

## Современные аспекты терапии воспалительных заболеваний женских половых органов

## Current Therapeutic Aspects of Female Genital Inflammatory Diseases

Изучены современные схемы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов, обусловленных урогенитальной инфекцией. Доказано, что препарат Генферон в комбинации с общепринятыми средствами лечения хорошо переносится пациентами, обладает выраженным иммуномодулирующим действием, повышает эффективность лечения, уменьшает болевой синдром, сокращает сроки лечения больных, а также снижает вероятность возникновения рецидивов заболевания.

**Ключевые слова:** урогенитальные инфекции, Генферон, иммуномодулирующая терапия.

Вивчено сучасні схеми терапії запальних захворювань жіночих статевих органів, обумовлених урогенітальною інфекцією. Доведено, що препарат Генферон у комбінації з загальноприйнятими засобами лікування добре переноситься пацієнтами, має виразну імуномодулюючу дію, підвищує ефективність лікування, зменшує больовий синдром, скорочує строки лікування хворих, а також знижує ймовірність виникнення рецидивів захворювання.

**Ключові слова:** урогенітальні інфекції, Генферон, імуномодулююча терапія.

The actual therapeutic protocols for female genital inflammatory diseases, stipulated by urogenital infections, have been studied. There was proved, that Genferon preparation together with the standard therapeutic means is well endured by patients, has a manifested immune-modulating effect, increases a therapeutic efficiency, decreases the pain syndrome with reduction of patients' treatment terms, as well as decreases the probability of disease relapse occurrence.

**Key-words:** urogenital infections, Genferon, immune-modulating therapy.

В структуре гинекологической патологии наиболее часто встречаются воспалительные заболевания женских половых органов [8]. Раннее начало половой жизни, повышение сексуальной активности, акселерация усиливают риск развития инфекций полового тракта за счет возможного инфицирования возбудителями микробной и вирусной этиологии [9]. Смешанные инфекции составляют большую часть всех случаев инфекционных заболеваний нижнего отдела генитального тракта, причем у каждой третьей пациентки причиной воспаления является наличие трех и более возбудителей [3].

Полиэтиологический характер воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта (бактериальные, грибковые, паразитарные, вирусные, смешанные инфекции) и сопутствующие им нарушения микробиоценоза влагалища нередко приводят к длительному воспалительному процессу, сложности диагностики и лечения, а также развитию рецидивов [8].

Основными причинами возникновения воспалительного процесса являются массивность инфицирования, тип и вирулентность микробного агента, а также состояние иммунологического статуса организма пациентки [10]. Бактерицидная слизистая пробка цервикального канала обеспечивает механическую преграду за счет вязкости, а также

содержания антимикробных субстанций и антител (секреторный Ig A, лизоцим) [6].

Большую проблему при лечении воспалительных заболеваний представляет группа урогенитальных инфекций, передающихся половым путем, в частности микоплазменная и хламидийная. Инфицирование микоплазмой и хламидиями, а также последующее развитие заболевания связаны с иммунным статусом организма. Микроорганизмы инициируют формирование иммунодефицита, в результате чего снижается противомикробный иммунитет. Это приводит к длительной персистенции возбудителя в организме больного и рецидивам заболевания [6]. В случае развития хламидийной и микоплазменной инфекции нарушается барьерная функция цервикальной слизи, возникает вероятность распространения инфекции на эндометрий [4]. Частая смена половых партнеров, а также партнер, имеющий множественные половые связи, являются основными факторами риска заражения.

Лечение воспалительных процессов женских половых органов направлено на устранение причины заболевания, то есть элиминацию микробного фактора. Важную роль при этом играет местная терапия [2].

