

Лебедюк Володимир Володимирович

кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології
факультету післядипломної освіти

Дніпровський державний медичний університет, Україна

ПРОФІЛАКТИКА ВПЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ

***Анотація.** Профілактика захворювань, асоційованих з вірусом папіломи людини (ВПЛ), привертають увагу різних фахівців у зв'язку з різким зростанням інфікованості населення даним збудником, значною його контагіозністю та здатністю викликати злоякісну патологію.*

Мета дослідження: визначення ефективності профілактичних заходів при мінімальних змінах епітелію шийки матки, асоційованих ВПЛ, із застосуванням імуномодулюючих препаратів .

Матеріали та методи. Для виконання поставленої мети під наглядом перебували 60 пацієнток, у яких визначено атипові клітини плоского епітелію невизначеної значущості (ASCUS) та плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня тяжкості (LSIL) у поєднанні з ВПЛ. Основна група складалася з 30 пацієнток, у яких застосовували імуномодулюючий препарат аміксин (тілорон) ; до контрольної групи увійшли 30 пацієнток, які перебували під наглядом, без призначення лікування.

Результати та обговорення. Негативний результат ВПЛ-тестування був досягнутий у 18 (60%) пацієнток першої групи та у 10 (33,3%) другої групи ($p < 0,05$). Отже, адекватна імуноterapia сприяє придушенню активності ВПЛ та його елімінації, що знижує частоту рецидивів.

Висновок. Таким чином, основними профілактичними заходами, спрямованими на раннє виявлення та подолання прогресування ВПЛ-асоційованої патології шийки матки, можуть бути: регулярний цитологічний скринінг; визначення ВПЛ; своєчасне призначення імуномодулюючої терапії при початкових змінах епітелію шийки матки, яка спрямована на нормалізацію цитологічної картини та пригнічення вірусної активності.

***Ключові слова:** вірус папіломи людини, дисплазія шийки матки, профілактика, ВПЛ-тестування, тілорон.*

Основний текст статті.

Дисплазії шийки матки є патологією, що часто зустрічається та має великі

потенції переродження в рак шийки матки. За даними ВООЗ, у Європі щороку на рак шийки матки хворіють 65000 жінок та майже 32000 з них помирає. Тому раннє виявлення та запобігання прогресу дисплазії в інвазивний рак шийки матки сьогодні є актуальним завданням [2, 5].

Основною причиною розвитку дисплазії шийки матки є вірус папіломи людини. Довго існуючі в організмі жінки ВПЛ обов'язково призведуть до розвитку раку шийки матки, оскільки вони кодують онкобілки Е6 та Е7, які нейтралізують противірусну та протипухлинну активність, власного інтерферону жінки. В результаті знижується місцевий імунітет і відбувається переродження клітин шийки матки в передракові, а потім і в ракові [9,10].

Інфікування вірусом відбувається непомітно, і не супроводжується характерними симптомами. Дослідження останніх років показали, більшість жінок інфікуються ВПЛ. Вважають інфікованими вже за 2 роки після початку статевого життя близько 82,0% жінок [3,5,6].

Середній час елімінації ВПЛ у жінок становить 8 місяців. Саме тому, враховуючи динамічність папіломавірусної інфекції (ПВІ) у молодих жінок, більшість світових практичних рекомендацій закликають до щадної тактики ведення з переважанням спостереження. Це пов'язано з тим фактом, що регресія плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень низького ступеня спостерігається в 90,0% випадків [4].

Слід також зважати на те, що інфікування старших жінок становить від 3,5 до 18,3%. Доведено, що ПВІ значно підвищує ризик розвитку дисплазії шийки матки у старшому віці. Це насамперед пов'язано з тим, що самостійна регресія плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень низького ступеня у жінок старшого віку спостерігається значно рідше [6].

Саме тому, тактика їх ведення має бути активною, з переважанням лікування, а не спостереження. Значна кількість випадків резистентності до терапії та рецидивів захворювання можна пояснити патогенними властивостями ВПЛ. Вірус модулює місцевий та системний імунітет і цим захищає себе від елімінації ефекторами імунної системи людини [4].

Лікування ПВІ залишається важким завданням, оскільки немає

можливості на сучасному етапі досягти повної елімінації збудника через відсутність специфічних препаратів.

Перебіг ВПЛ-інфекції залежить від стану імунної системи і може бути транзиторним, латентним та персистуючим [2]. Можливе самовиліковування латентних та початкових субклінічних форм ПВІ, для чого важливим є стан вродженого компоненту імунної системи. Головне значення мають клітинні, рецепторні та молекулярні механізми захисту. Найбільш несприятливий перебіг - персистуючий. При цьому ВПЛ «обманює» імунну систему макроорганізму, що дозволяє йому довго персистувати через свої еволюційно набуті особливості - реплікаційний цикл обмежений епітелієм, немає віремії та цитолізу, є локальна імуносупресія за рахунок вірусних білків [8,9]. Тривала персистенція високоонкогенних типів ВПЛ понад два роки є найнебезпечнішим чинником прогресії передраку шийки матки [11,12].

