

УДК 618.3-06:618.146]-085.281.8+615.281.8

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРФЕРОНУ α -2В В СХЕМІ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ У ВАГІТНИХ

БОРИС О.М., БОЙКО Г.Б., ОДНОКОЗ Т.О., ОНИЩИК Л.М.

м. Київ

Загальновідомо, що під час вагітності для забезпечення життєдіяльності і росту плода в організмі вагітної відбуваються істотні зміни, які стосуються практично всіх систем організму. Компенсаторні зміни в організмі вагітної приводять гомеостаз в стан нестійкої напруженої рівноваги. Порушення цієї рівноваги можуть призвести до реалізації акушерської та екстрагенітальної патології [1,4,6]. Під час вагітності відбувається підвищення концентрації кортизолу, естрогенів, прогестерону. Хоріонічний гонадотропін (ХГ) сприяє зниженню функції клітинної ланки імунітету (Т-системи), виникає стан фізіологічної імуносупресії. Гуморальна ланка імунітету (В-система) активно функціонує і утворює аутоантитіла до змінених структур плаценти, матки, нирок, судин та клітинних мембран. Знижена активність імунної системи при фізіологічній вагітності визначає підвищену схильність до інфекційних факторів, зокрема вірусних агентів [3-6].

В свою чергу, наявність вірусних та вірусно-бактеріальних інфекцій під час вагітності призводить до низки імунологічних змін: підвищення концентрації прозапальних цитокинів ІЛ-6 та ІЛ-8 в плазмі крові та в вагінальному секреті; TNF, IFN- γ в плазмі крові [6].

Зміни, що відбуваються в організмі вагітної в цілому, стосуються також і шийки матки (ШМ), у багатошаровому плоскому епітелії ШМ з'являються клітини з порушенням диференціювання та схильністю до гіперплазії. Слизова оболонка цервікального каналу (ЦК) гіпертрофується, на окремих ділянках ШМ має місце метаплазія циліндричного епітелію в багатошаровий плоский епітелій. За рахунок гіперплазії резервних клітин утворюються поліпоподібні вирости у цервікальному каналі [1,3-5].

Все вказане сприяє активації інфекційних агентів статевих шляхів, у тому числі й вірусної інфекції (папіломавірус, герпес, цитомегаловірус тощо) [2, 3, 4]. У стромі ШМ під час вагітності спостерігається деструкція колагенових волокон, утворюються нові кровоносні судини, з'являються нові клітини, морфологічно схожі на децидуальні. Строма інфільтрується лімфоцитами, лейкоцитами, моноцитами [1, 3, 4].

Як зазначено у нормативному документі МОЗ України (Наказ № 676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги «Доброякісні та передракові процеси шийки матки»), вагітність і патологія ШМ мають взаємний негативний вплив. При вагітності посилюється стимулююча дія на перебіг гіперпластичних процесів у шийці матки. Тому, звичайно, важливим є виявлення та лікування патології ШМ ще на етапі планування вагітності, оскільки під час неї лікарі обмежені в діагностичних та лікувальних заходах. Але, багато жінок стають на облік за вагітністю вже з існуючими змінами у ШМ. Серед таких змін переважають поєднання інфекційно-запальних процесів із фоновими та передраковими захворюваннями ШМ [3,4,5,7].

Починати будь-які дії у вагітних із патологією ШМ слід із визначення особливостей мікробіоценозу піхви та ЦК, чутливості знайдених мікробних агентів до антибіотиків та проведення адекватної санації згідно з Наказом МОЗ України № 906 від 27.12.2006 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції» [4,5]. В переважній більшості випадків (70-80%), під час вагітності має місце вірусно-бактеріальна асоціація мікроорганізмів, що призводить до застосування комбінації антибактеріальних та противірусних препаратів [2, 4, 6]. Однією з груп препаратів, які дозволені до застосування при вагітності, є група рекомбінантних інтерферонів. Інтерферон має противірусну, антибактеріальну, антипроліферативну та протипухлинну дію, а також імуномодулюючий та радіопротекторний ефект. Рекомбінантний ІФН α -2b отриманий шляхом фагозалежної генно-інженерної біотехнології та має три основні види біологічної активності: імуномодулюючу, противірусну, протипухлинну [1, 2,6]. За даними низки досліджень, застосування

ІФН α -2b у вагітних II-III триместрів при патології ШМ призводить до зниження в 2-3 рази концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІФН- γ) в плазмі крові та вагінальному секреті, що в свою чергу знижує ризик акушерських ускладнень, зокрема передчасного розриву плідних оболонок і хоріоамніоніту. Також відома науково доведена відсутність будь-якого токсичного впливу рекомбінантних інтерферонів на плід [2,6,7].

