

УДК 618. 146-006-07-08

© Коллектив авторов, 2011.

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, У ПАЦИЕНТОК МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Н. Н. Волошина, Т. П. Кузнецова, А. П. Паук, Ж. Н. Макарова, А. И. Самойленко

Кафедра онкологии (зав. кафедрой – проф. А. А. Ковалев),

Запорожская медицинская академия последипломного образования, г. Запорожье.

TREATMENT OF CERVIX UTERI PATHOLOGY ASSOCIATED WITH PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN YOUNG WOMEN

N. N. Voloshyna, T. P. Kuznetzova, A. P. Pauk, Z. N. Makarova, A. I. Samoylenko

SUMMARY

This publication is devoted to the new approaches in treatment of precancerous diseases of cervix uteri accompanying to virus papilloma infections in young women. Positive actions of colposcopic, cytological and pathomorphological processes in cervix uteri were shown as the result of immunomodulating and antiviral preparat genferon.

ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ, ЩО АСОЦІЮЮТЬСЯ З ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, У ПАЦІЄНТОК МОЛОДОГО ВІКУ

Н. М. Волошина, Т. П. Кузнецова, О. П. Паук, Ж. М. Макарова, А. І. Самойленко

РЕЗЮМЕ

Публікація присвячена методам лікування передпухлинних станів шийки матки, які асоціюються з папіломавірусною інфекцією, у молодих жінок. Проведено комплексне обстеження та лікування 52 молодих жінок. Отримано позитивні клінічні, кольпоскопічні та цитологічні результати лікування при використанні імуномодельючого та протівірусного препарату Генферон®.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, патология шейки матки, Генферон, вагинальные суппозитории.

Рост инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ) в популяции, высокая контагиозность и способность данного возбудителя вызывать злокачественную патологию шейки матки создают проблему для практической гинекологии [1, 7, 12]. Инфицирования ВПЧ наиболее часто наблюдаются в возрасте 16-25 лет. По оценкам экспертов до 60% сексуально активных подростков инфицированы папилломавирусами [5, 13]. Основными факторами риска распространения папилломавирусной инфекции (ПВИ) являются: раннее начало половой жизни, частая смена партнеров, наличие инфекций, передающихся половым путем, курение, пренебрежение барьерными средствами контрацепции, отягощенная наследственность [6, 8, 10]. Характерной особенностью ВПЧ является способность вызывать пролиферацию эпителия кожи и слизистых оболочек. Вследствие частого бессимптомного пребывания ВПЧ в организме инфицированные люди зачастую не знают, что они инфицированы. Передача ВПЧ осуществляется через непосредственный контакт кожных покровов или слизистых оболочек, преимущественно при половом акте, в том числе нетрадиционном (гомосексуальный, орогенитальный, аногенитальный и др.) [5, 8, 13]. Репликация вирусной ДНК и синтез

связанных с ней капсидных белков изменяют клеточный цикл пораженного эпителия и приводят к клеточной атипии. Эпителиальная дисплазия возникает при интеграции вируса в геном клетки [1, 6, 12]. Недостаточные знания об изменениях шейки матки и течении ПВИ довольно часто приводят к необоснованному лечению деструктивными методами. Клиническими наблюдениями отмечено, что у подростков и молодых женщин происходит более быстрая элиминация ВПЧ и регрессия имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии [2, 9, 10, 13].

Традиционно используемые деструктивные методы лечения патологии шейки матки, папиллом и кондилом на слизистой вульвы и влагалища, ассоциированных с ВПЧ, без проведения противовирусной терапии недостаточно эффективны. Частота неэффективного лечения и рецидивов колеблется от 15 до 70%, что связано с длительным, рецидивирующим течением, наличием как местных, так и системных проявлений вторичного иммунодефицита [3, 4].