В последнее время клиницисты применяют интерфероны (ИФН) – группа биологически

Харьковский национальный медицинский университет

\*Адрес для корреспонденции: пр. Ленина, 4, г. Харьков, Украина 61022; тел.:+38 (057 ) 705-02-38

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

\* Address for correspondence: 4, Lenin ave., Kharkov, Ukraine 61022; tel.: +380 57 7050238

активных белков или гликопротеидов, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на микробную и вирусную агрессии [12]. Компанией Биокад (Россия) разработан препарат Генферон, который за счет содержания интерферона альфа-2 обладает выраженной противовирусной и антибактериальной активностью, противоопухолевым эффектом и иммуномодулирующим действием. Содержащаяся в препарате Генферон аминокислота таурин обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами и стимулирует регенерацию тканей в очаге воспаления за счет выраженного эпителизирующего эффекта. Препарат Генферон выпускается в виде суппозиторий для вагинального или ректального введения в дозировках 250 000, 500 000 и 1 000 000 МЕ интерферона альфа-2в.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 68 пациенток с признаками остро или хронического аднексита. У всех женщин были выявлены микоплазменная и хламидийная инфекции полового тракта, подтвержденные клиническими данными, исследованием специфических антител классов IgM и IgG методами иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакцией (ПЦР), культуральным и цитологическим методами – иммунофлюоресцентным (ИФЛ). Примерно у половины женщин хронический или острый аднексит осложнялся кольпитом. Все пациентки ранее неоднократно получали традиционную противовоспалительную и специфическую терапию, которая не дала удовлетворительных результатов.

Больные были разделены на две клинические группы: первая – 26 человек, которым применяли общепринятые методы лечения урогенитальной (микоплазменной и хламидийной) инфекции женских половых органов; вторая – 42 пациентки, для лечения которых использовали схемы терапии с препаратом Генферон. Группу сравнения (контроль) составили 18 здоровых женщин. У 31% больных урогенитальные инфекции сочетались с хроническими воспалительными заболеваниями женских половых органов и у 17% – с заболеваниями почек и мочевыделительной системы. У всех больных до и после лечения определяли уровень ИФН в сыворотке крови, способность лейкоцитов периферической крови продуцировать различные типы ИФН в ответ на активирующий сигнал. Больным 1-й клинической группы назначали общепринятый комплекс лечения микоплазменной и хламидийной инфекции: доксицилин 0,2 г в сутки (14 дней), ципринол 0,5 г *per os* 2 раза в сутки (10 дней), вильпрафен 1,5 г в сутки *per os* (15 дней), сумамед 0,5 г в сутки (7 дней), цитатект 5 мл в/м

2 раза в неделю (2 недели). Пациенткам второй группы, помимо общепринятой схемы лечения, назначали ректально препарат Генферон по 1 млн ЕД на ночь и 500 тыс. ЕД утром вагинально в течение 2-х недель.

Больным до и после лечения проводилось иммунологическое обследование: определение субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лимфоцитотоксических антител (ЛАТ) и гетерофильных гемолизинов в сыворотке крови. Субпопуляции Т- и В-лимфоцитов определялись при помощи реакции розеткообразования с эритроцитами, на которых адсорбированы моноклональные антитела против рецепторов CD-3 (общие Т-лимфоциты), CD-4 (Т-хелперы), CD-8 (Т-супрессоры), CD-22 (В-лимфоциты). Активные Т-лимфоциты определяли реакцией Е-РОК с эритроцитами барана, ЦИК – с ПЭГ-6000 [12]. Количество лимфоцитотоксических антител устанавливали по числу мертвых лимфоцитов [1], а количество гемолизинов – по степени гемолиза эритроцитов барана [12]. Эффективность лечения контролировали через 2 недели после окончания курса терапии.

### Результаты и обсуждение

На основании проведенного исследования выявлено, что женщины второй группы, получавшие в комплексе с противомикробной терапией препарат Генферон, через две недели в 75% случаев имели полное клиническое излечение, подтвержденное результатами обследования методами ИФА, ПЦР и ИФЛ. В первой группе больных хороший терапевтический эффект по указанным диагностическим тестам имели лишь 32% женщин. Эти данные подтверждены определением интерферона альфа-2 в сыворотке крови, уровень которого был значительно выше во второй группе пациентов, проходивших курс терапии с применением препарата Генферон.

