

Вирусные инфекции в гинекологии. Достижение длительной ремиссии: три точки зрения

В настоящее время в терапии многих инфекционных заболеваний различной этиологии применяют препараты интерферона. Противовирусный, опосредованный антибактериальный, противоопухолевый и иммуномодулирующий эффект препаратов интерферона подтвержден в многочисленных клинических исследованиях и клинической практике. В рамках симпозиума, организованного при участии компании «БИОКАД», специалисты обсудили роль иммуномодулирующей терапии при вирусных заболеваниях урогенитального тракта.



Д.м.н., профессор
А.Е. Шульженко

По мнению заведующего отделением аллергологии и иммунотерапии ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессора Андрея Евгеньевича ШУЛЬЖЕНКО, одним из значимых событий XX в. стало открытие интерферонов в 1957 г. при изучении явления, известного как интерференция вирусов. Докладчик кратко напомнил историю изучения системы интерферонов. В 1957–1967 гг. было установлено, что интерфероны – это приобретение позвоночных, они имеются у всех животных этого класса. Определен диапазон антивирусной активности интерферонов, обнаружено их свойство

Иммунный статус при вирусных инфекциях в гинекологии

синтезироваться при вирусной нагрузке или другой эндогенной активности. В ходе дальнейших исследований учеными были расшифрованы молекулярно-биологические основы интерферонов (картированные гены, выделение РНК и др.), начато изучение роли вирусной РНК в индукции интерферона. Важным этапом этого периода исследований стало получение из лейкоцитов донорской крови первого поколения препаратов интерферона и клинические эксперименты индукторов интерферона.

В 1977–1987 гг. были обнаружены непротивовирусные эффекты интерферонов, в частности способность регулировать различные звенья иммунной системы. Был сформирован раздел биологии – интерферонология. Начаты разработки препаратов интерферонов второго поколения.

В следующее десятилетие (1987–1997 гг.) были установлены прямые и обратные связи системы интерферонов с иммунной (цитокины) и нейроэндокринной системами. Доказана множественность генов интерферонов, их мультифакторное действие. Раз-

работана методология определения иммунного статуса, позволяющая судить в режиме реального времени о состоянии системы интерферонов. Получен ряд клинически перспективных оригинальных индукторов интерферонов. В последние годы интерфероны считаются наиболее изученными медиаторами врожденного иммунитета, обладающими широким спектром биологической активности, в частности антивирусным и иммуномодулирующим эффектом.

Врожденный иммунитет реализуется без распознавания чужеродных антигенов, не требует предварительного контакта с микроорганизмами или их антигенами и связан с воспалительной реакцией. Приобретенный, или адаптивный, иммунитет проявляет активность после длительного и сложного процесса, связанного с размножением лимфоцитов и их дифференцировкой в эффекторные (исполнительные) клетки. К конкретным антигенам вырабатываются антитела. Известно, что при повторной встрече с антигеном организм формирует более активную

Сателлитный симпозиум компании «БИОКАД»

и быструю иммунную реакцию, которая получила название иммунологической памяти. Благодаря ей организм надежно защищен от повторных антигенных интервенций.

Особого внимания заслуживает проблема распространенности заболеваний, связанных с формированием вторичной иммунной недостаточности, в гинекологической практике. Вторичная иммунная недостаточность – расстройство функционирования иммунной системы, характеризующееся нарушением процессов дифференцировки, пролиферации и адаптации клеток иммунной системы и не являющееся следствием генетических дефектов.

Многие вирусы, провоцирующие развитие латентной инфекции, имеют сложный рецепторный аппарат. Вирус папилломы человека (ВПЧ) обладает сложным механизмом инактивации противовирусного цитокинового ответа. Проникнув в клетку, вирус блокирует все механизмы, которые должны дать сигнал другим клеткам о том, что она инфицирована. Происходит блокада интерферона-альфа, -бета, -гамма, рецепторов продукции цитокинов, перестраивается генно-ядерный комплекс клетки с блокированием основных протеасом. К особенностям цитокинового ответа у пациентов с хроническими вирусными инфекциями относятся активная репликация

вируса, активация синтеза интерлейкинов 1-бета, 6, 4, 8, 18, интерферона-альфа, подавление синтеза интерферона-гамма, интерлейкина 12, фактора некроза опухоли альфа, а также воспалительная реакция, активация моноцитарно-макрофагального звена, Th₂-лимфоцитов.

На сегодняшний день показана эффективность клинического использования препаратов интерферона при ВПЧ, генитальных бородавках, остроконечных кондиломах, папилломатозе гортани. Интерферонотерапия оказывает иммуномодулирующее действие, способствует активации макрофагов, цитотоксических Т-клеток, антителсинтезирующих бета-лимфоцитов, NK-клеток.

