

Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА

ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРИЕМЛЕМОСТЬ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЦЕРВИЦИТОВ

**Развитие хронических воспалительных процессов сопровождается изменениями иммунной системы организма, влияющих как на течение, так и исход заболевания. Этот факт является основанием для включения в схемы терапии препаратов, действие которых не только направлено на восстановление нарушенного иммунного статуса человека в целом или же на конкретное звено в иммунной системе, но и оказывающих эффективное терапевтическое воздействие.**

*Ключевые слова: иммунная система, гинекология, хронический цервицит, иммуномодуляторы, Галавит*

Увеличение частоты воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки, в частности экзо- и эндоцервицитов, требует необходимости поиска новых методов и схем лечения данного заболевания. Раннее начало половой жизни, ИППП, наличие нескольких половых партнеров, бесконтрольное применение антибактериальных препаратов, приводящих к нарушению биоценоза влагалища, ведет к хронизации заболевания и частым обострениям. Высокая частота встречаемости хронических цервицитов обусловлена изменением общей реактивности организма в результате нарушения клеточных и гуморальных звеньев иммунной системы [2, 8, 10].

Несмотря на возможности и широкий спектр препаратов, применяемых в лечении цервицитов, не всегда удается добиться элиминации возбудителя, вызвавшего заболевание и ликвидации воспалительного процесса. По данным разных авторов, частота рецидивов заболевания достигает 40% [8, 9].

На фоне хронического цервицита могут сформироваться дистрофические изменения шейки матки с дальнейшим развитием диспластических процессов. Ряд авторов относит больных с хроническим цервицитом специфической и неспецифической этиологии к группе риска в отношении развития рака шейки матки [5, 9]. Наличие цервицита имеет большое значение у беременных, поскольку при этом повышается риск инфицирования амниона, хориона, околоплодных вод и плода, преждевременного прерывания беременности, осложнений в родах, послеродовом периоде, высокой заболеваемости новорожденного [12].

Воспалительный процесс в цервикальном канале считается одним из этиологических факторов бесплодия [2, 11].

Основными повреждающими агентами при развитии воспалительного процесса являются возбудители инфекций. Механизм повреждения тканей может быть различным:

- возбудители могут входить в контакт или проникать в клетки хозяина и непосредственно вызывать гибель клеток;
- вырабатываются эндо- и экзотоксины, которые приводят к гибели клеток, находящихся рядом с поврежденными клетками;

- развиваются иммунные клеточные и гуморальные реакции, направленные против инфекционного агента, способные вызывать дополнительные повреждения ткани;
- вырабатываются ферменты, повреждающие кровеносные сосуды и вызывающие опосредованно ишемический некроз тканей [5].

Проводимая на ранних этапах развития воспаления антибактериальная терапия с учетом конкретной инфекции и чувствительности к антибиотикам ликвидирует воздействие инфекционного агента на эпителий влагалища и шейки матки и нормализует состояние многослойного плоского эпителия. Однако при длительно текущих воспалительных процессах лечение не оказывает столь благотворного воздействия, т. к. воспаление – это полисистемное заболевание, которое поддерживается образованием провоспалительных медиаторов. Основными из них являются циклооксигеназы. Циклооксигеназа II (ЦОГ-2) в нормальных условиях во многих тканях отсутствует и образуется под действием цитокинов, индуцирующих воспалительную реакцию, участвуя в синтезе простагландинов при воспалении [1, 3, 5, 13].

Воспаление повреждает глубокие слои ткани шейки матки, нарушает физиологический процесс метаплазии, способствует появлению атипичных клеток. Кольпоскопически ткань экзоцервикса становится рыхлой, гиперемированной, отечной и за счет этого бугристой – кровоточивость выраженной, сосудистая сеть приобретает вид атипичной (крупные, легко травмирующиеся сосуды, плохо сокращаются на укусной пробе), наблюдается гипертрофия шейки матки. На пробе Шиллера отмечаются йоднегативные участки с размытыми краями. Цитологически и гистологически может наблюдаться картина цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Несмотря на отсутствие инфекционного агента во всех анализах, состояние шейки матки и слизистой оболочки влагалища не улучшается. Проведение на таком фоне коагуляции шейки матки тем или иным методом неэффективно, т. к. эпителизация практически не наступает и это способствует развитию различных осложнений [5]. В достижении эффективности лечения хронических цервицитов используются методики и препараты комплексного действия, лазеро- и рефлексотерапия, различные фитопрепараты, иммуномодуляторы [11].