При определении иммунологического статуса пациенток до и после лечения установлено, что во второй группе больных, получавших в комплексной терапии препарат Генферон, нормализуется иммунная система через ее стимуляцию и снижение уровня антител. По нашему мнению, это привело к выраженному положительному эффекту (таблица).

Результаты показали, что содержание ЛАТ у первой и второй групп больных до лечения было значительно повышено и составляло в среднем  $33,1 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,001$ ) и  $33,7 \pm 1,0\%$  ( $p < 0,001$ ) соответственно при норме  $11,1 \pm 0,6\%$ . У большинства больных оно превышало 30% при максимальном значении 50%. Однако после лечения во второй группе наблюдалось достоверное снижение показателя.

**Показатели иммунограммы до и после лечения у женщин с воспалительными и инфекционными заболеваниями репродуктивной системы**

Группы больных		Лимфотест, %	Гемолизины, ед. опт. п.а.	Субпопуляции Т-лимфоцитов, %				В-лимфоциты, %	ЦИК ед. опт. п.а.
				Активные	Общие	Хелперы	Супрессоры		
Первая	До лечения	33,1±1,2 <sup>3</sup>	0,68±0,07 <sup>1</sup>	20,2±2,3 <sup>1</sup>	46,4±3,5 <sup>1</sup>	39,5±1,4 <sup>2</sup>	15,6±1,3 <sup>1</sup>	19,2±1,8	0,056±0,006
	После лечения	27,2±1,1 <sup>1</sup>	0,65±0,06 <sup>1</sup>	24,1±2,2	59,3±5,0 <sup>1</sup>	44±3,1	18,7±1,0 <sup>1</sup>	21,8±3,6	0,049±0,05
Вторая	До лечения	33,7±1,0 <sup>3</sup>	0,70±0,05 <sup>1</sup>	20,1±2,1 <sup>1</sup>	45,8±3,5 <sup>2</sup>	37,2±1,2 <sup>2</sup>	15,1±1,1 <sup>1</sup>	19,7±1,4	0,055±0,004
	После лечения	13,8±0,3	0,62±0,03	26,1±2,0	69,9±5,1	47,1±2,2	19,9±1,2	23,1±2,8	0,045±0,03
Контроль		11,1±0,6	0,60±0,02	27,9±1,4	74,8±4,3	49,4±1,4	21,1±0,7	23,5±1,1	0,043±0,01

**Примечание:** статистически значимые различия между показателями в группах до и после лечения по сравнению с контролем: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$ , <sup>2</sup> –  $p < 0,01$ , <sup>3</sup> –  $p < 0,001$ .

теля ЛАТ, что подтверждает выраженный эффект иммуномодулирующей терапии.

Гетерофильные гемолизины (ГГ) в обеих группах до лечения несколько превышали норму: 0,68±0,07 ( $p < 0,05$ ) в первой группе и 0,70±0,05 ( $p < 0,05$ ) во второй. У большинства пациенток этот показатель был вдвое выше нормы (около 1,4), а у значительного количества пациенток гемолизины – ниже 0,2, в результате чего была получена средняя величина. Низкое содержание гемолизинов свидетельствует о сорбции антител на репродуктивных органах, это позволяет предположить, что ЛАТ и гемолизины могут отрицательно влиять на ход воспалительного и инфекционного процесса. Однако во второй группе больных, получавших Генферон, показатель ГГ после проведенной терапии практически соответствовал норме.

