

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
Т.А. ЧЕРНЫШЕНКО,
Л.А. ДОРОФЕЕВА
РГМУ, Москва

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

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 люте-

иновой 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 (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, TGF β) (3). Специфический Т-клеточный ответ развивается по типу Т-хелперного ответа первого типа (Th1) или второго типа (Th2), что

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.





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



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

■ www.genferon.ru

 **Биокаг**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

зависит от активированной ветви иммунной системы и цитокинового микроокружения. Функция Th1-клеток активируется интерлейкином 12 (IL-12) и направлена на продукцию IL-2 и γ -интерферона, ингибирующих синтез антител. Th2-клетки активируются IL-4 и продуцируют IL-4, IL-5, IL-10, которые активируют B-клетки и стимулируют гуморальный иммунитет, ингибируя клеточный иммунный ответ. Считается, что здоровый женский генитальный тракт имеет Th2-иммунную среду, в которой доминирует IL-10. При инфекциях (хламидиоз, гонорея, трихомониаз, ВПЧ) стимулируется продукция IL-12 и индуцируется Th1-ответ. Продуцируемые Th1- и Th2-лимфоцитами цитокины негативно влияют на активацию противоположных субпопуляций T-хелперов. Избыточная активация какой-либо из субпопуляций T-хелперов может направить иммунный ответ по Th1- или Th2-типу. Хроническая несбалансированность активации субпопуляций T-хелперов приводит к развитию иммунопатологических состояний. Отмечено, что женщины с БВ имеют повышенный уровень Th1-цитокinov во влагалище (2).

В последние годы подведена теоретическая база под экспериментальные данные о взаимодействии гормонов и цитокинов. Так, получены данные, что изменение уровня продукции IL-1 может быть следствием взаимодействия иммунной и эндокринной систем. Действуя на клетки передней доли гипофиза, IL-1 стимулирует секрецию АКТГ, ЛГ и пролактина (Прл), что может дальше повышать уровень секреции прогестерона и эстрогенов, которые в свою очередь способны побуждать моноциты к продукции IL-1. В свою очередь, усиленная секреция глюкокортикоидов

под влиянием АКТГ может приводить к угнетению иммунных реакций (13). IL-4 участвует совместно с IL-10 и прогестероном в подготовке эндометрия к имплантации, обеспечивая локальную иммуносупрессию путем ограничения активности естественных киллеров (NK), макрофагов, активации T-супрессоров, экспрессии рецепторов стероидных гормонов (14). IL-10 действует как противовоспалительная молекула, угнетая синтез провоспалительных цитокинов, его продукция может увеличиваться под влиянием глюкокортикоидов. Молекулы IL-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 TNF α (ФНО), синтезируемые на первых этапах иммунного ответа, являются мощными активаторами NK-клеток, являющихся в свою очередь главным источником продукции интерферона- γ задолго до начала его синтеза T-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 способствует противовирусному, противомикробному и иммуномодулирующему действию. При влиянии интерферона α -2 в организме усиливается активность естественных киллеров, T-хелперов, фагоцитов, а также интенсивность дифференцировки B-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 женщин 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 $13,7 \pm 1,9$ мМЕ/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%).

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.

Изменений уровня ДГЭА-5 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 IL-1 β , IL-6 и IL-8 во влагалищном содержимом методом ИФА. Для контроля достоверности изменения уровня цитокинов была обследована группа контроля из 20 здоровых женщин, не страдающих патологией шейки матки, дисфункцией яичников и БВ. В результате исследования в группе контроля уровень IL-1 β составил 103,5 +/-24,2 пг/мл, а при БВ – 1030 +/-59,5 пг/мл. Уровни IL-6 в обеих группах были практически одинаковы и составили 14,2 +/- 3,9 пг/мл в группе контроля и 13,2 +/-3,8 пг/мл – в группе с БВ. Уровни IL-8 в группе контроля составили 1643 +/-130,3 пг/мл и при БВ – 2612,7 +/-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 миконазола 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 IL-1 β до 101,4 +/-28,7 пг/мл и IL-8 – до 1693 +/-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) pH 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 пациенток 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. Оцен-

ку 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%) па-

В последние годы подведена теоретическая база под экспериментальные данные о взаимодействии гормонов и цитокинов. Так, получены данные, что изменение уровня продукции IL-1 может быть следствием взаимодействия иммунной и эндокринной систем.

циенток. 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.



Список литературы:

- Коршунов В. М., Володин Н.Н. Микробиология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. М.-1999.
- Суких Г.Т. Ванько Л. В. Иммунология беременности. М.-2003.
- Царькова М.А. Лечение Б.В. с применением иммунобиологических препаратов. Гинекология.2005, т.7 № 2 с. 118-121.
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. С-Пб.: Нева-Люкс, 2001.
- Роговская С. И. Бактериальный вагиноз у женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий. Гинекология.2001.
- Анكيرская А.Е. Бактериальный вагиноз.// Акуш. и гинек.-1995.-№ 6.-с.13-16.
- Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Царькова М.А. Бактериальный вагиноз. Методические рекомендации. 2002.
- Hill G.B Microbiology of bacterial vaginosis. Am.J. Obstet.Gynecol.1993, 169, 450-454.
- Holst E.,Wathene B., Hovelins B., Marth P.A. Bacterial vaginosis: microbiological and clinical findings. Eur.J.Clin.Microbiol.1987, 6, 536-541.
- Basso B., Lipez C. Infect. Dis. Obstet. Gynecol.2005Dec; 13(4): 207-11.
- Wasiela M, Krzemielski Z, Kalinka J., et al.Med. Dosw. Mikrobiol. 2005;57(3): 327-33/
- Cauci S., Guaschino S, Driussi S. et al. J. Infect Dis.2002 Jun 1; 185 (11):1614-20.
- Toder V., Shomer B. The role of lymphokines in pregnancy // Immunol. Allerg. Clin. N. Am.1990.Vol.10.P.65-79.
- Sharkey A. Cytokines and implantation // Rev. Reprod.1998.Vol.3 < N 1. P. 52-61.
- Caballero-Campo P, Dominguez F, Coloma J. et al. Hormonal and embryonic regulation of chemokines. // Mol. Hum. Reprod. 2002. Vol. 8, N 4. P.375-384.
- Хайтов Р.М., Плинегин Б.В.Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. Иммунология. 2000. № 5, 4-7.