

Эктопия как фактор риска ВПЧ инфекции шейки матки и цель первичных профилактических мер

д.м.н. Юрай Минарик

Специальный редактор NEUMM

Общие сведения

Инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) считается этиологическим фактором большинства случаев рака шейки матки. Возникновению рака шейки матки способствуют инфицирование клеток нижних слоев плоского эпителия. Эти клетки подвергаются воздействию ВПЧ-инфекции и других неопластических факторов также при эктопии шейки матки и следующей за ней плоскоклеточной метаплазии. Поэтому в рамках первичных профилактических мер необходимо минимизировать период воздействия незрелых метапластических клеток возможному инфицированию ВПЧ. Вагинальные суппозитории Цикатридина (Cicatridina®) повышают зрелость плоского эпителия и ускоряют его заживление при лечении цервицита и после конизации. Также они могут способствовать профилактике интраэпителиальных изменений, которые вызывают инфекции ВПЧ.

Ключевые слова: Папиллома вирус человека (ВПЧ), эктопия, вагинальные суппозитории, незрелая метаплазия, Цикатридин (Cicatridina®)

Abstract: Infection by the human papillomavirus (HPV) is considered to be the etiological agent of most cervical cancers. For the formation of the cervical carcinoma cells the HPV particles shall attack the lower layers of the squamous epithelium. These cells are exposed to the HPV infection and other neoplastic noxae also during cervical ectopy and its subsequent squamous metaplasia. As a primary preventive measure it could be therefore advisable to minimize the exposure of the immature metaplastic cells to the possible HPV infection. Vaginal ovules Cicatridina® increase the maturity of the squamous epithelium and accelerate its healing in the treatment of cervicitis and after the loop excisions. They can thus contribute to the prevention of the intraepithelial changes caused by the HPV infection.

Keywords: Human papillomavirus (HPV), ectopia, cervix, immature metaplasia, Cicatridina®

Физиологические данные о шейке матки

У здоровой взрослой женщины поверхность шейки матки покрыта многослойным плоским эпителием, который является плавным продолжением эпителия влагалищных стенок. Этот эпителий, кроме того, играет важную роль в удержании защитной вагинальной микрофлоры. В случае, когда эпителий не нарушен, он вместе с естественной микрофлорой влагалища, кислой рН и слизистым слоем образует эффективный механико-иммунологический барьер, препятствующий проникновению вирионов папилломавируса человека (ВПЧ).

Цервикальный канал и эндоцервикальные железы выстилает эпителий, состоящий из одного ряда цилиндрических клеток. В этом эпителии образуется основная цервикальная слизь. У здоровых женщин, с нормальным уровнем эстрогенов в крови, в шейке матки преобладает цилиндрический эпителий, так называемый, сквамозно-цилиндрическое соединение, переход на многослойный плоский эпителий экзоцервикса (рис. 1)



Рисунок 1: Кольпоскопический снимок плоского эпителия экзоцервикса. В эндоцервиксе находится однослойный цилиндрический эпителий. Сквамозно-цилиндрическое соединение образует граница этих двух эпителиев в месте маточного отверстия (белая линия)

В определенные периоды жизни женщины, когда происходят выразительные изменения уровня эстрогенов, соответственно происходит сдвиг сквамозно-цилиндрического соединения на экзоцервикс (рис.2) или наоборот. Сдвиг сквамозно-цилиндрического соединения на экзоцервикс (эктопия) происходит физиологически при более высоком уровне эстрогенов в таких случаях:

- Внутриматочная беременность и послеродовой период (результат воздействия эстрогенов на матку);
- Менархе и подростковый возраст
- Беременность
- В период применения эстрогенсодержащих контрацептивных препаратов.

