

Возможности применения интерферона в лечении беременных с изменениями шейки матки вирусного генеза

Д.м.н., профессор И.О. Макаров, д.м.н., профессор Т.В. Овсянникова,
И.А. Куликов

Заблеваемость различными вирусными инфекциями неуклонно растет с каждым годом. Здоровый человек защищен от вирусных инфекций своей иммунной системой, и прежде всего системой интерферона [2]. Нарушение синтеза интерферонов характерно, в частности, для беременных [10]. При этом вирусные инфекции на фоне гестационной иммуносупрессии могут приводить к различным осложнениям, включая синдром потери плода, фетоплацентарную недостаточность (ФПН), синдром задержки развития плода (СЗРП). Причины этого кроются в способности вирусов поражать ткани плаценты с развитием эндотелиопатий и нарушением местного иммунитета [1, 6, 7, 10].

Сложность ведения беременных с вирусными заболеваниями заключается в значительном ограничении этиотропного лечения в связи с тем, что большинство противовирусных препаратов и иммунорегуляторов противопоказаны во время беременности. Однако в настоящее время появились возможности оптимизировать течение беременности и предотвратить повреждение плода, влияя на патогенетические механизмы действия вирусов [8, 12]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее распространенных возбу-

дителей инфекций, передающихся половым путем (ИППП). В частности, ВПЧ служит причиной развития остроконечных кондилом, рака шейки матки и других опухолей половых органов, что обуславливает чрезвычайную важность поиска эффективных методов лечения инфекции ВПЧ [1, 3, 6].

ВПЧ поражает исключительно эпителиальные клетки. Цикл развития ВПЧ зависит от времени и степени дифференцировки клеток. Репликация вируса происходит в базальном слое эпидермиса. Экспрессия белков и сборка вирусов осуществляется

в дифференцирующихся клетках шиповатого и зернистого слоев эпидермиса [7, 9].

Еще одна особенность ВПЧ – возможность латентной инфекции. При этом вирус может находиться внутриклеточно в неактивном состоянии до или после активной инфекции. Мощный клеточный иммунитет вызывает разрешение высыпаний и, возможно, переводит инфекцию в латентную фазу, тогда как иммунодефицит увеличивает риск новообразований. В таких случаях оптимальным вариантом была бы противовирусная терапия, эффективная в отношении ВПЧ. Требования к противовирусной терапии включают не только разрешение высыпаний, но и отсутствие рецидивов минимум 6–12 месяцев [12].

Дисплазия шейки матки ассоциируется с ВПЧ высокого риска. Она характеризуется хромосомной анеуплоидией, генетической нестабильностью и склонностью к озлокачествлению [5, 13]. Современное лечение инфекции ВПЧ направлено не на сам вирус, а лишь на устранение симптомов инфекции. Одной из наиболее важных целей лечения дисплазии шейки матки является предупреждение озлокачествления [4, 12]. Деструкция, цитотоксические препараты и фотодинамическая терапия, используемые в рамках



стандартного лечения диспластических процессов в шейке матки, противопоказаны во время беременности [4, 12].

В настоящее время широкое применение при вирусных инфекциях нашли препараты интерферона, которые, как факторы защиты и средства поддержания иммунитета, обладают широким спектром профилактического и лечебного действия, в том числе и в отношении вирусов [10].

Интерферон активен в отношении ВПЧ. Местное применение, введение в очаг поражения и системное применение интерферонов приводят к полной или частичной ремиссии [11].

Частота доброкачественных заболеваний шейки матки у беременных составляет 78,6%. В их структуре преобладают цервикальные интраэпителиальные неоплазии (33,6%), эктопии (24,0%), полиповидные образования цервикального канала (9,3%) [8].

Частота децидуоза составляет у беременных с неизменной шейкой матки 17,0%, с эктопией – 46,1%, эктропионом – 33,9%, с лейкоплакией – 12,0%, с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями – 35,5%, после применения инвазивных методов лечения предрака шейки матки – 38,0% [8].

Полиповидные образования цервикального канала у беременных бывают двух типов: истинные полипы с децидуализацией (62,1%) и децидуальные псевдополипы (37,9%), которые имеют отличительные кольпоскопические, ультразвуковые, морфологические и иммуногистохимические особенности [8].