Развитие хронических воспалительных процессов сопровождается изменениями иммунной системы организма, которые влияют не только на течение, но и исход заболевания. Это служит основанием для разработки и изыскания новых средств и методов, оказывающих эффективное терапевтическое воздействие, направленное на восстановление функции нарушенного иммунного статуса человека в целом или же на конкретное звено в иммунной системе.

Основными показаниями к назначению иммуномодуляторов является индуцированная или спонтанная вторичная иммунная недостаточность, клинически проявляющаяся следующими особенностями:

- склонность к активно протекающим инфекционно-воспалительным процессам любой локализации;
- частые рецидивы и вялое течение;
- резистентность к лечению традиционными средствами;
- преобладание в качестве возбудителей оппортунистических или условно патогенных микроорганизмов, а также патогенной флоры с атипичными биологическими свойствами;
- наличие множественной устойчивости к этиотропным средствам.

Выбор иммуномодуляторов должен быть определен с учетом состояния иммунной системы пациента, цели иммунофармакотерапии, иммунофармакологических свойств, эффективности и безопасности применяемого препарата, особенностей взаимодействия с другими ЛС.

Ведущая функция в формировании иммунитета принадлежит интерферонам, являющимися важнейшими компонентами врожденной неспецифической защиты организма от инфекций. Интерфероны представляют собой семейство белков местной (аутокринной и паракринной) регуляции, которые способны активировать внутриклеточные процессы и межклеточные взаимодействия, обеспечивающие устойчивость к вирусным инфекциям, усиливающие врожденный и приобретенный иммунные ответы, модулирующие процессы развития и гибели нормальных и опухолевых клеток. Резистентность организма к инфекционным заболеваниям, в т. ч. к вирусным инфекциям, во многом зависит от активности группы генов системы интерферонов.

Эффекты интерферонов непрямы – активация интерферонами специфических рецепторов вызывает каскад клеточных процессов, приводящих к индукции специфических стимулируемых интерферонами генов, кодирующих синтез множества белков, которые и обеспечивают противовирусные эффекты, противоопухолевое и антипролиферативное действие интерферонов. Индуцируемые интерферонами белки включают: ферменты, транскрипционные факторы, клеточные поверхностные гликопротеиды, цитокины, хемокины и другие факторы, действие которых продолжают исследовать. Продукция интерферонов клетками является преходящей, временной – «молчание» в норме гены интерферонов индуцируются под действием продуктов вирусного и микробного происхождения и химических индукторов.

Галавит® – синтетическое низкомолекулярное иммуномодулирующее ЛС с противовоспалительной активностью. Разрешен к клиническому применению с 1997 г. Галавит® –

единственный иммуномодулятор с зарегистрированным противовоспалительным действием (Код АТХ: L03, G02). Является уникальным препаратом, обладающим не только иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, но и мембранопротективным, антиоксидантным и репаративным действием.

Обладает рядом преимуществ:

- максимальная концентрация препарата в крови определяется через **20 минут** после введения;
- при внутримышечном и ректальном путях введения основные фармакологические эффекты препарата наблюдаются в течение **72 часов**;
- не подвергается биотрансформации в печени;
- биодоступность при в/м и ректальном введении одинакова;
- выводится из организма в неизменном виде в основном через почки;
- не взаимодействует с другими препаратами.

Имуномодулирующий эффект Галавита складывается из влияния как на клеточное, так и на гуморальное звенья иммунитета.