Матеріал і методи дослідження

Під наглядом знаходилось 50 пацієнток з патологією шийки матки віком 24-38 років (середній вік $27 \pm 2,1$ роки) в терміні вагітності 16-27 тижнів. Всім пацієнткам було проведено первинне обстеження, яке включало в себе: збір анамнезу, кольпоскопічне дослідження, бактеріоскопія, онкоцитологія, ПЛР діагностика на наявність вірусних (папіломавірус, вірус простого герпесу, цитомегаловірус) та бактеріальних (мікоплазма, уреоплазма, хламідії) інфекцій. За результатами обстеження пацієнткам був призначений курс протизапальної терапії за загальноприйнятою методикою (в залежності від виду збудника) та додатково призначений Лаферобіон («Біофарма») в дозуванні 3 млн ОД (1 супозиторій) на добу вагінально протягом 10 діб. Контрольні обстеження (онкоцитологічний, бактеріоскопічний та кольпоскопічний контроль) проводились через 1 місяць та кожні 3 місяці до завершення вагітності (1 раз в три місяці згідно Наказу МОЗ №676). Проведена статистична обробка даних, результати враховувались як достовірні при $p < 0,05$.

Критеріями виключення пацієнток з дослідження були: термін вагітності до 14 тижнів; виявлена цитологічно СІNIII – пацієнтка спрямовувалась в стаціонар для проведення біопсії шийки матки на фоні токолітичної терапії (згідно Наказу МОЗ України №676).

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі анамнестичних даних нами встановлено, що у 41(82%) пацієнток акушерсько-гінекологічний анамнез був обтяжений. Самовільне переривання вагітності відмічено в 35,7% випадків, завмерла вагітність- 12,5%, передчасні пологи – 4,8%. У 20% пацієнток діагностовано порушення менструальної функції в анамнезі, у 16% - безпліддя в анамнезі. У 37 пацієнток з групи дослідження (74%) в анамнезі мали місце деструктивні втручання на шийці матки (хімічна коагуляція, кріодеструкція, радіохвильова деструкція) з приводу фонових та передракових процесів.

Кольпоскопічні характеристики досліджуваної групи пацієнток розподілялись наступним чином (таблиця 1):

Таблиця 1

Кольпоскопічні характеристики пацієнток

Кольпоскопічні характеристики	n (%)
Ектопія призматичного епітелію	17(29,8)
Незакінчена доброякісна зона трансформації	10(17,5)
Закінчена доброякісна зона трансформації	14(24,5)
Передпухлинна зона трансформації	8(14)
Поля дисплазії	6(10,6)
Папілярна зона дисплазії	2(3,6)
Всього	57(100)*

Примітка: *зустрічається поєднання декількох кольпоскопічних ознак на вагінальній частині шийки матки у деяких пацієнток.

При бактеріоскопічному та цитологічному дослідженні в 100% випадків виявлений підвищений вміст лейкоцитів на фоні II (запального) типу та дисплазій різного ступеню вираженості. Так, СІNІ виявлений в даному дослідженні в 48% випадків (24 пацієнтки), СІNII – в 14% випадків (7 пацієнток), II тип – відповідно 38% (19 пацієнток). Як правило,

II цитологічний тип асоціюється з такими кольпоскопічними картинами, як ектопія призматичного епітелію, закінчена та незакінчена доброякісні зони трансформації; відповідно CIN I та CIN II – з полями дисплазії багат шарового плоского і метаплазованого епітелію, передпухлинною зоною трансформації та папілярною зоною дисплазії.

Поглиблена ПЛР діагностика виявила 100% присутність інфекційних агентів при патології шийки матки в досліджуваній групі пацієнток. В 80% випадків – наявна змішана інфекція (в переважній більшості випадків-асоціація папіломавірусних та бактеріальних і грибкових інфекцій).

Враховуючи розповсюдженість папіломавірусної інфекції серед жінок репродуктивного віку, зниження місцевого імунітету та підвищений ризик загострень запальних процесів ШМ, ризик переходу дисплазії ШМ в більш важкий ступінь [3,6,7], ризик передчасного розриву плодових оболонок та висхідного інфікування, патогенетично обґрунтовано застосування рекомбінантного інтерферону.

В досліджуваній групі пацієнток терапія проводилась комплексно, з застосуванням Лаферобіону 3млн ОД на добу вагінально (супозиторії) протягом 10 діб.

Результати контрольних обстежень через 1 та 3 місяці (згідно Наказу МОЗ № 676) після завершення курсу лікування представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Цитологічна картина	До початку лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці
Тип II	19 (38%)	16(34,7%)	19(39,5%)*
CIN I	24 (48%)	22(47,8%)	21(43,5%)*
CIN II	7(14%)	8(16,5%)	8(16%)**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,05$

Через 1 місяць лікування виявлені 3 випадки переходу II цитологічного типу в I тип, тобто нормалізація мікробіоценозу та місцевого імунітету; і 1 випадок регресу CIN I. Загалом через 1 місяць після лікування спостерігається тенденція до стабілізації та відсутності прогресування дисплазії та зменшення рецидивів запальних процесів ШМ. ($p < 0,05$).