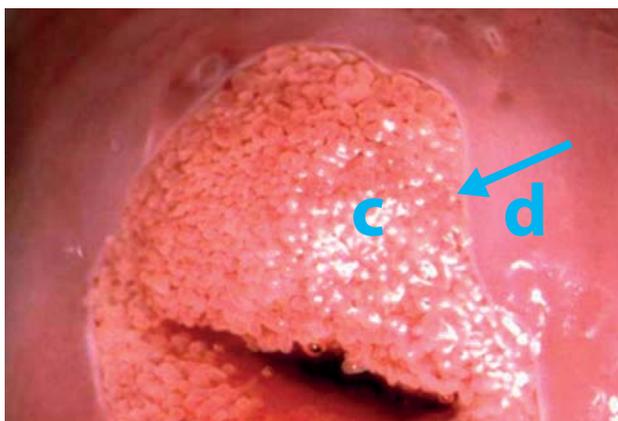


Рисунок 2: Эктопия. Кольпоскопический снимок эктопического однослойного цилиндрического эпителия на экзоцервиксе. Стрелка показывает четко сквамозно-цилиндрическое соединение – границу между цилиндрическим (с) и плоским (d) эпителием

Сдвиг сквамозно-цилиндрического соединения на экзоцервикс может произойти при репаративных процессах на шейке матки после вагинальных родов (эктопия, эктропион).

Противоположная ситуация, так называемое, затагивание (инверсия) сквамозно-цилиндрического соединения в эндоцервикс (рис.3) обычно наблюдается при снижении количества эстрогенов во время менопаузы или гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH) в период лечения рака груди у женщин в предменопаузный период.



Рисунок 3: Инверсия сквамозно-цилиндрического соединения в эндоцервикс

Трансформационная зона и незрелая метаплазия

Трансформационная зона – это область на поверхности шейки матки, где происходят метапластические трансформации эктопического цилиндрического эпителия на плоский и, где возникает большинство карцином и преинвазивных заболеваний шейки матки (рис. 4).

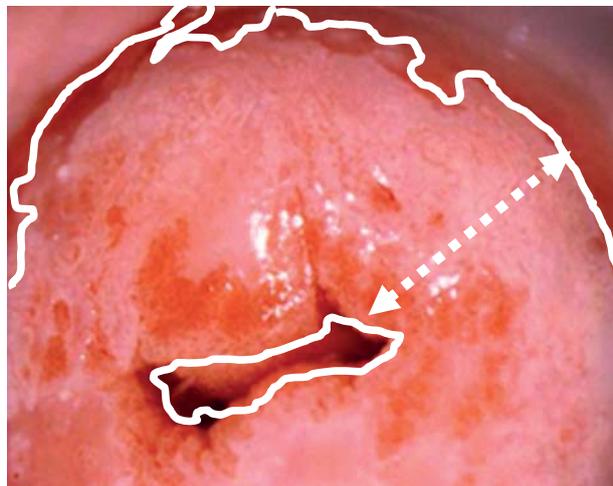


Рисунок 4: Трансформационная зона. Площадь между изначальным и смещенным сквамозно-цилиндрическим соединением, где происходит метаплазия цилиндрического эпителия на плоский (ширина зоны показана стрелкой). Белое окрашивание незрелой метаплазии после обработки уксусной кислотой

Обратное изменение эктопического эпителия на многослойный плоский вызвано реакцией, так называемых, резервных клеток на кислую вагинальную pH. Резервные клетки – это специальные клетки, нерегулярно распространенные в основе цилиндрического эпителия, из которых цилиндрический эпителий при щелочной pH эндоцервикса непрерывно обновляется. Однако в кислой среде, которая физиологически находится во влагалище в результате действия вагинальных лактобактерий, резервные клетки не дифференцируются в цилиндрические клетки, но способствуют возникновению плоских клеток. Такой процесс изменения одного эпителия на другой называется метаплазия.

