

©В.Ф. Нагорна, Т.Є. Старущенко, М.Г. Ануфрієв

МОЖЛИВОСТІ ІНТЕРФЕРОНІВ В ЛІКУВАННІ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ

Одеський національний медичний університет

МОЖЛИВОСТІ ІНТЕРФЕРОНІВ В ЛІКУВАННІ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ. Обстежено 150 пацієнок з фоновими і передраковими захворюваннями шийки матки. В 100 % ідентифікований вірус герпесу, в 86,7 % асоційований з вірусом папіломи людини, в 100 % виявлені хронічні запальні захворювання органів малого тазу. У комплексне лікування включені альфа-інтерферони-2 β загальним курсом 20–60 млн, тривалість лікування від 2-х до 6-ти місяців. Автори наполягають на тривалій інтерферонотерапії проміжками між ін'єкціями 1–2 дні.

ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ. Обследованы 150 пациенток с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки. У 100 % идентифицирован вирус герпеса, в 86,7 % ассоциированный с вирусом папилломы человека, в 100 % обнаружены хронические воспалительные заболевания органов малого таза. В комплексное лечение включены альфа-интерфероны-2 β общим курсом 20–60 млн, длительность лечения от 2-х до 6-ти месяцев. Авторы настаивают на точке зрения длительной интерферонотерапии с промежутками между инъекциями 1–2 дня.

POSSIBILITIES OF INTERFERONS ARE IN TREATMENT OF PATHOLOGY OF NECK OF UTERUS. 150 patients are inspected with the base-line and pre-cancer diseases of neck of uterus. At 100 % a herpesvirus is identified, in 86,7 % associated with the virus of villoma of man, in 100 % found out the chronic inflammatory diseases of organs of small pelvis. Are alpha-interferons-2 β plugged in a holiatry by the flat rate of 20–60 mln, treating duration for 2th to 6-ti months. Authors insist on a point sights of protracted interferonoterapii at intervals between injections 1–2 days.

Ключові слова: передрак, альфа-інтерферони-2 β .

Ключевые слова: предрак, альфа-интерфероны-2 β .

Key words: pre-cancer, alfa-interferons-2 β .

ВСТУП. Зростання передракової патології шийки матки асоційованої з вірусом папіломи людини (ВПЧ) залучає увагу учених всього світу. ВПЧ характеризується високою контагіозністю і сприяє розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN). На сьогоднішній день не існує спеціальних схем лікування ВПЧ і CIN. Тому на особливу увагу заслуговують препарати інтерферону (ІФН) [1], які надають імунomodulatory, протівірусний і антипроліферативний ефект. У основі механізму ІФН лежить їх здатність зв'язуватися з рецепторами кліток [1,2,7] з подальшою індукцією внутріклітинних процесів, які припиняють реплікацію вірусів, активують фагоцитарну активність макрофагів, специфічну цитотоксичність лімфоцитів до кліток-мішеней і інгібують проліферацію.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих з фоновими і передраковими захворюваннями шийки матки, шляхом включення в комплексну терапію рекомбінатного α -ІФН-2 β .

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 150 (100%) пацієнок з фоноюю і передраковою патологією шийки матки у віці 18–40 років.

У роботі використані клінічні і лабораторні методи діагностики – імуноферментний аналіз (ІФА) антитіл Ig G і Ig M-коду до вірусу герпесу 1–6 типу, полімерна ланцюгова реакція (ПЛР) ВПЧ онкогенних типів, ІФА гормонів гіпофізарно-яєчникової системи; розширена кольпоскопія, бактеріологічне дослідження зскрібка слизової оболонки тіла і шийки матки, уретри; цитологічне дослідження аспірата уретри, екзоендоцервікса, аспірата ендометрія матки, гістологія зскрібка слизової оболонки цервікального каналу і ендометрія матки, біопсії шийки матки.

ІФН вводився в дозі 1 млн внутрішньом'язовий і місцево – субепітеліально в шийку матки через день. Курсова доза α -ІФН-2 β носила індивідуальний характер для кожної пацієнтки (в середньому складала 20–60 млн) і проводилася до моменту повного лікування, одночасно проводилася базисна протизапальна терапія, гормональна терапія (за свідченнями). Дана схема введення інтерферону обумовлена фармакологічними властивостями препарату. Взаємодія ІФН з кліткою здійснюється опосередковано через специфічний рецептор на мембрані клітки. Кількість рецепторів – величина динамічна, під дією високих доз ІФН їх число на клітках зменшується у декілька разів [2,4]. Експресія рецепторів відновлюється на другий день, тому доцільним є введення ІФН 2-3 рази в тиждень [3]. Ведення пацієнок з CIN111 здійснювалася одночасно з онкогінекологами.