**■ Высокая частота встречаемости хронических цервицитов обусловлена изменением общей реактивности организма в результате нарушения клеточных и гуморальных звеньев иммунной системы**

Непосредственно воздействует на регуляцию фагоцитарной и пролиферативной активности:

- макрофагов,
- нейтрофилов,
- NK- клеток,
- Т- лимфоцитов,
- регулирует синтез эндогенных интерферонов (ИФН- $\alpha, \gamma$ ).

Опосредованно влияет на продукцию антител (IgM, IgG, IgA) и их функциональную активность.

Противовоспалительный эффект Галавита: обратимое (на 6–8 ч) ингибирование избыточного синтеза активированными макрофагами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ), индукция синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), приводящие к снижению степени интоксикации, продолжительности и выраженности воспалительного процесса.

Репарационный эффект выражается в увеличении выработки фагоцитарными клетками ростовых факторов; перенос макрофагами в очаг воспаления регенерационной информации и в результате – ускорение процессов репарации.

Антиоксидантный эффект обусловлен обратимым (на 6–8 ч) ингибированием избыточного синтеза активированными макрофагами активных форм кислорода и оксида азота, приводящим к снижению степени оксидантного стресса в клетках и тканях, накоплению продуктов перекисного окисления липидов.

Мембранопротективный эффект проявляется опосредованно, за счет снижения оксидантного стресса вследствие

ингибирования выработки активных форм кислорода фагоцитарными клетками, что приводит к повышению устойчивости клеточных мембран и уменьшению повреждающего действия продуктов перекисного окисления липидов.

Нами было проведено исследование, целью которого явилась возможность применения Галавита в комплексном лечении цервицитов, обусловленных хламидийной инфекцией.

В исследование были включены 30 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 26,2 + 1,2 года) с клиническими проявлениями и подтвержденным диагнозом урогенитального хламидиоза по данным клинико-лабораторных методов исследования.

**■ Галавит® – единственный  
иммуномодулятор с зарегистрированным  
противовоспалительным действием  
(Код АТХ: L03, G02)**

Все пациентки были обследованы с применением клинических (анализ анамнестических данных, жалоб пациенток), гинекологических (осмотр вульвы, слизистых влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование, расширенная кольпоскопия) и лабораторных (ПЦР, ИФА) методов исследования.

Предъявляли жалобы на обильные выделения из влагалища 83,3% пациенток; тянущие боли внизу живота отмечались у 36,7% пациенток; зуд во влагалище и в области наружных половых органов отмечали 13,3% пациенток; жжение в области наружных половых органов отмечалось у 26,7%; 16,7% пациенток не предъявляли жалоб при обращении. При гинекологическом осмотре у всех пациенток отмечались гиперемия слизистой оболочки влагалища, шейки матки и вульвы той или иной степени выраженности. При лабораторном исследовании у 100% пациенток методом ПЦР была выявлена хламидийная инфекция.

При расширенной кольпоскопии у всех пациенток были выявлены отек и гиперемия слизистой шейки матки, расширенные субэпителиальные сосуды. При окраске раствором Люголя отмечались признаки цервицита. При микроскопическом исследовании влагалищного отделяемого у пациенток зарегистрирована III–IV степень чистоты влагалища.

Пациентки перед назначением терапии были разделены на две группы. В I группу включены 15 пациенток, которые принимали препарат Галавит в виде ректальных свечей в составе комплексной терапии по схеме (по 1 супп 1 раз в

день 5 дней, затем по 1 супп через день, курс 15 супп). Во II группу включены 15 пациенток, которые для лечения УХ получали стандартную антибактериальную терапию.

До начала исследования в обеих группах среднее значение уровня специфических IgG и IgA были практически одинаковыми и составляли соответственно  $1,76 \pm 0,15$  и  $0,48 \pm 0,1$  оптических единиц в I группе и  $1,39 \pm 0,13$  и  $0,59 \pm 0,12$  оптических единиц во II группе. Также близкими по значению были у них уровни ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$  – соответственно  $20,6 \pm 0,4$  и  $3,1 \pm 0,9$  в I группе и  $20,7 \pm 0,5$  и  $3,2 \pm 0,7$  во II группе. Эти данные говорят о равнозначности двух исследуемых групп по характеру течения хламидийной инфекции.