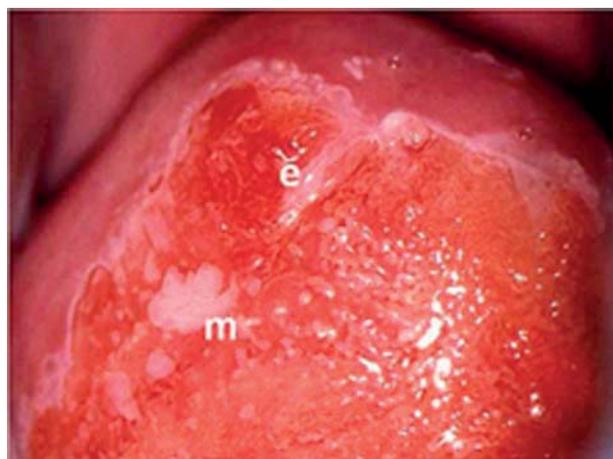


Рисунок 5: Метаплазия в трансформационной зоне. Островок (m) и выступ (e) незрелой метаплазии на основе эктопического цилиндрического эпителия на экзоцервиксе



Таким образом, из резервных клеток может возникнуть метапластический плоский эпителий. Так процесс метаплазии запущен в среду с кислой рН, где в эктопическом цилиндрическом эпителии появляются островки и выступы метапластических плоских клеток (рис.5).

Однако эти плоские клетки потом образуют несколько небольших слоев, в которых клетки структурно и функционально одинаковые. Слой постепенно нарастает, впрочем, пока отдельные слои образовавшегося метапластического плоского эпителия не станут вертикально дифференцированы, речь идет о так называемом незрелом метапластическом плоском эпителии. Дифференцированные кератиноциты зрелого плоского эпителия лежат в трех слоях (рис. 6):

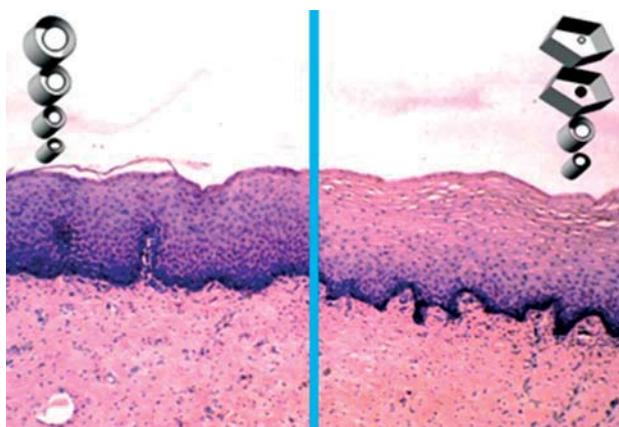


Рисунок 6: Отличие между незрелым метапластическим (слева) и дифференцированным плоским эпителием (справа). Незрелый эпителий образован слоями митотически активных недифференцированных клеток, тогда как слои клеток зрелого эпителия дифференцированы (схематично показаны над соответствующим эпителием)

1. Базальные парабазальные клетки (несколько слоев клеток над базальной мембраной) – очень митотически активные клетки с большим ядром;
2. Супрабазальные клетки (интермедиальные);
3. Суперфициальные клетки – отмершие плоские клетки с маленькими ядрами или без ядер.

Незрелый метапластический эпителий в отличие от зрелого многослойного эпителия характеризуется:

- Сначала меньшим размером из-за меньшего количества слоев плоских клеток;
- Меньшей дифференциацией клеток с наличием базальных клеток на поверхности эпителия;
- Большой митотической активностью во всех слоях эпителия.

Повышенная склонность незрелого метапластического эпителия к поражению факторами с опухолевым потенциалом (особенно ВПЧ) и к возникновению преинвазивных изменений вызвана скорее всего воздействием этих факторов на высоко пролиферативно активные базальные клетки в верхних слоях эпителия.

