительное изучение клинической эффективности препарата Генферон, который применяется в комплексной терапии больных с неспецифическими вагинитами. Лечение рекомендовали тем пациентам, у которых при исследовании на наличие *Ureaplasma urealyticum* и *M.genitalis* выявлен высокий титр возбудителя (>10⁴ КОЕ/мл). Выздоровление оценивали в соответствии с общепринятыми стандартами лечения. Критериями являлись: устранение клинических

Таблица 2. Схемы применения антибактериальных препаратов

Препарат	Схема применения
Рифампицин	1 день 900 мг, 2,3,4 дни по 150 мг 4 раза в сутки
Рулид	по 150 мг 2 раза в сутки 10 дней
Макропен	по 400 мг 3 раза в сутки 10 дней
Вильпрафен	по 250 мг 2 раза в сутки 10 дней
Кларитромицин	по 250 мг 2 раза в сутки 10 дней
Эритромицин	по 500 мг 4 раза в сутки 14 дней
Офлоксацин	по 400 мг 2-3 раза в сутки 10 дней
Абактал	по 400 мг 2 раза в сутки 7-14 дней
Ципрофлоксацин	по 125-500 мг 2 раза в сутки 5-15 дней
Тетрацилин	по 500 мг 4 раза в сутки 12-14 дней
Доксициклин/Вибрамицин	по 100 мг 2 раза в сутки 14-21 день
Метациклин	1-й день 600 мг, далее 9 дней по 300 мг 3 раза в сутки
Гентамицин	по 80 мг 2 раза в сутки 5-7 дней в/м

проявлений заболевания и элиминация инфекционного агента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 60 женщин в возрасте 18-36 лет с уреоплазменной и микоплазменной инфекцией.

I группа – 20 пациенток, получали антибактериальную терапию и вагинальные свечи Кипферон, II группе – 20 пациенток – был назначен Виферон в дозе 1000000 МЕ 2 раза в сутки ректально в сочетании с антибактериальной терапией, в III группе 20 пациенток получали антибактериальную терапию и суппозитории Генферон в дозе 500000 МЕ 2 раза в сутки вагинально. Курс лечения составил 10 дней во всех группах (таблица 1).

Для лечения уреоплазменной и микоплазменной инфекции ис-

пользовали тетрациклины, макролиды, офлоксацины. Схема применения антибактериальных препаратов представлена в таблице 2.

После курса антибиотикотерапии (через 7-10 дней), с целью восстановления микробиоценоза влагалища, рекомендовали проведение терапии эубиотиками (Ацилакт, Бифидумбактерин) в течение 7 дней.

Контроль излеченности проводили через 10 дней после окончания терапии (культуральное исследование отделяемого) и далее, в течение 3 менструальных циклов (забор осуществляли после окончания менструации через 1-2 дня).

У большинства пациенток были выявлены сопутствующие воспалительные заболевания влагалища. При бактериальном вагинозе назначался орнидазол 500 мг 2

раза в сутки в течение 3 дней, при вагинальном кандидозе – Флюкостат 150 мг 2 раза с интервалом в 7 дней. На протяжении всего лечения пациенты пользовались методами барьерной контрацепции. В процессе всего лечения и последующего контроля не рекомендовалось применение других иммуномодулирующих препаратов, помимо исследуемых. Распределение пациентов по группам проводилось рандомизированно – методом случайной выборки. В процессе исследования проводилось физикальное обследование, ПЦР – диагностика, бактериологическое исследование, микроскопия мазков, окрашенных по Граму, цитологическое исследование мазков, окрашенных по Папаниколау, кольпоскопия.

Критерии излеченности уреоплазменной и микоплазменной инфекции: отрицательный результат бактериологического исследования в течение 3 менструальных циклов, отсутствие местных воспалительных явлений.