Всім пацієнткам проводили обстеження до початку терапії і за два тижні після закінчення введення α -ІФН-2 β один, два, три, шість місяців, один рік після лікування. На час введення ІФН виключали препарати, які гальмують кровотворення, імунодепресанти, транквілізатори, нейролептики [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Проведення розширеної кольпоскопії дозволило виявити: ектопію циліндрового епітелію – в 48 (32 %); лейкоплакію – в 33 (22 %), незавершену метаплазію – в 8 (5,3 %), в 118 (78,7 %) – цервіцит, 13 (8,7 %) – йоднегативний епітелій, дійсну ерозію шийки матки – в 23 (15,3 %). За даними бактеріологічного дослідження матеріалу з порожнини і шийки матки, уретри виявлено: E.coli – 81 (54 %), Str.epiderm. – 36 (24 %), Klebsiell. – 11 (7,3 %), S.aureus – 27 (18 %), Mucopl.

hominis – 61 (40,7 %), Ureopl. ureolit. – 78 (52 %), N.gonor. – 2 (1,3 %), Gardn. vagin. – 71 (47,3 %), Cand. albicans et nonalbicans – 150(100 %), trich.vagin. – 14 (9,3 %). ПЦРВПЧ дозволила визначити онкогенні генотипи вірусу у 34(26,7 %) пацієток. У цитологічному дослідженні шийки матки виявлено: CINu 71(47,3 %) із них: CIN I – 42 (28 %); CIN II – 17 (11,3 %); CIN III – 12 (8 %) жінок. В 71 хворий з CIN з 150 жінок методом ПЦР ВПЧ виявлений онкогенний тип ВПЧ: з CIN I – у 11 (7,3 %) жінок, з CIN II у 12 (8 %) пацієток, з CIN III у 11 (7,3 %) жінок. Цитологічне дослідження ендометрія і шийки матки підтвердило наявність запального процесу в 150 (100 %) хворих з цитологічними змінами, характерними для герпесу вірусу у 100 % жінок, і у 86,7 % жінок для вірусу папіломи людини.

Методом ІФА гіпофізарно-яєчникової системи виявлена: гіперестрогенія 36(24 %), гіпоестрогенія 87 (58 %), нормоестрогенія 27 (18 %), гіперпрогестеронемія 9 (6 %), гіперпролактинемія 11 (7,3 %), гіпертестостеронемія 8 (5,3 %), гіперкортицизм 5 (3,3 %).

У 150 (100 %) пацієток виявлені Ig G до вірусу герпесу 1–6 типам, в титрі, який перевищував допустиму норму в 1,5 і більше разів ($R < 9$ NTU). IgM до даних видів герпесу – не виявлені.

Критерій тривалості лікування α -ІФН-2 β : відсутність цитологічних і гістологічних змін характерних для CIN.

В ході терапії α -ІФН-2 β у жінок з CIN I отримані наступні результати: за два тижні лікування (після шести ін'єкцій α -ІФН-2 β субепітеліально, 6 млн) у 80,95 % і у 19,05 % пацієток через один місяць терапії (12-ти ін'єкцій α -ІФН-2 β субепітеліально, 12 млн) настало одужання: CIN I не виявили, кількість койлоцитів в цитології протягом першого місяця лікування, що проводиться, стала менша. При проведенні подальшого контролю протягом року в цитології зберігалися одиничні у полі зору клітки з ознаками ВПЧ. Ознаки хронічного запалення в цитології були відсутні після шостої ін'єкції ІФН.

У пацієток з CIN II після 2-х тижнів лікування (6-ти ін'єкцій α -ІФН-2 β субепітеліально, 6 млн.) CIN II не виявлена в 23,53 %, трансформація CIN II в CIN I стала в 41, 17 % жінок.