Доброкачественные заболевания шейки матки сопровождаются высокой частотой урогенитальных инфекций, среди которых преобладает папилломавирусная инфекция (ПВИ): у пациенток с эктопией она диагностируется в 32,4% случаев; с лейкоплакией – 56,0%; с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями – 95,5%; после хирургического лечения предрака шейки матки – 42,0%; при полипах – 38,8%. У беременных с неизменной шей-

кой матки частота ПВИ составляет 34,0% [8].

Течение беременности у женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки характеризуется высокой частотой невынашивания и ФПН: при наличии полиповидных образований цервикального канала – у 72,2% и 16,6%, после инвазивных методов лечения предрака шейки матки – у 74,0% и 22,0%, при эктопии и эктропионе – у 26,8% и 15,7%, при лейкоплакии – у 16,0% и 12,0%, при цервикальной интраэпителиальной неоплазии – у 17,7% и 15,5% пациенток соответственно [8].

Частота репродуктивных потерь у беременных с доброкачественными заболеваниями шейки матки максимальна после хирургического лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий в преградивный период (8,0%) и при полиповидных образованиях цервикального канала (5,6%); при эктопии и CIN она составила 2,7% и 2,2% соответственно [8].

Нами было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности применения препарата интерферона у беременных с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ. Благодаря своему фармакокинетическому профилю использование препаратов интерферона в суппозиториях не требует специальных мер предосторожности, и они наиболее безопасны во время беременности [2, 11, 12].

Материал и методы исследования

В исследование были отобраны 30 беременных с эктопией, ассоциированной с ВПЧ, что подтверждено данными цитологического исследования с оценкой по Папаниколау, ПЦР и кольпоскопией во II триместре беременности (15–19 недель).

Критерии отбора пациенток включали: наличие патологии шейки матки, существовавшей ранее до беременности и не леченной до настоящей беременности; данные цитологического исследования, ПЦР-диагностики и кольпоскопии. В исследовании

приняли участие беременные, начиная со II триместра (с 15 до 19 недель) беременности, способные выполнять требования протокола и предоставившие письменное информированное согласие.

Критериями исключения являлись: I триместр беременности; тяжелые нарушения функции сердца, легких, печени и почек в стадии декомпенсации; гиперчувствительность к интерферону или другим компонентам препарата, которая устанавливалась по данным анамнеза или в момент первого введения препарата; прием противовирусных или иммуномодулирующих препаратов в течение 3 предшествующих месяцев; наличие более тяжелой патологии шейки матки; подтвержденная ВИЧ-инфекция; наличие психоневрологических заболеваний; несоблюдение протокола исследования.

При анализе клинико-демографических данных статистически значимых различий по основным характеристикам между участницами исследования выявлено не было. Возраст обследованных женщин колебался в пределах от 19 до 32 лет и составил, в среднем, $25,16 \pm 4,43$ лет.

Для проведения ПЦР-диагностики использовали сертифицированные тест-системы. Взятие соскоба клеток с поверхности шейки матки и экзоцервикса для проведения исследования осуществляли в одно и то же время суток (утром) с помощью щеток-эндобрашей в одноразовую пробирку типа «Эппендорф» с транспортной средой.

Цитологическое исследование шейки матки с оценкой по Папаниколау выполняли всем женщинам ($n = 30$) трижды: в начале исследования, через 10 дней и через 28 дней от начала исследования. Материал был представлен соскобом клеток с экзоцервикса и эндоцервикса, взятых с помощью щетки-эндобраша, который нанесли на предметное стекло и фиксировали в 96% растворе этилового спирта в течение 5 минут. Обработанный и высушенный мазок хранили при 4°C в плотно закрытой упаковке. Оценку ци-

ЖЕНКОЛОГИЯ

Препарат Генферон® Лайт безопасен и хорошо переносится беременными в дозировке 250000 МЕ при кратковременном лечении по схеме: по 1 суппозиторию интравагинально 1 раз в день на ночь в течение 10 дней, затем перерыв 7 дней и далее по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней.

тограммы проводили в соответствии с описательной системой ВОЗ (1968).

Кольпоскопию осуществляли при помощи кольпоскопа Sensitec-2000 (Голландия) с применением методов расширенной кольпоскопии, цветофильтров и увеличением до 36 раз.