В период обострения хронических вирусных инфекций (герпесвирусной инфекции) препараты интерферона назначают коротким курсом для купирования клинических проявлений. Для профилактики в период ремиссии заболевания препараты интерферона применяют несколько раз в неделю. Прерывистый курс введения позволяет минимизировать возможность появления феномена гипореактивности, обусловленного контрольными механизмами продукции интерферона.

Интерферон – противовирусный цитокин, но его нельзя путать с препаратами прямой противовирусной направленности, такими как ациклические нуклеози-

ды, для лечения герпесвирусной инфекции. Поэтому назначение иммунных препаратов не заменяет, а дополняет этиотропную терапию.

Профессор А.Е. Шульженко привел в пример препарат Генферон. Генферон содержит три уникальных компонента, оказывающих местное и системное действие, – человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b, таурин и бензокаин. Механизм противовирусного действия Генферона заключается в защите не инфицированных вирусом клеток. Интерферон альфа-2b ингибирует репликацию и транскрипцию вирусов, обладает иммуномодулирующим, антипролиферативным и опосредованным антибактериальным эффектом. Таурин нормализует метаболические процессы в тканях, способствует их регенерации, взаимодействует со свободными радикалами кислорода, нейтрализует их и предохраняет ткани от повреждения. Бензокаин оказывает местное обезболивающее действие. Тройное действие препарата позволяет нормализовать неопластическую трансформацию клеток и ингибировать опухолевый рост. Применение Генферона в гинекологической практике способствует повышению эффективности терапии ВПЧ, сокращению количества рецидивов и снижению риска развития рака шейки матки.

гинекология

Как обеспечить наилучший эффект лечения урогенитальных инфекций

По данным д.м.н., профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета Алексея Алексеевича ХРЯНИНА, проблема приверженности пациентов лечению в нашей стране особенно актуальна. Россияне считаются одними из самых недисципли-

нированных пациентов в мире. Статистические данные демонстрируют, что 51% россиян лечатся самостоятельно, обращаясь к врачу в крайнем случае. При этом 20–30% выписанных врачом препаратов никогда не принимаются пациентами, 50% препаратов, назначенных для лечения хронических заболеваний, принимаются пациентами с наруше-



Д.м.н., профессор
А.А. Хрянин

Результаты метаанализа 12 клинических исследований (n = 1211) уровня доказательности I и II продемонстрировали терапевтическую активность Генферона в комплексном лечении урогенитальных инфекций. Включение Генферона в терапию пациентов с урогенитальными инфекциями способствует более быстрому купированию симптомов заболевания, нормализации иммунологических показателей и сокращению сроков лечения

ниями схемы (дозы, кратности, продолжительности). На приверженность лечению влияют такие факторы, как психологические особенности больного, социально-экономические аспекты, клинические особенности заболевания, особенности терапевтической программы и др. При этом низкая приверженность чаще встречается в лечении асимптоматических заболеваний.

Особенно актуальны вопросы приверженности лечению в гинекологической практике, поскольку от успеха лечения зависит репродуктивное здоровье женщин. Основными возбудителями воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин являются *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*. Растет распространенность ВПЧ, вируса простого герпеса 1 и 2 типов. Условно патогенные микроорганизмы *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* при определенных условиях могут вызывать различные по локализации патологические процессы. Кроме того, необходимо учитывать роль различных анаэробных и аэробных

патогенов: энтерококков, энтеробактерий, стафилококков, стрептококков, гарднерелл и др. Значительная часть инфекций влагалища являются микст-инфекциями, возбудители которых усугубляют общее течение заболевания и осложняют лечение.

«Существенно осложняет ситуацию недостаточная компетентность врачей», – отметил профессор А.А. Хрянин. Лечение инфекций органов репродукции, в том числе инфекций, передающихся половым путем (ИППП), предполагает комплексный подход, в том числе назначение иммуностропных препаратов.

Иммуностропная терапия – активное воздействие на иммунную систему с целью нормализации ее функционального состояния. В последние годы широкое распространение получило включение в алгоритм лечения инфекционных заболеваний модуляторов иммунной системы. Иммуномодуляторы не влияют на болезнь непосредственно, но могут усилить эффект от применения традиционных антибактериальных и противовирусных препаратов.