1 випадок прогресування CIN I в CIN II був виявлений через 1 місяць після лікування, лишився стабільним (CIN II) через 3 місяці після лікування, та пов'язаний з вірусно-бактеріальною асоціацією мікроорганізмів у вагітної (папіломавірус, вірус простого герпесу, хламідіоз, уреоплазмоз).($p < 0,05$).

Через 3 місяці після лікування також спостерігається стала тенденція до низької частоти рецидивів запального процесу ШМ, ступінь дисплазії в досліджуваній групі пацієнток лишається достовірно стабільною ($p < 0,05$), випадки переходу в CIN III відсутні.

На момент завершення дослідження з 50 вагітностей пологами завершилися 24 (48%), при цьому випадків передчасного розриву плодових оболонок, ознак внутрішньоутробного інфікування виявлено не було.

Висновки

Враховуючи широку розповсюдженість запальних процесів та дисплазій ШМ серед вагітних жінок (80% випадків зустрічаються саме вірусно-бактеріальні асоціації), патогенетично обґрунтовано застосування рекомбінантного інтерферону (Лаферобіону) в комплексній терапії патології ШМ під час вагітності. Застосування Лаферобіону достовірно зменшує частоту рецидивів запальних процесів ШМ та стабілізує ступінь дисплазії під час вагітності за рахунок як місцевої, так і системної протівірусної, протизапальної та імунотропної дії. Стабілізація дисплазії та зниження частоти рецидивів запальних процесів ШМ виводить пацієнтку з групи ризику по передчасному розриву плодових оболонок та висхідному інфікуванню плода. Завдяки своїй комплексній системній та місцевій дії та науково доведеної відсутності токсичного впливу на плід, Лаферобіон може бути рекомендований для застосування у вагітних при патології шийки матки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волошина Н.Н., Петрова О.Ю., Кузнецова Т.П. и др. Мониторинг патологии шейки матки у беременных // Здоровье женщины. — 2007. — № 2(30). — С. 63-67.
2. Жабченко І.А. Тактика ведення вагітних із патологією шийки матки // «Новости медицины и фармации» 19 (391) 2011, С. 11-20.
3. Коханевич Є.В., Суханова А.А. Алгоритм лікування вагітних з патологією шийки матки // Жіночий лікар. — 2010. — № 6(32). — С. 16-18.
4. Суханова А.А. Патогенез, профілактика, діагностика і лікування фонових і передракових процесів шийки матки у вагітних: Автореф. дис. докт. мед. наук: 14.01.01. — К., 2010. — 35 с.
5. Туманова Л.Е., Коломиец О.В. Микроэкология влагалища и cervix кального канала у беременных с патологией шейки матки //Здоровье женщины. — 2005. — № 2(22). — С. 46-48.
6. Klimova R.R., Malinowskaia V.V., Parshina O.V., Guseva T.S., Novikova S.V., Torshina Z.V., Zarochentseva N.V., Tsibizov A.A., Kushch A.A. The effect of viral infections on the cytokine profile in pregnant women with obstetric complications and immunotherapy with human alpha 2b interferon // Vopr Virusol. 2013 Jan Feb; 58 (1): 18-23.
7. Tarka A., Szczepańska M., Raczyńska D., Pruski D., Kedzia W., Opala T. Risk factors and frequency of occurrence of HPV DNA of high oncogenic types in paraepidermal epithelium cells of the uterine cervix, in the trophoblast, and in the peripheral blood of pregnant patients // GinekPol. 2008 Dec;79(12):871-6.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

БУГАЕВ А.Б., ИОТЕНКО Б.А., КВАШЕНКО В.П.

г. Донецк

Варикозная болезнь вен малого таза сопровождается расширением гонадных вен и/или внутритазовых венозных сплетений с формированием венозного полнокровия органов малого таза. Указанную патологию рассматривают как одну из причин хронических тазовых болей. Заболевание наблюдают у 10-25% женщин репродуктивного возраста. По мнению многих зарубежных авторов, в 1/3 случаев хронические тазовые боли обусловлены варикозной трансформацией тазовых вен и являются тяжелым страданием для женщины, способствуют ее социальной дезадаптации, ведут к снижению женской фертильности, психоэмоциональным расстройствам.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности разных подходов к лечению синдрома хронических тазовых болей у женщин репродуктивного возраста с варикозным расширением вен малого таза.

Для решения поставленной задачи было обследовано и пролечено 60 женщин репродуктивного возраста с наличием нерегулярных тазовых болей в течение 6 месяцев и более на фоне варикозного расширения вен малого таза. Все женщины методом случайной выборки были разделены на две группы: основную и сравнения (по 30 пациенток). Пациентки основной группы получали лечение венотоником, а группы сравнения – гидроксипрогестерона капроатом, который, согласно международным рекомендациям, является первой линией терапии хронической тазовой боли.

На фоне проводимого консервативного лечения показатели коагулограммы в обеих группах существенно не изменились. Выраженность болевого синдрома претерпела суще-