Контроль эффективности лечения проводился через 3 недели после окончания терапии. При оценке эффективности терапии клинические симптомы, которые отмечались до начала терапии и явления цервицита при расширенной кольпоскопии отсутствовали у 93,3% пациенток I группы и 80% пациенток II группы. У 6,7% пациенток I группы и 20% пациенток II группы отмечались незначительные клинические симптомы заболевания (слабо выраженный цервицит). Отсутствие эффекта от проведенной терапии не отмечено ни у одной пациентки обеих групп. При двукратном контрольном исследовании соскоба из цервикального канала методом ПЦР у пациенток обеих групп хламидийная инфекция не обнаружена. При микроскопическом исследовании влагалищного отделяемого у всех пациенток отмечена I–II степень чистоты влагалища. После завершения лечения уровень специфических IgG в среднем по группам изменился незначительно. Содержание IgA в крови у всех пациентов обеих групп снизилось до уровня отрицательного контроля. При контрольном исследовании после лечения у пациенток II группы уровень ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$  существенно не изменялся. В то же время у пациенток I группы отмечено увеличение уровня ИФН $\alpha$  почти в полтора раза (среднее значение до лечения –  $20,6 \pm 0,4$ , после лечения –  $29,2 \pm 1,6$ ). Уровень ИФН $\gamma$  у пациенток I группы в среднем повысился почти в 3 раза – до лечения среднее значение в группе было  $3,1 \pm 0,9$ , после лечения –  $8,1 \pm 0,9$ .

Таким образом, проведенное клинико-лабораторное исследование показало, что применение препарата Галавит в составе комплексной терапии цервицитов, обусловленных хламидийной инфекцией, приводит к выраженному положительному клиническому эффекту и способствует более быстрому исчезновению клинических симптомов урогенитального хламидиоза, нежели стандартная терапия антибактериальными препаратами.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Белокриницкая Т.Е. Противовоспалительные цитокины цервикального секрета при цервикальных эпителиальных дисплазиях / Белокриницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Витковский Ю.А., Мочалова М.Н., Ладыгина Н.М. // Материалы Всероссийского форума «Мать и дитя». М., 2006.
2. Быковская О.В. Иммуномодулирующая терапия при хронических цервицитах, обусловленных уре- и микоплазменной инфекцией Гинекология. 2007. Т. 9. №1. С. 24–28.
3. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медлит, 2006. С. 90.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

# Включи иммунитет!



## ГАЛАВИТ®



Рег. уд.: Р N000088/03, Р N000088/02, Код АТХ: L03, G02

## ГАЛАВИТ® – ИММУНОМОДУЛЯТОР С ДОКАЗАННЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

ГАЛАВИТ® – способствует:

- нормализации местного и системного иммунитета
- быстрому купированию клинических проявлений
- выраженному снижению частоты обострений
- достижению стабильной и длительной ремиссии
- повышению качества жизни больных с хронической урогенитальной инфекцией

Показания к применению:

**В качестве противовоспалительного и иммуномодулирующего средства в комплексной терапии:**

- хронических рецидивирующих заболеваний, вызванных вирусом герпеса
- заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека
- инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний (уретрит хламидийной и трихомонадной этиологии, острый и хронический сальпингоофорит, эндометрит)
- гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза
- осложнений послеоперационного периода у женщин репродуктивного возраста

Способ применения:

ГАЛАВИТ® показан для взрослых и детей с 6 лет

Оптимальная схема «три пятерки»

- Первые пять доз ежедневно - 100 мг/сут. в/м или ректально
- Последующие пять доз - 100 мг/сут. через 48 часов ректально или в/м
- Последние пять доз - 100 мг/сут. через 72 часа ректально или в/м

Перед назначением препарата следует ознакомиться с инструкцией