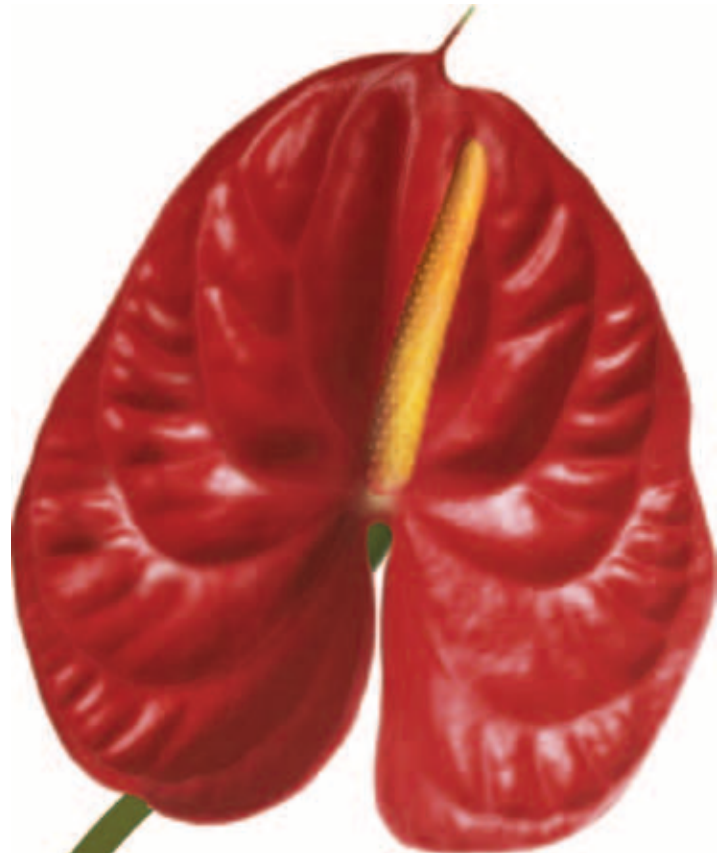
Исследования на наличие возбудителя проводили с использованием тест-систем *Mycoplasma duo* («BIO-RAD», Франция), позволяющих определить концентрацию возбудителя в исследуемом материале. Обнаружение возбудителя в исследуемом материале более чем в 10^4 КОЕ/мл свидетельствовало о наличии выраженного инфекционного процесса. Проводили цитологическое исследование, а также оценивали состояние флоры влагалища. Забор материала проводили с помощью цитощеток и ложек Фолькмана.

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ

Анализ анамнеза у 60 больных с диагностированной уреоплазменной и микоплазменной инфекцией показал, что обращались к врачу с жалобами пациентки молодого возраста 18-36 лет, большинство из них с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Из перенесенных инфекций половых путей наи-

Интерферон-α оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие. Противовирусный эффект опосредован активацией ряда внутриклеточных ферментов, которые оказывают прямое ингибирующее действие на репликацию вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется, в первую очередь, усилением клеточно-опосредованных реакций иммунной системы, что повышает эффективность иммунного ответа в отношении вирусов, внутриклеточных паразитов и клеток, претерпевших опухолевую трансформацию.





генферон®

*№ 1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций*

Уникальный состав: ➔ **Интерферон альфа-2**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие

➔ **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие

➔ **Анестезин***
устранение боли,
зуда, чувства жжения

* Содержится в дозировках 500 000 МЕ и 1 000 000 МЕ.



Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.: (495) 992-66-28

■ www.genferon.ru

 **Биокаг**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

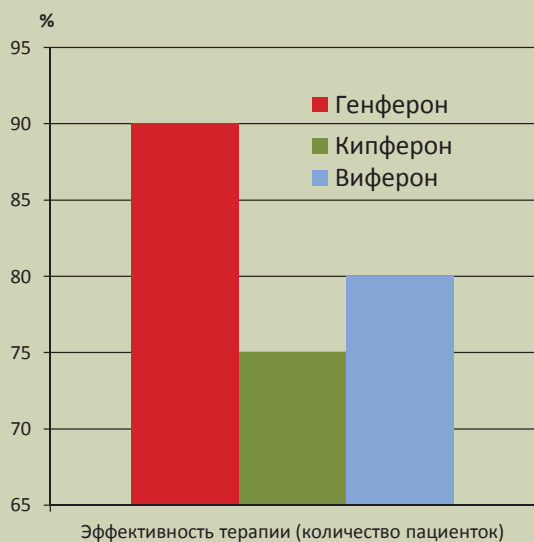


Рисунок 1. Сравнительная эффективность терапии неспецифических вагинитов исследуемыми препаратами

более часто встречались: уреоплазмоз – 30%, хламидиоз – 14%, ВПЧ – 7%, ЦМВ, ВПГ и кандидоз ранее встречались у 3% больных. У 29 (48,3%) обследованных были в анамнезе и подтверждены при исследовании хронические воспалительные заболевания. Преобладали хронический сальпингоофорит и хронический цистит, 40% пациенток были направлены на консультацию к урологу. Эктопия шейки матки выявлена у 10 пациенток (34,5%). Оценка симптоматики заболеваний показала, что частыми жалобами являлись выделения из половых путей различной интенсивности, жжение и зуд в области влагалища и вульвы, тянущие боли внизу живота.