При выявлении персистенции вирусов папилломы необходимо проводить иммуномодулирующее и противовирусное лечение. Препаратов, избирательно воздействующих на вирус папилломы человека, не существует. Наиболее часто для лечения папилло-

мавирусной инфекции применяют интерфероны (ИФН) и различные иммуномодуляторы [2, 4, 11]. Одним из механизмов, с помощью которых вирусы избегают специфического действия иммунной системы, является интеграция вируса в геном клетки, что обеспечивает его длительную персистенцию и возможность инфицирования соседних клеток и их дочерних популяций. ИФН в данной ситуации, синтезирующийся в инфицированной клетке, осуществляет противовирусную защиту соседних клеток путем активации генов с антивирусной активностью и последующим разрушением вирусной РНК. Кроме того, при интеграции вируса в геном клетки, происходит нерегулируемая экспрессия онкогенов Е6 и Е7, которые тормозят активность клеточных опухолевых супрессоров р53, что рассматривается, как основной канцерогенный эффект ВПЧ. Интерфероны, являясь основными противовирусными цитокинами, индуцируют апоптоз-запрограммированную гибель этих инфицированных клеток, повышают цитотоксическую активность естественных киллеров, а также увеличивают экспрессию молекул HLA I класса на поверхности клеток с поврежденным геномом.

Наиболее эффективным и оптимальным является введение ИФН непосредственно в очаг поражения, поскольку это обеспечивает высокую и эффективную концентрацию ИФН в месте локализации инфекционного процесса, что позволяет избежать нежелательных системных эффектов, которые отмечаются при инъекционном введении. В последнее время в клинической гинекологической практике находят все большее применение препараты ИФН в форме суппозитория. Уменьшение риска передозировки и связанных с этим нежелательных явлений обеспечивает ряд неоспоримых преимуществ суппозитория перед инъекционными формами препаратов интерферонового ряда [12].

Препарат Генферон[®], производится Российской биотехнологической компанией «Биокад» в соответствии с международными стандартами (GMP). В состав свечей Генферон[®] входят активные вещества: интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 в дозировке 250000 МЕ, 500000 МЕ и 1 млн. МЕ; таурин – 0,01; анестезин – 0,055. Препарат не токсичен, не пирогенен, не обладает местно раздражающим действием. Наличие в Генфероне[®] дополнительных компонентов, в частности таурина и анестезина, придает препарату ряд уникальных свойств. Таурин – повышает биологический эффект действия интерферона за счет антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств, а также значительно ускоряет регенерацию поврежденных тканей за счет выраженного эпителизирующего эффекта. Другой компонент – анестезин, за счет быстрого купирования субъективных местных проявлений вирусных инфекций (боль, зуд, жжение и др.). Это избавляет пациента от страданий, повышает качество жизни во время лечения и

дает возможность полноценно жить и трудиться. Вспомогательные вещества, включенные в свечи (полиэтиленоксид 0,125 г, декстран 0,002 г), обеспечивают сохранение активности и физических свойств ИФН, придают препарату ряд дополнительных свойств: регенерирующее, противовоспалительное, мембранопротективное, антиоксидантное, а также нормализующих метаболические процессы. Суппозитории Генферон[®] предназначены как для интравагинального, так и ректального применения, что удобно использовать как инфицированным женщинам, так и их половым партнерам.

Цель исследования – изучить эффективность суппозитория Генферон[®] при комплексном лечении патологии шейки матки, ассоциированной с ПВИ, у молодых женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 52 пациенток, с патологией шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. В группу были включены школьницы и студентки в возрасте от 17 до 24 лет. Средний возраст пациенток составил 21±2,3 года. Общее клиническое обследование проводилось до начала лечения, изучались жалобы, сексуальный анамнез, вредные привычки. Кольпоскопическое исследование проводилось кольпоскопом «Сканер-МК-200», с обычными светофильтрами, под увеличением в 8-12 раз. Оценка кольпоскопических картин анализировалась согласно Международной классификации (Барселона, 2002 г.). Эпителиальные и сосудистые тесты изучались после нанесения на слизистую оболочку шейки матки и область наружного зева 3% раствора уксусной кислоты. Для дальнейшей дифференцировки кольпоскопических тестов использовали пробу Шиллера (раствор Люголя). Исследовали цитологические мазки с поверхности, цервикального канала и переходной зоны, которые получали цервикобраншами. Цитологическое исследование проводили после фиксации в смеси Никифорова и окраски мазков по Папаниколау. Интерпретацию цитологических заключений проводили по классификации Бетесда (дополненной в 2001 г). Биопсию шейки матки, с последующим гистологическим исследованием, проводили по строгим показаниям.