Через місяць лікування (12-ти ін'єкцій α -ІФН-2 β субепітеліально, 12 млн) в 52,94 % хворих CIN не виявлена, CIN I визначалася у 29,41 %, CIN II в 17,6 %. Пацієткам з CIN, що зберігається, продовжена терапія α -ІФН-2 β . Контроль, проведений через 2 місяці від моменту лікування (20–24 ін'єкцій α -ІФН-2 β , 20–24 млн) показав в цитології відсутність CIN у 100 % пацієток. В ході цитологічного контролю виявилось, що в частини хворих, зміни, характерні для ВПЧ зберігалися в цитології впродовж всього курсу ІФН, а також через 6 місяців і 1 року після лікування. Після 2-х тижнів ІФН-терапії в цитологічному дослідженні виявлені клітки, уражені ВПЧ в 69,05 % хворих, після місяця лікування у 35,30 % жінок. Після 2 місяців терапії ІФН і подальшого контролю протягом року, змінені клітки ВПЧ виявлені у 29,41 % пацієток. Елементи хронічного запалення через 2 тижні лікування виявлені у 64,70 % пацієток, через місяць в 29,41 % і через 2 місяці у 5,88 % жінок. Цитологічне досліджен-

ня в динаміці у пацієток з CIN III на тлі поразки багатошарового плоского епітелію ВПЧ, HSV з ознаками хронічного запалення виявило: за два тижні від моменту введення α -ІФН-2 β (6 ін'єкцій, 6 млн) перехід CIN III шийки матки до CIN II у 8 (66,64 %) жінок і CIN I у 2 (16,67 %) пацієток. Зменшилася активність запального процесу. У зв'язку з отриманою позитивною динамікою, лікування ІФН продовжили. Двом пацієткам, в яких протягом першого місяця ІФН-терапії (12 ін'єкцій α -ІФН-2 β , 12 млн) зберігалася CIN III, проведена біопсія шийки матки. Гістологічне дослідження: у однієї пацієтки (8,33 %) з 12: епідермізуюча папілярна псевдоерозія, помірна CIN. У другого хворого (8,33 %): епідермізуюча псевдоерозія з CIN важкої міри. Цим хворим провели електроконізацію. За даними гістології: помірна CIN. Лікування ІФН продовжене 12 (100 %) хворим.

Контрольне цитологічне дослідження, проведене через 2 місяці (20–24 ін'єкції α -ІФН-2 β субепітеліально, 20–24 млн) показало виражену позитивну динаміку: у групу здорових перейшло 83,33 % жінок, CIN I тривало зберігалася в 16,67 % хворих. Цитологічні зміни, характерні для ВПЧ, виявлені у 16,67 % жінок, елементи хронічного запалення – в 58,33 % хворих. Це дозволило продовжити ІФН-терапію 16,67 % пацієткам, що склало 3 місяці лікування (40 ін'єкцій α -ІФН-2 β субепітеліально, 40 млн).

Через 3 місяці після проведеного лікування у 100 % пацієток в цитологічному дослідженні CIN III не виявлена. Цитологічний контроль через 6 місяців від моменту лікування CIN III виявив рецидив в двох хворих. Проведена біопсія шийки матки. Гістологічне дослідження: у одного хворого (8,33 %) – CIN I. Спочатку дана пацієтка перейшла в групу здорових жінок лише через 3 місяці від моменту лікування α -ІФН-2 β (40 ін'єкцій, 40 млн). Їй була повторно проведена ІФН-терапія. Перший цитологічний контроль після повторного курсу ІФН провели через місяць введення α -ІФН-2 β (12 ін'єкцій, 12 млн), CIN не виявили. З метою профілактики рецидиву ІФН введено додатково 8 ін'єкцій (8 млн) ІФН. Загальний курс у цього хворого склав 60 ін'єкцій (60 млн). У іншого хворого (8,33 %) при гістологічному дослідженні: CIN II, місцями CIN III. Пацієтка від моменту початку лікування ІФН перейшла в групу здорових також через три місяці. Провели електроконізацію, за даними гістології: *crinsitu*. Хворий прооперований.