При исследовании на наличие *Ureaplasma* и *Mycoplasma* выявлен высокий титр возбудителя ($>10^4$ КОЕ/мл) у 100% обследо-

ванных. Грибы рода *Candida* выявлены у 20% больных, бактериальный вагиноз у 13,3% (8 пациенток).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты контрольного бактериологического исследования продемонстрировали высокую эффективность проведенного лечения.

В группе пациентов, в комплексном лечении которых применялся Генферон, была достигнута более высокая частота элиминации инфекционного агента, чем при применении других иммуностропных лекарственных препаратов. Положительный результат получен у 18 пациенток (90%) в группе «антибактериальный препарат + Генферон». Повторное выявление возбудителя после лечения антибактериальными препаратами в сочетании с Генфероном наблюдалось у 2 пациенток (10%). При этом у данных пациенток отсутствовали какие-либо клинические проявления заболевания. При бактериологическом исследовании на наличие уреоплазм и микоплазм выявлен низкий титр возбудителя ($<10^4$ КОЕ/мл), что свидетельствовало о носительстве этих возбудителей и отсутствии инфекционного процесса. Этим пациентам повторный курс лечения неспецифического вагинита не проводился, было рекомендовано в течение трех менструальных циклов проводить бактериологическое исследование. Однако роста возбудителей не было выявлено – титр оставался низким.

В то же время при применении антибактериальной терапии и Виферона положительный результат наблюдался у 75% пациенток, при применении антибактериальной

терапии и Кипферона – у 80% пациенток (рисунок 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на наличие обширного спектра антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов, проблема рецидивирующих урогенитальных инфекций бактериальной этиологии актуальна до сих пор. Пациентки с диагнозом неспецифического вагинита являются постоянными посетителями не только кабинета гинеколога, но и уролога.

Анализ результатов данного исследования свидетельствует о том, что комплексная терапия уреоплазменной и микоплазменной инфекции с использованием препарата Генферон имеет наибольшую эффективность. Применение антибактериальной терапии в сочетании с Генфероном позволило достичь положительного результата у 90% пациенток.

Применение препарата Генферон в комбинации с антибактериальной терапией хорошо переносится пациентами, не вызывает местных и системных реакций, уменьшает болевой синдром, способствует элиминации возбудителя, снижает частоту рецидивов заболевания.

Результаты исследования позволяют сформулировать следующие рекомендации по применению препарата Генферон при лечении неспецифических вагинитов: назначение антибактериального препарата после определения чувствительности при культуральном исследовании и параллельное назначение Генферона в дозе 500000 МЕ 2 раза в сутки вагинально 10 дней. После курса антибиотикотерапии с целью восстановления микробиоценоза влагалища – назначение эубиотиков в течение 7-10 дней. 

Литература

1. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. и др. Новый иммунобиологический препарат «Кипферон, суппозитории» при лечении хронического уреоплазмоза у женщин // Гинекология. 2006, том 8; № 3: 32-36.
2. Венгерский А.И., Пестерев П.Н., Зуев А.В. Применение препарата Генферон для терапии вирусных урогенитальных инфекций. // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007; № 2.
3. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Кудрявцева М.В. и др. Микробиология и показатели гуморального иммунитета влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий // Микробиология. 2005, № 3; 9-65.
4. Кисина В.И., Загребина О.С. и др. Современное состояние вопроса о значении *Ureaplasma urealyticum* в генезе урогенитальных заболеваний // Инфекции, передаваемые половым путем. 2008, № 1: 8-16.
5. Молочков В.А., Трапезникова М.Ф., и др. Инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовых органов у женщин (клиника, диагностика, лечение) // Учебное пособие. 2003. М.