Всем пациенткам назначали интерферон альфа-2b 250000 МЕ и таурин 0,005 г (Генферон® Лайт) по схеме: 1 суппозиторий интравагинально 1 раз в день на ночь в течение 10 дней, затем перерыв 7 дней и далее по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней.

Клинический мониторинг беременных осуществляли через 10 дней от начала лечения (ближайшее наблюдение) и через 28 дней (28 ± 1 день) от начала исследования (отдаленное наблюдение). Все лабораторные исследования проводили перед началом лечения, через 10 дней от начала лечения и через 4 недели от начала исследования.

Таким образом, результаты первого исследования служили базовым значением, результаты второго исследования характеризовали клиническую эффективность применявшегося препарата, а результаты третьего – восстановление микробиоценоза гениталий.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики в программах Excel для Windows XP, SPSS и Statistica.

Для оценки достоверности различий до и после лечения применяли t-критерий Стьюдента.

Критериями эффективности применения препарата являлись:

- 1) регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки по данным цитологического исследования с оценкой по Папаниколау и кольпоскопии;
- 2) достижение отрицательного результата ПЦР-диагностики на ВПЧ.

Результаты исследования и обсуждение

Кольпоскопическая картина поражений шейки матки характеризовалась наличием эктопии и признаков воспаления. При скрининге эктопия с признаками воспаления была выявлена у 30 (100%) обследуемых беременных. Через 10 дней применения препарата интерферона в суппозиториях (Генферон® Лайт) у 9 (30%) пациенток наблюдалось уменьшение границ эктопированной зоны за счет исчезновения признаков воспаления, а через 28 дней от начала лечения у 27 (90%) беременных отмечена минимальная зона эктопии с выраженным йоднегативным участком и нормальной зоной трансформации.

Кольпоскопическая картина носила характер низкой атипии или нормы, то есть процесс был локализован внутри цервикального канала.

При цитологическом исследовании выявлялись койлоциты у 26 больных (86,7%), дискариоциты – у 9 (30%), дистрофически измененные клетки – у 9 (30%), нейтрофильные лейкоциты – у 12 (40%), лимфоциты – у 7 (23,3%), плазматические клетки – у 7 (23,3%), базальные/парабазальные клетки – у 5 (16,7%), двух- и многоядерные клетки у 8 (26,7%), цитоллиз – у 4 (13,3%) беременных. Основным цитологическим признаком ВПЧ считается наличие клеток с койлоцитозом [9], которые были обнаружены у 26 из 30 женщин. Клетки с дискариозом обнаружены у 9 из 30 женщин, многоядерные клетки – у 8 из 30. В зависимости от места взятия материала мазка и наличия экто-

пии с зоной трансформации при исследовании обнаруживали измененные клетки многослойного плоского эпителия, метапластические клетки, базальные/парабазальные клетки и клетки цилиндрического эпителия, клетки, свидетельствующие о хроническом воспалении.

Результаты цитологического исследования через 10 дней от момента начала лечения показали регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки у 13 (43,3%) и через 28 дней у 19 (63,3%) беременных.

Полученные результаты представлены в виде 4 групп согласно классификации по Папаниколау (табл. № 1).

Результаты ПЦР-диагностики, свидетельствующие о наличии ВПЧ 16, 18, 31, 33 типов, в начале исследования были положительными у всех 30 беременных.

Через 10 дней от начала лечения препаратом Генферон® Лайт у 7 (23,3%) пациенток, а через 28 дней у 27 (90%) беременных было отмечено отсутствие ВПЧ-инфекции по данным ПЦР-диагностики.

По результатам исследования мазков у всех пациенток, получавших препарат Генферон® Лайт, отмечались признаки стабилизации микрофлоры по результатам исследования мазков. Ни одна пациентка не была исключена из исследования из-за непереносимости или побочных эффектов лечения препаратом Генферон® Лайт.