В зрелом метапластическом или первичном плоском эпителии также эти активные базальные клетки перекрыты слоем суперфициальных десквамативных клеток и под ними слоем супрабазальных клеток. Вирионы ВПЧ в этих клетках не могут размножаться, потому что в них уже не происходит митоз с репликацией вирусной ДНК, только постепенно перемещаться в направлении к поверхности эпителия. Инфицирование такого эпителия возможно при наличии микротравм эпителия в результате например, цервицита или фрикций во время полового акта.

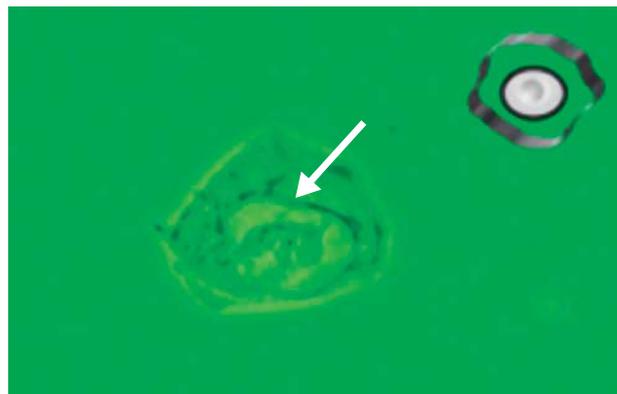


Рисунок 7а: Коилоцит на снимке под микроскопом с фазовым контрастом. Стрелка указывает на темный край перинуклеарного пространства - гало

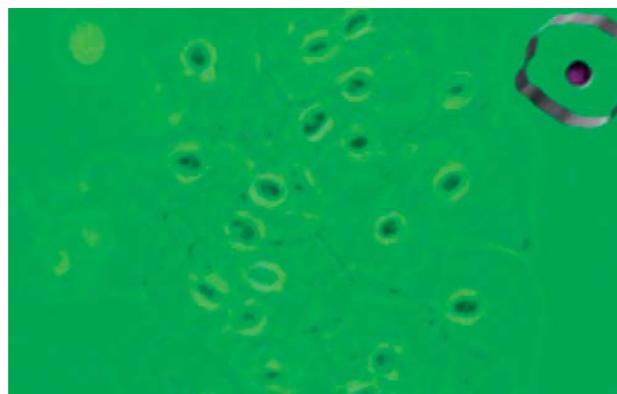


Рисунок 7б: Клетка с темным ядром на снимке под микроскопом с фазовым контрастом

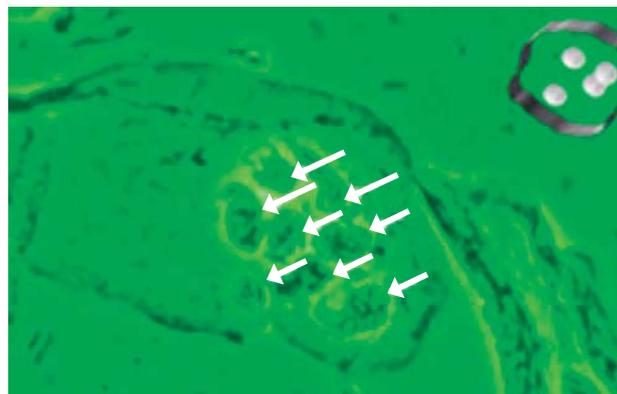


Рисунок 7в: Мультиядерная клетка на снимке под микроскопом с фазовым контрастом. Стрелки указывают на отдельные ядра

В эпителии, инфицированном ВПЧ в результате активности вируса, измененные и делящиеся клетки находятся во всех слоях эпителия. Речь идет о:

1. Коилоциты – клетки с темным с четкой границей перинуклеарным пространством – так называемым «галом» (рис. 7а)
2. Клетки с темным ядром (рис. 7б)
3. Мультиядерные клетки – все ядра в клетке одинаковые (рис. 7в)

Коилоциты имеют больший размер, чем нормальные клетки эпителия. Увеличение происходит в результате нагромождения большого количества вновь синтезированных вирионов, ядро и цитоплазма оказываются вытолкнутыми на край клетки. Вокруг ядра образуется светлое гало с темным краем. Коилоциты не делятся и, таким образом, не могут быть источником раковых образований, однако после их цитолиза в вагинальный просвет освобождается огромное количество вирионов, которые могут быть источником аутоинфекции.