Природа создала универсальное средство для защиты от инфекции – противовирусные белки, которые получили название «интерфероны» (от англ. *interfere* – препятствовать). Интерфероны относятся к классу цитокинов, которые с уверенностью можно назвать лекарствами XXI в. Их эффективность гораздо выше, чем у любого химически синтезированного препарата, поскольку они обладают особым механизмом действия, который позволяет блокировать размножение вирусов. Известно несколько видов интерферонов, среди которых наиболее важное значение имеют интерфероны альфа, -бета и -гамма. Интерферон-альфа вырабатывается лейкоцитами и отличается широким спектром действия. Он оказывает противовирусное действие,

подавляя репликацию вирусной РНК, сборку вируса и связывание с рецепторами здоровых клеток, что делает их невосприимчивыми к вирусу. Иммуномодулирующее действие интерферона-альфа обуславливает увеличение цитотоксической активности CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток, иммуносекретирующей активности В-лимфоцитов, экспрессии молекул HLA, эффективности процесса и презентации антигена, фагоцитарной активности. Интерферон-альфа оказывает опосредованное антибактериальное действие. Эффект интерферона-альфа при внутриклеточных инфекциях определен снижением уровня метаболизма инфицированных клеток, при других инфекциях – иммуномодулирующим действием на фагоцитирующие клетки и NK-клетки.

Эффективность препаратов интерферона в лечении инфекций различной этиологии оценивалась в значительном количестве клинических исследований. В настоящее время среди лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующими свойствами, выделяют препарат Генферон. Результаты метаанализа 12 клинических исследований (n = 1211) уровня доказательности I и II продемонстрировали терапевтическую активность Генферона в комплексном лечении урогенитальных инфекций, ВПЧ и других ИППП. Схема использования Генферона в составе комплексной терапии ИППП включает применение препарата в комбинации со стандартной терапией на первом этапе лечения, а также на втором этапе параллельно с препаратами, восстанавливающими микрофлору.

Таким образом, включение Генферона в терапию пациентов с урогенитальными инфекциями способствует более быстрому купированию симптомов заболевания, нормализации иммунологических показателей и сокращению сроков лечения.

Папилломавирусная инфекция: современные проблемы

Профессор кафедры акушерства и гинекологии РМАНПО, д.м.н. Светлана Ивановна РОГОВСКАЯ прочла доклад об эпидемиологии, диагностике и лечении папилломавирусной инфекции, возбудителем которой является ВПЧ.

Проблема диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, становится все более актуальной в связи с резким ростом инфицированности и способностью данного возбудителя вызывать злокачественную патологию. Известно, что ВПЧ является ведущим этиологическим фактором развития рака шейки матки и плоскоклеточных карцином другой локализации.

В зависимости от онкогенного потенциала типы ВПЧ подразделяются на две группы: высокого и низкого риска. ВПЧ низкого онкогенного риска редко вызывает развитие диспластических процессов и чаще ассоциируется с аногенитальными кондиломами. ВПЧ высокого онкогенного риска часто приводит к возникновению цервикальной интраэпителиальной неоплазии и карциномы. Неонкогенные типы нередко сочетаются с онкогенными, обуславливая мультицентричность поражений. У 25% женщин с генитальными кондиломами вульвы наблюдаются экзофитные кондиломы шейки матки и/или влагалища и другие проявления папилломавирусной инфекции¹.

В зависимости от проявлений папилломавирусной инфекции на гениталиях выделяют клиническую, субклиническую и латентную формы. Клиническая форма инфекции – это в основном генитальные бородавки в виде остроконечных кондилом. Субклиническая форма проявляется в виде плоских кондилом, которые чаще

локализуются на шейке матки и реже – во влагалище. Латентная форма не сопровождается морфологическими изменениями в инфицированной ткани, а ДНК вируса часто определяют там, где нет заметных клинических или гистологических признаков инфекции. Для классификации ВПЧ-индуцированных изменений Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать терминологическую систему Бетесда:

- норма;
- атипичные клетки плоского эпителия неясного значения;
- интраэпителиальное плоскоклеточное поражение низкой степени тяжести (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion – LSIL);
- интраэпителиальное плоскоклеточное поражение высокой степени тяжести (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion);
- карцинома.

LSIL объединяет цитологические изменения, указывающие на дисплазию слабой степени тяжести, и ВПЧ-индуцированные морфологические изменения. LSIL может быть вызвана как онкогенными, так и неонкогенными типами ВПЧ. У большинства инфицированных женщин происходит самоэлиминация ВПЧ в течение 6–19 месяцев без лечения. Вероятность элиминации ВПЧ и ремиссии LSIL высока, если отсутствуют повреждения в генах и иммунной системе.

Для диагностики субклинической формы папилломавирусной инфекции LSIL применяют цитологический метод, кольпоскопию, молекулярно-биологические методы (обнаружение ДНК вируса, использование онкомаркеров и др.). Однако чувствительность цитологических методов для об-



Д.м.н., профессор
С.И. Роговская

наружения поражений шейки матки LSIL в среднем составляет около 60%. Большое внимание сегодня уделяется ВПЧ Digene-тесту, который дает возможность количественного определения ДНК вируса и его клинически значимых концентраций. Пороговая концентрация ВПЧ в цервикальной пробе – 10^4 копий (при концентрации выше этой границы вероятность развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии очень высока).