До назначения лечения всем больным проводилось цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала, расширенная кольпоскопия, полимеразная цепная реакция (ПЦР), обследование на наличие ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска. Ультразвуковое исследование (УЗИ) вагинальным и абдоминальным датчиком проводилось всем пациенткам. Для местной противовирусной терапии применяли суппозитории Генферон[®]. Во время первого курса лечения все пациентки получали Генферон[®] в виде свечей по 500000 МЕ вагинально два раза в день на протяжении 10 дней. Через месяц после первого курса лечения проведено

контрольное обследование, после чего все пациентки были разделены на две группы. В первую группу вошли 18 девушек с нормальными кольпоскопическими и цитологическими показателями. Во вторую группу – 34 пациентки, у которых были выявлены аномальные кольпоскопические картины или изменения цервикальных мазков. Второй курс лечения был назначен только пациенткам второй группы и был идентичен первому. Контрольное обследование также проведено через месяц после окончания второго курса лечения. После обследования вторая группа была разделена на подгруппы А и Б. В подгруппу 2А вошли 20 пациенток с нормальными кольпоскопическими картинами и даны рекомендации, аналогичные первой группе. Пациенткам подгруппы 2Б, у которых были выявлены аномальные кольпоскопические картины, проведена прицельная биопсия с последующим гистологическим исследованием. После верификации диагноза проведена криодеструкция шейки матки и через две недели после деструкции назначен третий курс лечения Генфероном®, аналогичный первому.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство обследованных пациенток предъявляли жалобы на периодический зуд, бели, чувство дискомфорта во влагалище. При изучении сексуального анамнеза было отмечено, что большинство обследованных (36 человек – 69,2%) начали половую жизнь до 17 лет. Не регулярно применяли барьерные методы контрацепции 45 (86,5%) пациенток. Более часто с целью контрацепции использовали метод прерванного полового акта и различные вагинальные формы контрацептивов в виде свечей, таблеток, крема. Число половых партнеров от двух до пяти указали 42 пациентки (80,8%), более 5 партнеров – 6 (11,5%) и одного партнера указали 4 пациентки (7,7%). В анамнезе роды и аборт были у 5 (9,6%) женщин. Никотинокурение отметили 32 пациентки (67,0%), из них у 10 (31,5%) – стаж курильщика был более 5 лет. Предшествующие крио- или диатермолечение по поводу «эрозий шейки матки» ранее получили 12 (23,0%) женщин. При этом до настоящего обращения они не обследовались на ПВИ. Со всеми пациентками проведены разъяснительные беседы, дан совет прекратить курение и рекомендовано использовать барьерные средства контрацепции.

При проведении ПЦР исследования у 12 пациенток (23,0%) выявлены вирусы папилломы 6 и 11 типов (низкого онкогенного риска), у 11 (21,0%) – вирусы папилломы высокого онкориска и у 19 (36,0%) выявлены вирусы высокого и низкого онкогенного риска – 16, 18, 31, 33 и 6, 11 типов.