Как указано выше, в трансформационной зоне на эктопическом цилиндрическом эпителии спонтанно инициализируется плоскоклеточная метаплазия под влиянием снижения уровня вагинального pH на дифференциацию резервных клеток к плоским. Таким образом, незрелый метапластический эпителий становится огромной поверхностью, где воздействию неопластических факторов, в том числе ВПЧ, подвергаются тысячи базальных клеток. Таким образом, ясно, что хотя при обычном гинекологическом осмотре, особенно у молодых девушек, часто обнаруживается эктопический цилиндрический эпителий и незрелая метаплазия, развитие цервикальных интраэпителиальных неоплазий представляет высокий риск.

В то время как для цервикальной интраэпителиальной неоплазии типа LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion) характерна инфекция окончательно дифференцированных поверхностных кератиноцитов, которые уже не делятся, для неоплазии серьезным прогнозом HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesion) является типичная инфекция делящихся базальных и парабазальных клеток. Поэтому в LSIL находится лишь умеренно клеточная атипия в суперфициальных слоях эпителия, вирусная ДНК не интегрирована в геном хозяйской клетки и неоплазия бывает поликлональной. В HSIL наоборот, находим клеточную атипию в целой толще эпителия, вирусная ДНК интегрирована в ДНК хозяйской клетки и клетки неоплазии в большинстве своем моноклональные.

Первичные профилактические меры

В рамках первичной профилактики рака шейки матки в наше время прежде всего подчеркивается эффект вакцинации против ВПЧ. Однако сегодня коммерческие профилактические вакцины, к сожалению, не дают стопроцентную гарантию защиты от ВПЧ.

Более того, несмотря на доступность вакцин, многие девушки по разным причинам не делают вакцинацию совсем или же вакцинируются уже в старшем возрасте, что с эпидемиологической точки зрения снижает эффективность вакцины и ускоряет распространение инфекции. Кроме того, вакцинация мужчин как «переносчиков» инфекции в наше время практически не проводится. Широкомасштабная вакцинация против ВПЧ в девственном возрасте подрастающих девушек в обозримом будущем могла бы снизить появление ассоциируемых с ВПЧ злокачественных новообразований, то есть рака шейки матки до 80%.

По этой причине целесообразно рассмотреть естественный способ первичной профилактики, а именно **обеспечить нетронутым зрелый плоский эпителий**, который может быть поражен ВПЧ инфекцией. Соответствующие меры включают, в частности, сокращение периода, в течение которого на шейке присутствует эктопия и незрелый метапластический эпителий. Без терапевтического вмешательства возникновение зрелого метапластического эпителия стойкого к неопластическим факторам может длиться месяцы и год. Все это время женщина подвержена повышенному риску инфекции и возникновению предракового состояния на шейке матки.

Более того, эктопический цилиндрический эпителий на экзоцервиксе может быть источником чрезмерных выделений, которые могут доставлять женщинам существенный дискомфорт, но, прежде всего, из-за высокой pH могут нарушаться физиологические защитные механизмы влагалища. При высоких уровнях pH слизи, покрывающей эктопию, резервные клетки не дифференцируются в направлении плоских и процесс метаплазии значительно продлевается. При более высоком, чем физиологический вагинальный, уровне pH также более высок риск возникновения других вагинальных и цервикальных инфекций и воспалений, которые могут способствовать инфицированию базальных клеток воспалением нарушенного вирусом ВПЧ эпителия.

Для сохранения неповрежденного зрелого плоского эпителия шейки матки также необходимо минимизировать период репаративных процессов после воспаления цервикса и после вмешательств на шейке матки (конизация и т.д.).