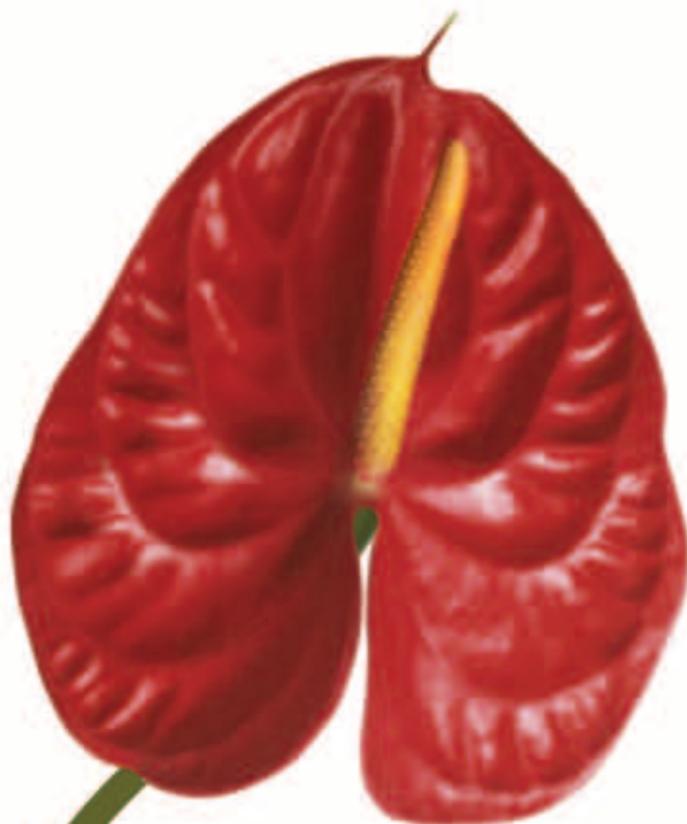
Таким образом, вагинальное применение препарата Генферон® Лайт в дозе 250000 МЕ по указанной выше схеме следует считать безопасным.

Эффективность лечения по двум основным критериям (регресс ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки и отсутствие ВПЧ-инфекции при ПЦР-диагностике) была достоверно выше, чем в начале исследования.

К сожалению, специфических лекарственных средств, полностью элиминирующих ВПЧ, на сегодняшний день не создано.

Препараты интерферона для местного применения в лечении

акушерство



генферон®

*№ 1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций*

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

➤ **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие

➤ **Бензокаин***
устранение боли,
зуда, чувства жжения

* Содержится в дозировке 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

Таблица №1. Результаты цитологического, кольпоскопического исследования и ПЦР-диагностики в динамике наблюдения у обследованных беременных

Тесты	Результат	Исходные данные (n = 30) Абс. число	Через 10 дней (n = 30) Абс. число	Через 28 дней (n = 30) Абс. число
ПЦР-диагностика на ВПЧ (16, 18, 31, 33 типы)	Положительный	30 (100%)	23 (76,7%)*	3 (10%)**
	Отрицательный	-	7 (23,3%)*	27 (90%)**
Цитологическое исследование с оценкой по Папаниколау	I	-	13 (43,3%)	19 (63,3%)*
	II	30 (100%)	17 (56,7%)	11 (36,7%)*
	III	-	-	-
	IV	-	-	-
Кольпоскопическая картина	Эктопия	-	9 (30%)	27 (90%)
	Эктопия + воспаление	30 (100%)	21 (70%)	3 (10%)

Статистическая значимость результатов исходных и последующих данных

* p < 0,05

** p < 0,01

патологии шейки матки являются более эффективными, так как они способны обеспечить более высокие концентрации действующего вещества непосредственно в очаге поражения при отсутствии побочных эффектов, свойственных парентеральному введению. Особый интерес представляют лекарственные фор-

мы интерферона в виде суппозиториев, показавшие эффективность для лечения целого ряда урогенитальных инфекций.

В результате проведенного нами исследования выявлено, что интравагинальное использование суппозиториев, содержащих интерферон (Генферон® Лайт), во время беременности кратковременными курсами позволяет добиться уменьшения клинических и лабораторных проявлений ВПЧ-инфекции (при ПЦР-диагностике на ВПЧ в 90% случаев, в 63,3% случаев по данным цитологического исследования с оценкой по Папаниколау), и в 90% случаях улучшить картину при кольпоскопическом исследовании.

Особое значение имеет потенциал экзогенных интерферонов, которые снижают интенсивность размножения вируса и избавляют пациентку от ненужного деструктивного лечения и лишних тревог.