Рання діагностика та лікування початкових проявів дисплазії шийки матки залишаються однією з дискутабельних проблем в акушерсько-гінекологічній практиці. При невеликому ураженні частіше рекомендують залишити жінку під наглядом та періодично виконувати обстеження – тести на ВПЛ, кольпоскопію, цитологію. Дуже важливо при цьому діагностувати та лікувати запальні, дисгормональні та інші захворювання урогенітального тракту.

Очікувальна тактика при ПВІ часто пов'язана з тим, що персистенція свідчить не про передраковий процес як такий, а про багаторазово підвищений ризик виникнення останнього, що посилюється при додаткових факторах ризику у ряду пацієнток [1].

Етіопатогенез мінімальних змін епітелію (атипові зміни неясної причини) пов'язаний із ВПЛ, який на цій стадії захворювання ще знаходиться в клітині в епісомальному стані і не ушкоджує її геном. Отже, саме на цьому етапі розвитку системний та місцевий імунітет відіграватиме провідну роль у прогнозі розвитку хвороби.

Таким чином, у пацієнток з «мінімальним» пошкодженням епітелію шийки матки, наприклад ASCUS, з наявністю цитоплазматичного ефекту ВПЛ (койлоцитоз при цитологічному дослідженні) і позитивному ВПЛ-тесті та його

високому титрі може виявитися актуальним застосування препарату аміксин (тилорон), який має протівірусну, імуномодулюючу дію. Тилорон стимулює утворення в організмі а-в-г-інтерферонів, стовбурові клітини кісткового мозку, залежно від дози посилює антитіло утворення, зменшує ступінь імунодепресії, відновлює співвідношення Т-супресори/Т-хелпери. Механізм антивірусної дії пов'язаний з інгібуванням трансляції вірус-специфічних білків в інфікованих клітинах, унаслідок чого пригнічується репродукція вірусів.

Незважаючи на значні успіхи медицини в галузі вивчення папіломавірусної інфекції, своєчасне виявлення, лікування та профілактика продовжують залишатися надзвичайно складним завданням для практичних лікарів, а пошук нових підходів до терапії ПВІ є актуальним у цей час.

Мета дослідження: визначення ефективності профілактичних заходів при мінімальних змінах епітелію шийки матки, асоційованих ВПЛ, із застосуванням імуномодулюючих препаратів.

Матеріали та методи. Для виконання поставленої мети під наглядом перебували 60 пацієнток, у яких визначено атипові клітини плоского епітелію невизначеної значущості (ASCUS) та плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня тяжкості (LSIL) у поєднанні з ВПЛ. Цитологічне дослідження мазків проводили за допомогою рідинної цитології. Враховуючи рекомендації ВООЗ використовували термінологічну систему Бетесда (The Bethesda System - TBS – норма). ВПЛ визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у лабораторіях, ліцензованих Міністерством охорони здоров'я України за допомогою тест-систем для ампліфікації гомологічних фрагментів дезоксирибонуклеїнової кислоти.

Основна група складалася з 30 пацієнток, у яких застосовували імуномодулюючий препарат аміксин (дозування препарату: у перші 2 доби – по 125 мг, потім – по 125 мг через 48 годин; курсова доза становила 1,25 г) ; до контрольної групи увійшли 30 пацієнток, які перебували під наглядом, без призначення лікування. Оцінка лікування пацієнток з ВПЛ геніталій проводилася через 3, 6 місяців після закінчення проведеної терапії. Оцінка лікування пацієнток з ПВІ геніталій проводилася через 3, 6 місяців після

закінчення проведеної терапії. Критеріями оцінки результатів були відсутність атипово зміненого епітелію шийки матки за даними рідинної цитології, елімінація ВПЛ за результатами ВПЛ-тестування.

Результати та обговорення.

Середній вік обстежених пацієнок становить $27,2 \pm 4,4$ роки. Серед обстежених переважали робітниці офісів, державних установ, банків.

Гінекологічний анамнез у 43 (71,7%) хворих був обтяжений медичними та мимовільними абортами, запальними захворюваннями статевих органів – у 60 (100,0%). 4 (6,6%) жінки звернулися за допомогою з приводу кольпіту вперше, а решта пацієнок 56 (93,3%) неодноразово лікувалися різними методами. У 28 (46,7%) пацієнок встановлено ранній початок статевого життя (з 14-15 років). За результатами бактеріоскопічного дослідження піхвових мазків у всіх пацієнок виявлено III та IV ступінь чистоти піхвової флори, у зв'язку з чим в основній групі перший курс застосування аміксіну (тилорону) поєднувався з протизапальною терапією.