Позитивное влияние вагинальных свечей Цикатридина (Cicatridina®) на зрелость и целостность плоского эпителия

Доступным методом быстрого восстановления зрелого плоского эпителия являются вагинальные суппозитории Цикатридина (Cicatridina®), их действие было клинически проверено по многим показателям, связанным с целостностью и зрелостью вагинального эпителия.



1. Клинические исследования Экина и др. (2011) продемонстрировали, что вагинальные суппозитории Цикатридина (Cicatridina®) в 10 раз повышают зрелость плоского эпителия уже после 8 недель применения.

В этом клиническом исследовании принимали участие двадцать одна женщина, которым каждый день давали суппозитории Цикатридина (Cicatridina®). Перед введением свечей Цикатридина (Cicatridina®) и после 8 недель применения был проведен цитологический анализ с целью определения степени зрелости плоского эпителия. Во время исследования были 10-ти кратные увеличения индекса зрелости плоского эпителия с 4,1 в начале исследования до 44,4 после 8 недель применения вагинальных суппозитория Цикатридина (Cicatridina®) (рис. 8).

Индекс зрелости плоского эпителия устанавливал цитолог таким подсчетом: (0 x % парабазальных клеток) + (0,5 x % интермедиальных клеток) + (1 x % суперфициальных клеток).

Однако в клинической практике для обеспечения эффекта вагинальных суппозитория Цикатридина (Cicatridina®) для ускорения созревания плоскоклеточной метаплазии необходимо:

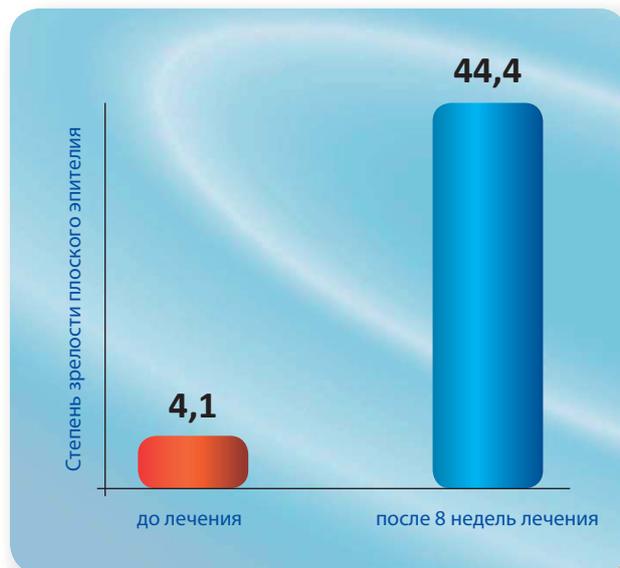


Рисунок 8: Действие вагинальных суппозитория Цикатридина (Cicatridina®) на зрелость плоского эпителия

- Удалить обильную щелочную слизь, которую продуцируют цилиндрические клетки, вагинальным спринцеванием с кислой рН (например, Aflovag – 1 раз в день в течение трёх дней), которое предотвращает воздействие вагинальной рН на резервные клетки и, таким образом, замедляет и даже делает невозможным процесс метаплазии

	1 неделя					2 неделя					3 неделя					4 неделя					5-10 недели							
	п	в	с	ч	п	с	в	п	в	с	ч	п	с	в	п	в	с	ч	п	с	в	п	в	с	ч	п	с	в
Aflovag вагинальное спринцевание (утро)	x	x	x			x							x								x							x
VITAgyn С вагинальный крем (на ночь)	x	x	x	x	x	x																						
Cicatridina вагинальные суппозитории (на ночь)							x	x	x				x	x	x				x	x	x			x	x	x		

Таблица 1: Схема применения препаратов для ускорения регенерации плоскоклеточной метаплазии

- Обеспечить оптимальную кислую вагинальную рН под 4,5 (напр., вагинальный крем VITAgyn С один раз в день вечером на протяжении 6 дней).