При проведении расширенной кольпоскопии цилиндрический эпителий (ЦЭ) и нормальная зона трансформации (ЗТ) выявлены у 16 (30,8%) пациенток. Кольпоскопические проявления ПВИ выявлены в виде ацетобелого эпителия (АБЭ), нежной мозаики и пунктации на ЗТ и экзофитных кондилом. Эти изменения диагностированы у 36 (69,2%) пациенток. Сосудистый

рисунок имел черты воспалительного процесса. Поверхность кондилом шейки матки часто была покрыта белесоватым налетом, вследствие чего сосудистая сеть не всегда четко определялась. Кондиломатозный цервицит и вагинит выявлялись в виде диффузных изменений слизистой влагалища и шейки матки. У каждой третьей пациентки при осмотре в зеркалах и проведении расширенной кольпоскопии была отмечена не гладкая, а волнистая поверхность на большом протяжении шейки матки или влагалища. При проведении пробы с уксусной кислотой в местах поражения слизистой влагалища определялись зоны ацетобелого эпителия. Раствор Люголя окрашивал пораженный участок неравномерно. Часто выявлялись «немые йоднегативные зоны». Верхушки мелких соединительнотканых сосочков, слегка возвышающиеся над поверхностью эпителия, не окрашивались.

При цитологическом исследовании у всех обследованных выявлены измененные клетки – койлоциты, которые являются маркерами ПВИ. Эти клетки были увеличены в размерах, имели светлую цитоплазму и перинуклеарный светлый ободок в виде нимба. Ядра клеток были пикнотичны, с выраженным гиперхроматозом. В мазках присутствовали двух- и многоядерные клетки, а также выявлялись дискерациты – эпителиальные клетки с разной степенью ороговения. У 38 (73,0%) больных цитологически установлен диагноз LSIL и у 2 (3,8%) – HSIL на фоне реактивных изменений.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) вагинальным и абдоминальным датчиком проведено всем пациенткам. Более информативными были заключения, которые проводились вагинальным датчиком. У 22 (40,0%) больных выявлены признаки хронического эндоцервицита.

После проведенного комплексного обследования всем пациенткам назначен первый курс противовирусной и иммуномодулирующей терапии препаратом Генферон®. Во время первого курса лечения все пациентки получали Генферон® в виде свечей по 500000 МЕ вагинально два раза в день на протяжении 10 дней. Через месяц после первого курса лечения проведено контрольное кольпоскопическое и цитологическое обследование. После первого курса лечения Генфероном® у большинства пациенток (80,0%) снизилась острота воспалительной реакции, уменьшилось количество выделений, зуд, гиперемия слизистой. После обследования все пациентки были разделены на две группы. В первую группу вошли 18 девушек с нормальными кольпоскопическими и цитологическими показателями. Им больше не назначалось лечение, а были даны рекомендации не курить, использовать барьерную контрацепцию, через месяц повторить курс лечения для профилактики рецидива и через 3 месяца пройти контрольное обследование. Во вторую группу вошли 34 пациентки, у которых были выявлены аномальные кольпоскопические картины или изменения цервикальных мазков. Вторым курсом лечения Генфероном® был назначен пациенткам второй груп-

пы и был идентичен первому. Контрольное кольпоскопическое и цитологическое обследование больных второй группы проведено через месяц после окончания второго курса лечения. При обследовании пациенток после второго курса лечения Генфероном® была отмечена положительная динамика при цитологическом и кольпоскопическом исследовании у 20 человек. Эти пациентки были выделены в подгруппу 2А, им даны рекомендации, аналогичные первой группе наблюдения. Пациенткам (14 человек), у которых были выявлены аномальные кольпоскопические картины и повторно выявлены атипические отклонения в цитологическом материале, проведена прицельная биопсия с последующим гистологическим исследованием. При исследовании гистологических препаратов отчетливо выявлены различные проявления ПВИ. Отмечено утолщение эпителия шейки матки. Как морфологический маркер ПВИ у большинства больных обеих групп выявлена пролиферация клеток базального и парабазального слоев многослойного плоского эпителия. Отмечена лимфолейкоцитарная инфильтрация стромы шейки матки, койлоцитарная атипия, акантоз, гиперхроматоз. У ряда больных выявлен папилломатоз и гиперкератоз на фоне хронического цервицита. Гистологически установлен диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии – ЦИН-I – у 7 и ЦИН-II – у 2-х пациенток. После верификации диагноза проведена криодеструкция шейки матки и через две недели после деструкции назначен третий курс лечения Генфероном по 500000 МЕ вагинально два раза в день на протяжении 10 дней. В ходе проведения первого, второго и третьего курсов лечения Генфероном® ни у одной больной не отмечено гипертермических реакций, побочных явлений или осложнений, что могло быть показанием к отмене препарата. Динамическое наблюдение за больными через 30-40 дней после проведенного лечения показало быструю и безрубцовую эпителизацию у всех больных.