Згідно з результатами ПЛР у всіх 60 (100%) пацієнок визначено ВПЛ високого онкогенного ризику (16, 18, 31, 33, 45 типів).

При оцінці результатів комплексного протизапального лікування в основній групі (п-30) із застосуванням препарату аміксин, слід відзначити досягнення у 14 (46,7%) випадків клінічної та лабораторної ефективності (табл.1). Це підтвердилося негативним результатом рідинної цитології. У контрольній групі (п-30), де протизапальна терапія проводилася стандартно, ефективним лікування виявилось лише у 9 випадках, що становило 30 % (табл.2).

Таблиця 1

Порівняльний аналіз результатів рідинної цитології основної групи після лікування

	Основна група (п = 30)	
	ASCUS =18	LSIL = 11
Час після проведеного лікування		
Через 3 місяці після лікування (негативний результат)	4	2
Через 6 місяців після лікування (негативний результат)	6	2

Таблиця 2

Порівняльний аналіз результатів рідинної цитології контрольної групи після лікування

Час після проведеного лікування	Контрольна група (n = 30)	
	ASCUS =18	LSIL = 11
Через 3 місяці після лікування (негативний результат)	3	0
Через 6 місяців після лікування (негативний результат)	4	2

Негативний результат ВПЛ-тестування був досягнутий у 18 (60%) пацієнок основної групи та у 10 (33,3%) контрольної групи ($p < 0,05$) (табл.3).

Таблиця 3

Порівняльний аналіз ВПЛ тестування

Час після проведеного лікування	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
Через 3 місяці після лікування (негативний результат)	7	3
Через 6 місяців після лікування (негативний результат)	11	7

Отже, адекватна імунотерапія сприяє зниженню активності ВПЛ та його елімінації. Таким чином, основними профілактичними заходами, спрямованими на раннє виявлення та подолання прогресування ВПЛ-асоційованої патології шийки матки, можуть бути: регулярний цитологічний скринінг; кольпоскопічне дослідження; визначення ВПЛ та вірусного навантаження; застосування імунотерапії в комплексному лікуванні при початкових змінах епітелію шийки матки, яка спрямована на нормалізацію цитологічної картини та пригнічення вірусної активності.

Список источников:

1. Вдовиченко Ю. П. Интерферон альфа-2b рекомбинантный – местное применение в схемах лечения патологии шейки матки / Ю. П. Вдовиченко, Е. Н. Гопчук // Здоровье женщины. – 2012. – № 9 (75). – С. 128–130.
2. Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика/ Прилепская В. Н., Роговская С. И., Кондриков Н. И., Сухих Г. Т.// М.-МЕДпресс-информ.- 2007.)

3. Сухих Г. Т. Профилактика рака шейки матки / Сухих Г. Т., Прилепская В. Н. // Руководство для врачей. 3-е изд.- М.: МЕД пресс-информ.- 2012.
4. Сухих Г. Т.. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени / Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская, С. И. Роговская [и др.]. // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.-2009. – № 4. – С. 36–41.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 236 від 02.04.2014.
6. Шпонько О. В. Діагностика, прогноз та лікування дисплазій шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією, у жінок репродуктивного віку : автореф. дис... канд. мед.наук : 14.01.01 / Шпонько О. В. ; Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – Донецьк, 2012. –С. 24)
7. Philip J. Клиническая онкогинекология / Philip J., Creasman W. T. // Пер. с англ. под ред. Е. Г. Новиковой. М.: Рид Элсивер.- 2011.- Т.- 1)
8. Ho G. Natural history of cervicovaginal HPV infections in young women/ Ho G., Bierman R., Beardsley L. et al. // NEJM. 1998.- 338.- 423–428.
9. Pierry D. Intracellular Human Papillomavirus E6, E7 mRNA quantification predicts CIN 2+ in cervical biopsies Better than Papanicolaou Screening for women regardless of age /Pierry D., Weiss G., Lack B. et al. // Arch Pathol Lab Med. 2012.- 136.- 956–960.
10. Russomano F. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections without CIN. Systemic review /Russomano F., Reis A., Camargo M. et al. // San Paulo Mtd J Rev Paul Med. 2000.- 118 (4).- 109–15.- K11.
11. Saslow D. et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer CA Cancer J// Clin.- 2002.- 52.- 342–62.
12. Wheeler C. M. et al. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer // J Infect Dis. 2006.- 194.- 1291–1299.