После такой подготовки ставим вагинальные суппозитории Цикатридина (Cicatridina®) 3 раза в неделю на протяжении 8-10 недель. Минимально раз в неделю (лучше в воскресенье) рекомендуется прополоскать спринцеванием остатки введенных во влагалище препаратов и возможных вагинальных выделений, которые могут затруднять доступ действующих веществ к эпителию и снизить их эффект (таб. 1).

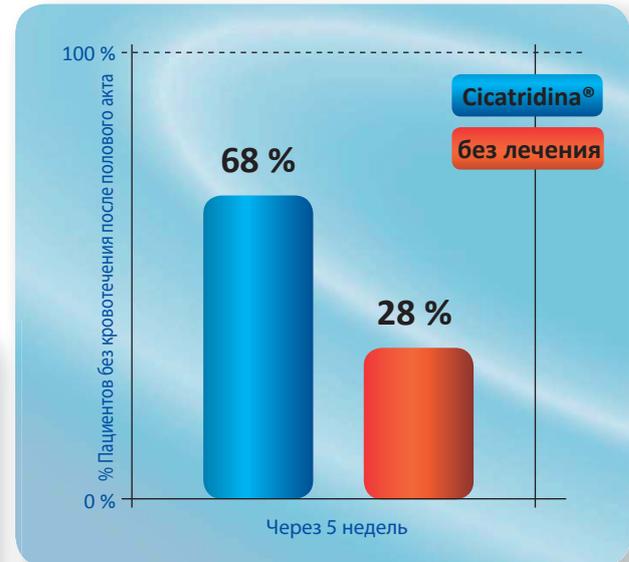


Рисунок 9: Действие вагинальных суппозитория Цикатридина (Cicatridina®) на снижение кровотечения после полового контакта в период лечения цервицита

2. Сравнительные клинические исследования Шульца (2012) показали, что вагинальные суппозитории Цикатридина (Cicatridina®) ускоряют заживление плоского эпителия, что проявляется в снижении проявлений кровотечений у пациенток лечащих цервицит.

В клиническом исследовании, которое проводилось в Чешской республике, принимало участие сорок семь женщин лечащих воспаление шейки матки. Одной группе женщин наряду с лечением воспаления были предложены вагинальные суппозитории Цикатридина (Cicatridina®), другая группа женщин эти суппозитории не применяла. Ускорение заживления слизистой шейки матки проявилось уже на пятой недели после начала лечения, когда было значительное снижение и исчезновение кровотечения после полового контакта у 68% пациенток использующих суппозитории Цикатридина (Cicatridina®), в то время как в другой группе такой результат был лишь у 28 % пациенток (рис. 9).

3. Клинические исследования Марковской и др. (2008 и 2011) показали, что вагинальные суппозитории Цикатридина (Cicatridina®) значительно ускоряют и улучшают результаты заживления раны после конизации шейки матки.

В этом клиническом исследовании наблюдались тридцать две пациентки перенесшие конизацию шейки матки с CIN I-III. Одной группе после вмешательства были предложены вагинальные суппозитории Цикатридина (Cicatridina®), другая группа суппозитории не использовала. Во время контрольного кольпоскопического осмотра, который проводился через 6 недель после конизации рана зажила у 87% пациенток, которые использовали суппозитории Цикатридина (Cicatridina®), в то время как во второй группе результат был у 56% пациенток.