Количество ЦИК у обследуемых пациенток обеих групп было в пределах нормы. Нарушений содержания В-лимфоцитов также не обнаружено. До лечения в первой и второй группах наблюдалось некоторое снижение активных Т-лимфоцитов (20,2±2,3 и 20,1±2,1% соответственно,  $p < 0,05$ ) и Т-супрессоров (15,6±1,3 и 15,1±1,1% соответственно,  $p < 0,05$ ). Содержание общих Т-лимфоцитов было достоверно снижено ( $p < 0,05$ ) в обеих группах по сравнению с контролем. Больные второй группы, получавшие Генферон, имели значительно лучшие результаты. Содержание общих Т-лимфоцитов у них повысилось до уровня здоровых женщин. Во второй группе больных, в отличие от первой группы, после лечения Генфероном наблюдалась нормализация активных Т-лимфоцитов или Т-супрессоров до показателей контроля. Этим, по-видимому, объясняется хороший иммуномодулирующий эффект проводимой терапии. Полученные результаты свидетельствуют о связи между содержанием антител и клеточным иммунитетом. Мож-

но предположить, что рост аутоантител происходит из-за недостатка Т-лимфоцитов в организме, в частности Т-супрессоров, которые отвечают за подавление аутоиммунного процесса [11].

Полученные данные объясняют выраженный и стойкий эффект применения препарата Генферон в комплексной терапии воспалительных заболеваний женских половых органов на фоне урогенитальных инфекций. По-видимому, выраженный терапевтический эффект препарата Генферон заключается в способности к регуляции экспрессии на мембранах клеток молекул главного комплекса гистосовместимости I типа и активации иммунокомпетентных клеток, повышению фагоцитарной активности, образованию иммуноглобулинов, усилению цитотоксичности естественных киллеров.

### **Выводы**

Современные принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов предусматривают включение в комплекс терапии интерферонов, в частности препарата Генферон. Применение препарата Генферон в комбинации с общепринятыми средствами терапии хорошо переносится пациентами, повышает эффективность лечения, не вызывает местных и системных реакций, уменьшает болевой синдром, способствует элиминации возбудителя, сокращает сроки лечения больных, а также снижает вероятность возникновения рецидивов заболевания.

### **Литература**

1. *Ершов Ф.И., Григорян С.С., Готовцева Е.П.* Система интерферона в норме и при патологии.– М., 1996.– 338 с.
2. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий.– СПб, 2000.– 312 с.

3. *Лазарева Д.Н., Алехин Е.К.* Стимуляторы иммунитета. М.: Медицина, 1985.– 256 с.
4. *Новиков П.Д.* Новые методы оценки иммунологического статуса и диагностики аллергии.– М.: ВГМУ, 2005.– 398 с.
5. *Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М.* Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений.– Киев: Наук. думка, 1995.– 295 с.
6. *Рафальский В.В.* Клиническое применение препаратов интерферона.– Смоленск, 1997.– 198 с.
7. *Рыбалкин С.Б., Мирзабаева А.К.* Альтернативные подходы к терапии урогенитальных заболеваний.– СПб, 2000.– 453 с.
8. *Соловьев В.Д., Бектемров Т.А.* Интерфероны в теории и практике медицины.– М.: Медицина, 1981.– 351 с.
9. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И.* Иммуниет и генитальный герпес.– Н. Новгород-Москва, 1997.– 356 с.
10. *Феклисова Л.В., Новохионова В.А., Мехина Е.Р. и др.* Рекомбинантные интерфероны в лечении вирусных и вирусно-бактериальных инфекций у детей: Метод. рекомендации МОНИКИ.– М., 1996.– 34 с.
11. *Чернышов В.П., Галанина И.К., Иванюта Л.И., Вовк И.Б.* Две формы антигаметного иммунитета при бесплодии воспалительного генеза и уровень регуляции Т-лимфоцитов // Акушерство и гинекология.– 1988.– № 8.– С. 34–37.
12. *АС №1246006.* Способ диагностики угрозы самопроизвольного прерывания беременности / Л.В. Антипенская, В.В. Щербаклова, Л.А. Тагаева, Н.И. Ткачева. Заявл. 12.01.1985; Опубл. 12.05.1986.– Бюл. №5.

*Поступила 28.08.2008*