Впродовж всього курсу ІФН-терапії і протягом першого року від моменту лікування ІФН в цитологічних дослідженнях зберігаються зміни в клітках характерні для вірусу герпесу і ВПЧ, що необхідно враховувати практикуючій лікарці при проведенні ІФН-терапії і спостереженні пацієток надалі вірус герпесу персистує в нервових гангліях, при дії негативних чинників (стрес, переохолодження, прийом антибіотиків, КОК, вагітність і так далі) відбувається реактивація вірусу і поразка слизових оболонок. Елімінації вірусу герпесу на тлі лікування ІФН не відбувається. ВПЧ може персистувати в клітках плоского епітелію довічно, елімінація його під впливом ІФН відбувається не у всіх пацієнтів або елімінірують спонтанно через дея-

кий час після лікування. Активність ВПЧ може зростати в результаті імунологічної супресії.

Цитологічне дослідження проведене через рік від моменту початку ІФН-терапії у 70 (98,6 %) пацієнток зі всієї групи спостережуваних показав відсутність СІН.

Одночасно з цитологічним дослідженням проводили контрольне дослідження ПЦР-ВПЧ онкогенного типу у жінок з СІН I-III на тлі лікування ІФН. Перше контрольне дослідження від моменту лікування ІФН проведене через 3 місяці ПЦР-ВПЧ онкогенного типу виявилось позитивною у 14 (41,18 %) жінок з 34 первинно виявлених, яка зберігалася позитивною через рік від початку курсу ІФН в 14 хворих.

Аналізуючи дані цитологічного дослідження і ПЦР-ВПЧ у пацієнток з СІН I-III на тлі лікування ІФН, вдалося виявити: при субепітеліальному введенні α -ІФН-2 β можна добитися повного лікування СІН у одних хворих з елімінацією ВПЧ, що підтверджується негативною ПЦР-ВПЧ. В інших – за відсутності СІН койлоцити можуть зберігатися протягом всього періоду цитологічного контролю з позитивною ПЦР-ВПЧ. Можливо, дана ситуація обумовлена індивідуальними особливостями місцевого і загального імунітету хворих після введення ІФН, а можливо і самого вірусу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ермольева З.В. Антибиотики, интерферон, бактериальные полисахариды / З.В. Ермольева. – М., 1965. – С. 53–195.
2. Кузнецов В.П. Образование и действие интерферона / В.П. Кузнецов. – Рига, 1972. – С. 217–223.
3. Кузнецов В.П. Интерфероны как средство иммуномодуляции / В.П. Кузнецов // Иммунология. – 1987. – № 4. – С. 30–34.
4. Кузнецов В.П. Сочетанное действие некоторых нуклеозидов и интерферона при ингибировании репродукции вируса простого герпеса 2 типа / В.П. Кузнецов, Д.Л. Беляев, А.А. Бабаянц // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1996. – № 5. – С. 104–110.

Побічні ефекти інтерферонотерапії: слабкість, серцебиття, підвищення температури тіла до 39 °С, озноб, болі і ломота в суглобах, лейкопенія тромбоцитопенія, загострення тазового болю на тлі лікування α -ІФН-2 β носили короткочасний характер і не вимагали відміни.

ВИСНОВКИ. У 100 % пацієнток з фоновими і передраковими захворюваннями шийки матки виявлені ХВЗОМТ;

– лікування передракової патології шийки матки передбачає обов'язкове вживання інтерферонів з локальною і системною дією тривалими курсами (20–60 ін'єкцій);

– вживання субепітеліально α -ІФН-2 β у лікуванні СІН може тривати до моменту повної ремісії або лікування СІН під контролем цитологічного і гістологічного дослідження;

– лікування можливе при використанні α -ІФН-2 β СІН у 70 (98,6 %) пацієнток, ремісія запального процесу у 150 (100 %) жінок.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Перспективним залишається вивчення ефективності лікування хворих з фоновими і передраковими захворюваннями шийки матки, шляхом включення в комплексну терапію рекомбінатного α -ІФН-2 β , що значно знизить частоту захворюваності шийки матки.

5. Кетлинская С.А. Использование препаратов интерферон альфа в медицине / С.А.Кетлинская, Н.М. Калинина // Иммунология. – 1996. – № 1. – С. 30–43.

6. Инструкция по применению лаферона для инъекций лиофилизированного. Регистрационный номер 95/189/2.

7. Сухих Г.Т. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Г.Т Сухих, Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 25–29.

8. Плуткаръ С.Н. Современные аспекты лечения дисгормональных гиперплазий / С.Н. Плуткаръ // Врачебная практика. – 2005. – № 6. – С. 39–44.

Отримано 31.01.12 р.