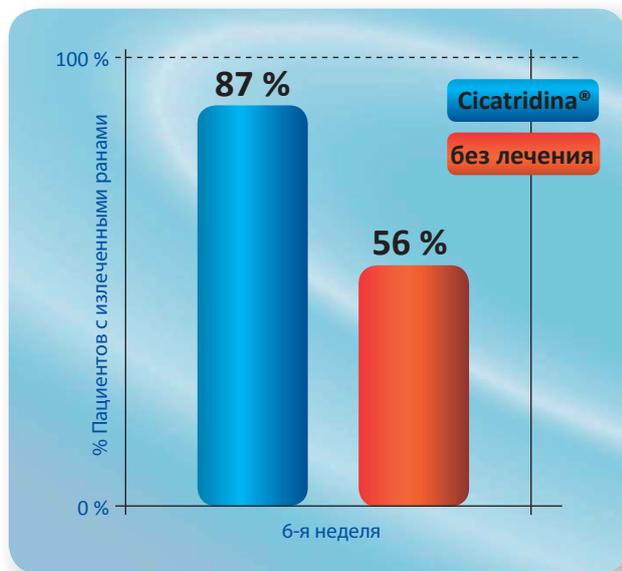


Рисунок 10: Действие вагинальных свечек Цикатридина (Cicatridina®) на заживление раны после конизации

Через три месяца после вмешательства рана полностью зажила у всех пациенток, которые использовали суппозитории Цикатридина (Cicatridina®) и только у 89% пациенток без лечения (рис. 10).

Все кольпоскопические и микроскопические снимки любезно предоставил профессор Джованни Минелло, Университет Бари, Италия.

Literatura

- Weissmanová E, Weissman P. HPV a krčok maternice. Genetická podstata malígnej transformácie bunky. Onkológia (Bratisl.) 2008;3(6): 389–392.
- Machado LC jr, Dalmaso ASW, de Carvalho DH. Evidence for benefits from treating cervical ectopy: literature review. Sao Paulo Med J 2008;126(2):132–9.
- Marks MA, Klein SL, Gravitt PE. Hormonal contraception and HPV: a tale of differing and overlapping mechanisms. Open Access Journal of Contraception 2011;2:161–174.
- Driák D. Lidské papilomaviry a možnosti prevence. Acta Medicinæ 4/2013.
- Moscicki A-B, et al. The Significance of Squamous Metaplasia in the Development of Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Young Women. Cancer 1999;85:1139–44.
- Collins SI, et al. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: A longitudinal study. Int. J. Cancer 2005;114:498–500.
- Morrison CS, et al. Hormonal Contraceptive Use, Cervical Ectopy, and the Acquisition of Cervical Infections. Sexually Transmitted Diseases, September 2004;31(9):561–567.
- Schiffman M, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007 Sep 8;370(9590):890–907.
- Herfs M, et al. Mucosal junctions: open doors to HPV and HIV infections? Trends Microbiol 2011 Mar;19(3):114–20. Epub 2011 Jan 7.
- Elson DA, et al. Sensitivity of the Cervical Transformation Zone to Estrogen-induced Squamous Carcinogenesis. Cancer Res 2000;60:1267–1275.
- Ng W-K, et al. Transitional Cell Metaplasia of the Uterine Cervix Is Related to Human Papillomavirus. Molecular Analysis in Seven Patients with Cytohistologic Correlation. Cancer (Cancer Cytopathol) 2002;96:250–8.
- Lax S. Histopathology of cervical precursor lesions and cancer. Acta Dermatoven APA 2011;20(3):125–133.
- Boselli F, Vezzani C, Chiossi G. Terapia topica con acido ialuronico doppio trattamento elettrochirurgico della cervice uterina. La Colposcopia in Italia Anno. 18(2): 25–28.
- Markowska J, Markowska A, Madry R. Evaluation of Cicatridina efficacy in healing and re-pairing process of uterine cervix, vagina and vulva – open non-randomized clinical trial. Ginekol Pol 2008;79:494–498.
- Markowska J, Madry R, Markowska A. The Effect of the hyaluronic acid (Cicatridine) on healing and regeneration of the uterine cervix and vagina and vulvar dystrophy therapy. Eur J Gynaec Oncol 2011;32(1):65–68.
- Šula J. Cervicitis – léčba a její možnosti. New EU Magazine of Medicine 2012;(7)1-2:5–9. www.neumm.cz.
- Ekin M, Yaoar L, Savan K, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet 2011 Mar;283(3):539–43.