Через 3 месяца после проведенного лечения пациенткам всех групп проведено цитологическое и кольпоскопическое исследование. Клиническое выздоровление было достигнуто у 50 (96,0%) пациенток. У двух пациенток отмечались периодический зуд, жжение, обильные выделения. Им назначено повторное обследование и лечение.

Обследование методом ПЦР на ДНК ВПЧ мы рекомендовали проводить через 6 месяцев после проведенного лечения. У 51 (98,0%) пациентки отмечена элиминация вируса папилломы.

Таким образом, у 38 (73,0%) пациенток, применяя только лишь консервативный метод лечения местным иммуномодулятором с противовирусной активностью, удалось добиться нормальных цитологических и патологических показателей.

ВЫВОДЫ

1. Патологические изменения на шейке матки, ассоциированные с ПВИ, у пациенток молодого возраста в большинстве случаев можно излечить, не

прибегая к деструктивным воздействиям.

2. Генферон® способствует элиминации папилломавирусной инфекции и восстановлению нормальной цитологической и кольпоскопической картины.

3. Генферон®, применяемый по схеме: 500000 ЕД интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней хорошо переносится пациентками, не вызывает местных и системных реакций, быстро купирует клинические проявления инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакуленко Г. А. Ключевые звенья патогенеза рака шейки матки, определяющие клинические перспективы / Г. А. Вакуленко, Е. П. Манжура, И. Б. Щепотин // Здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 202–206.

2. Вишневский А. С. Дискуссионные вопросы лечения папилломавирусной инфекции шейки матки / А. С. Вишневский, Н. Р. Сафронникова // Практическая онкология. – 2002. – № 3. – С. 166–171.

3. Голованова В. А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции дисплазии эпителия шейки матки у сексуально активных девушек-подростков / В. А. Голованова, В. И. Новик, Ю. А. Гуркин // Вопросы онкологии. – 1999. – Т. 45. – С. 623–625.

4. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / Киселев В. И. – М., 2004. – 180 с.

5. Комбинированное лечение преинвазивного рака шейки матки у пациенток репродуктивного возраста / Н. Н. Волошина, О. Ю. Петрова, Ю. А. Шатовский [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 1 (21). – С. 86–88.

6. Комплексне органозберігаюче лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій та початкового раку шийки матки у молодих пацієнток: (метод рекомендації) / [Воробйова Л. І., Лигирда Н. Ф., Воронцова А. Л. та інш.]. – К., 2006 – 23 с.

7. Минкина Г. Н. Предрак шейки матки / Минкина Г. Н., Манухин И. Б., Франк Г. А. – М., 2001. – С. 69–72.

8. Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В. И. Новик // Практическая онкология. – 2002. – № 3. – С. 156–165.

9. Прилепская В. Н. Эктопии и эрозии шейки матки / В. Н. Прилепская, Е. Б. Рудакова. – М., 2002. – 213 с.

10. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / Роговская С. И. – М.: ГЭОТАР, 2008. – 192 с.

11. Уджуху В. Ю. Суппозитории Генферон – высокоэффективный компонент комплексной терапии урогенитальных инфекций / В. Ю. Уджуху, Д. Д. Петрунин, А. А. Кубылинский // Здоров'я України. – 2007. – № 5 (162). – С. 5.

12. Fanco E. Cervical cancer: Epidemiology, prevention, and role of HPV / E. Fanco, A. Ferency // Canadian Med. Acc. J. – 2001. – Vol. 164, № 7. – P. 1017–1024.

13. Richardson H. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students / H. Richardson // Sex. Transm. Dis. – 2000. – Vol. 27. – P. 79–86.