Чаще всего LSIL определяется у женщин молодого возраста (до 30 лет). В большинстве случаев современная тактика ведения таких пациенток подразумевает динамическое наблюдение. Выявление этого состояния у пациенток старше 30 лет требует пристального внимания, поскольку у женщин среднего возраста из-за длительной персистенции вируса поражения регрессируют значительно реже.

Стратегия ведения пациенток с LSIL в разных странах различается. Как правило, выбор метода лечения зависит от величины поражения, наличия или отсутствия других сопутствующих заболеваний и мотивации самой женщины. Обнаружение у женщины онкогенных типов вируса, неудовлетворительные результаты кольпоскопии и наличие по-

¹ Li J., Rousseau M.C., Franco E.L., Ferenczy A. Is colposcopy warranted in women with external anogenital warts? // J. Low Genit. Tract. Dis. 2003. Vol. 7. № 1. P. 22–28.

Было проведено сравнительное плацебоконтролируемое исследование безопасности и эффективности препарата Генферон Лайт при лечении урогенитальных инфекций во втором и третьем триместрах беременности. На фоне десятидневного применения препарата Генферон Лайт в комбинации со стандартной терапией устранение воспалительных изменений наблюдалось почти в 90% случаев (данные кольпоскопии)

ражений шейки матки предполагают активную тактику ведения пациентки, включающую методы эксцизии или аблации. Деструкция (аблация) подразумевает применение крио-, электро-, лазеротерапии, аргоноплазменной коагуляции, а эксцизия – использование радио- и электроножа. Все виды локального лечения направлены на удаление кондилом и атипически измененного эпителия в зависимости от их локализации. Другой подход к ведению пациенток с начальными проявлениями цервикальной интраэпителиальной неоплазии – консервативная терапия (противовирусная, иммуномодулирующая) под контролем врача. Сегодня доказана целесообразность применения адъювантной иммунотерапии в лечении папилломавирусной инфекции, которая манифестирует на фоне изменений системного и локального иммунитета. Профессор С.И. Роговская отметила целесообразность применения локальных форм иммуномодулирующих препаратов при лечении пациенток с папилломавирусной инфекцией. Эффективность препарата Генферон в комплексной терапии LSIL, остроконечных кон-

диллом, герпетической инфекции подтверждена рядом рандомизированных, масштабных плацебоконтролируемых исследований. Было проведено сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое проспективное исследование безопасности и эффективности препарата Генферон Лайт при лечении урогенитальных инфекций во втором и третьем триместрах беременности. На фоне десятидневного применения препарата Генферон Лайт (один суппозиторий 250 000 МЕ вагинально два раза

в сутки) в комбинации со стандартной терапией устранение воспалительных изменений наблюдалось почти в 90% случаев (данные кольпоскопии)². Генферон повышает вероятность элиминации ВПЧ и способствует регрессии патологического процесса. Однако следует помнить, что ни один иммунный препарат не способен полностью элиминировать ВПЧ, а потому не может заменить стандартную терапию. К диагностике и лечению заболеваний, обусловленных ВПЧ, следует подходить комплексно.

Заключение

К настоящему времени накоплено много данных о применении препаратов интерферона при различных вирусных инфекционных заболеваниях. Особенности лечебно-профилактического действия препаратов интерферона обусловлены их фармакологическими свойствами. В состав комбинированного препарата Генферон («БИОКАД», Россия) входит рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, вырабатываемый штаммом бактерии *Escherichia coli*, в которую методами генной инженерии введен ген интерферона альфа-2b человека, а также таурин и бензокаин. Интерферон альфа-2b оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и опосредованное антибактериальное действие. Будучи сильным антиоксидантом, таурин непосредственно взаимодействует с активными формами кислорода, избыточное накопление которых способствует развитию патологических процессов. Таурин способствует сохранению биологической активности интерферона, уси-

ливая терапевтический эффект применения препарата. Бензокаин – местный анестетик – препятствует возникновению болевых импульсов в окончаниях чувствительных нервов, блокирует их проведение по нервным волокнам, купируя боль, зуд, чувство жжения. Генферон применяется у взрослых в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта: генитального герпеса, хламидиоза, уреоплазмоза, микоплазмоза, рецидивирующего вагинального кандидоза, трихомоноза, папилломавирусной инфекции, бактериального вагиноза, эрозии шейки матки, цервицита, вульвовагинита и др. Препарат Генферон Лайт не содержит бензокаин и может быть использован для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта у детей и беременных. Применение препаратов Генферон и Генферон Лайт способствует ликвидации очагов инфекции, восстановлению иммунной системы, улучшению вирусологических, кольпоскопических и цитологических показателей. ☺

² Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С. Иммунотропная терапия урогенитальных инфекций у беременных // Вестник последипломного медицинского образования. 2009. № 1. С. 23–26.