Выводы

1. Препарат Генферон® Лайт безопасен и хорошо переносится беременными в дозировке 250000 МЕ при кратковременном лечении по схеме: по 1 суппозиторию интравагинально 1 раз в день на ночь в течение 10 дней, затем перерыв 7 дней и далее по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней.
2. При такой дозировке не наблюдается побочных эффектов и остается высокая активность препарата в отношении ВПЧ 16, 18, 31, 33 типов.
3. Интравагинальное использование суппозиториев Генферон® Лайт кратковременными курсами позволяет добиться отсутствия ВПЧ-инфекции при ПЦР-диагностике в 90% случаев, в 63,3% случаев по данным цитологического исследования с оценкой по Папаниколау и в 90% случаях улучшить картину при кольпоскопическом исследовании.

Литература →
С. 65

Интравагинальное использование суппозиториев Генферон® Лайт кратковременными курсами позволяет добиться отсутствия ВПЧ-инфекции при ПЦР-диагностике в 90% случаев, в 63,3% случаев по данным цитологического исследования с оценкой по Папаниколау и в 90% случаях улучшить картину при кольпоскопическом исследовании.



Литература

- and adverse pregnancy outcomes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 1991–2002.
42. Schmidt M.I., Duncan B.B., Reichelt A.J., Branchtein L., Matos M.C., Costa e Forti A., Spichler E.R., Pousada J.M., Teixeira M.M., Yamashita T. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. P. 1151–1155.
 43. Campos M.A., Reichelt A.A., Facanha C., Forti A.C., Schmidt M.I. Evaluation of a 1-h 75-g oral glucose tolerance test in the diagnosis of gestational diabetes // Braz. J. Med. Biol. Res. 2008. Vol. 41. P. 684–688.
 44. Lawrence J.M., Contreras R., Chen W., Sacks D.A. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women. 1999–2005 // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. P. 899–904.

И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова, И.А. Куликов

Возможности применения интерферона в лечении беременных с изменениями шейки матки вирусного генеза

1. Managing preexisting diabetes for pregnancy. Consensus Statement American Diabetes Association // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 5. P. 1060–1079.
2. Бочарова И.И., Малиновская В.В., Аксенов А.Н. и др. Влияние виферонотерапии у матерей в комплексе лечения урогенитальных инфекций во время беременности на показатели иммунитета и состояние здоровья их новорожденных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. № 5. С. 20–25.
3. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Состояние микроценоза влагалища и способы коррекции его нарушений во время беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. № 6. С. 89–95.
4. Дмитриев Г.А. Смешанные бактериальные и вирусные инфекции урогенитального тракта // Вестник дерматологии и венерологии. 1990. № 6. С. 29–33.
5. Каунов Л.А., Сотникова Л.Г., Строганов В.А. и др. Клинико-морфологические параллели при доброкачественных заболеваниях шейки матки // Проблемы репродукции. 2000. № 5. С. 18–20.
6. Кисина В.И., Михалко О.Е., Мерзабекова М.А. и др. Роль бактерий и вирусов в патогенезе фоновых и диспластических процессов слизистой оболочки шейки матки и влагалища // Вестник дерматологии и венерологии. 2001. № 2. С. 40–44.
7. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В. и др. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48. № 1. С. 43–46.
8. Краснополянский В.И., Серова О.Ф., Зароченцева Н.В. и др. Патологические изменения шейки матки при беременности // Акушерство и гинекология. 2006. № 4. С. 35–40.
9. Краснополянский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф. и др. Возможности использования цитологического метода исследования шейки матки у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. Т. 9. № 3. С. 83–86.
10. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Иммунологические и микробиологические аспекты заболеваний шейки матки // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1994. № 1. С. 38–42.
11. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Пинегин Б.В. и др. Иммунотерапия папилломавирусной инфекции шейки матки // Акушерство и гинекология. 1998. № 3. С. 101–103.
12. Назарова Е.Л., Йовдий А.В. Лечение больных латентной формой папилломавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т. 7. № 5. С. 47–51.
13. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Роль папилломавирусной инфекции в генезе рака шейки матки // Российский онкологический журнал. 2005. № 1. С. 45–51.

гинекология