

УДК 618.2/.5-022:616-006.52-08

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
ТА ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДИВІВ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ
ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ***БОРИС О.М.^{1,2}*¹Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика,²Український державний інститут репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика,

Сьогодні в усьому світі та, зокрема, в Україні надзвичайно важливою, небезпечною та вкрай несприятливою є тенденція до зростання захворюваності на рак шийки матки (РШМ): кожного року в нашій країні помирає до 2,5 тисяч хворих, з них 700 – жінки репродуктивного віку, щодоби в Україні помирає 6 жінок (Національний канцер-реєстр України, 2010-11 рр.). В усьому світі намітилася тенденція до зростання РШМ серед жінок репродуктивного віку. З 1997 по 2001 роки зростання смертності від РШМ серед жінок 20-24 років склало 70 %, серед жінок 30-34 років – майже 30 %. За даними ВООЗ, тривалість стадії передраку у вигляді епітеліальних дисплазій коливається в широких межах: 3-8 років до переходу в *carcinoma in situ*; 10-15 років – до розвитку мікроінвазивного раку [14,20,22,31]. В економічно розвинених країнах відмічається тенденція до «помолодшання» рака шийки матки: захворюваність у жінок репродуктивного віку за останні 10-15 років збільшилась в 2 рази. Щорічно діагностується біля 470 тисяч нових випадків РШМ, що складає 14,2 % від кількості всіх злоякісних новоутворень у жінок [14,20,27,29].

В структурі гінекологічної захворюваності серед патологічних змін шийки матки диспластичні зміни епітелію шийки матки складають 17-20%. Диспластичні зміни слизової оболонки шийки матки частіше є наслідком впливу інфекційних асоціантів, в тому числі вірусу папіломи людини (ВПЛ). На тлі дисплазії виникає рак шийки матки (в 30% випадків), який займає третє місце (16,2%) серед злоякісних пухлин репродуктивної системи у жінок після раку молочної залози (51,5%) і раку ендометрію (17,6%) [4,5,17,19,26,28,29,31,35].

Профілактикою РШМ є своєчасне виявлення і лікування передракових захворювань, до яких відносять дисплазію шийки матки - цервікальну інтраепітеліальну неоплазію, CIN, чи плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження шийки матки. Для диспластичних процесів епітелію слизової оболонки шийки матки характерним є порушення нормального диференціювання і нормальної стратифікації через гіперплазію базальних і парабазальних клітин, порушення подальшої диференціації гіперплазованих базальних і парабазальних клітин, зростання ядерно-цито-

плазматичного відношення, поліморфізму ядер, поява мітозів у середніх прошарках епітелію, анеуплоїдія. Отже, при дисплазії відбувається перебудова епітеліального шару у цілому, порушується тканинна диференціація, з'являються молоді недиференційовані клітинні елементи з ознаками атипії [3,6-8,16,18,19,23,25].

Основні чинники ризику розвитку дисплазії шийки матки:

1. Ранній початок статевого життя (14-17 років). В цей період життя епітелій шийки матки ще не дозрів і легко піддається фізичному, хімічному та інфекційному впливам.
2. Часта зміна статевих партнерів. Зростає ризик інфікування, особливо вірусами папіломи та імунодефіциту людини.
3. Аборти і пологи в молодому віці. Відбувається травматизація шийки матки. Високий ризик виникнення хронічних запальних процесів.
4. Захворювання, які передаються статевим шляхом (папіломавірус, трихомоніаз, хламідіоз, уреоплазмоз, гонорея та ін.).
5. Тютюнопаління.
6. Недотримання правил особистої гігієни [1-3,6,9,16,19,24-26].

Вченими та клініцистами доведена динамічність змін диспластичного епітелію, серед яких лише у 6 % спостерігається зворотня регресія, а в решті відсотків частина процесів деякий час характеризується статичністю, у близько 30 % дисплазія прогресує і в 40 % переходить в преінвазивний РШМ (Бохман Я.В., 2002; Сельков С.А. та ін., 2005; Vollen L., 1997). Враховуючи, що розвиток раку не є блискавичним процесом, лікар має достатньо часу для діагностики та лікування початкових форм ураження цервікального епітелію [7-9,13,25,31].

За останні 10 років спостерігається тенденція росту числа дисплазій шийки матки у молодих жінок у віці до 30 років, збільшилась кількість хворих початковими формами РШМ у віці 33-43 років, і зросла смертність від РШМ у віковому інтервалі 25-49 років. Той факт, що в 15-28 % жінок з наявністю ДНК ВПЛ протягом 2 років розвивається цервікальна дисплазія, а у ВПЛ-інтактних – тільки в 1-3 % випадків, дозволяє віднести усіх клінічно здорових жінок, інфікованих ВПЛ, до групи онкоризику [3,6,11,19,28,31,35].

ВПЛ (human papillomaviruses) представляють групу ДНК-вмісних вірусів, що характеризуються тропізмом до епітелію. Інфікування відбувається статевим та контактно-побутовим шляхом. На кожний мільйон жінок, що заражені будь-якою ВПЛ – інфекцією у 100000 виникає цервікальна цитологічна патологія; у 8000 виникає ураження CIN III (Carcinoma in situ); у 1600 виникає інвазивний рак шийки матки [13,20,24,28,35].

Відомо більш 120 типів ВПЛ, біля 40 з них можуть інфікувати генітальний тракт, приблизно 15 типів є онкогенними. Найбільш канцерогенними штамми ВПЛ є 16 та 18 типи, які викликають 71,5 % випадків РШМ в Європі. Інші висококанцерогенні штами (в порядку зустрічаємості): 33, 31, 45, 56, 35 та 52. Штами з низькими канцерогенними властивостями (6, 11, 42, 43, 44 та ін.) викликають доброякісні захворювання генітального тракту, такі як генітальні кондиломи (ВПЛ 6 та 11 типів), та зазвичай не призводять до РШМ. Мішенню для впливу онкогенних типів ВПЛ є зона трансформації шийки матки, де і розвиваються передракові зміни. Роками персистуючи в клітинах епітелію шийки матки, ВПЛ призводить до мутацій, які в свою чергу, є основою для розвитку дисплазії епітелію та його ракового переродження. Попадання інфекції в епітелій відбувається внаслідок мікропошкоджень. ВПЛ є облігатним внутрішньоклітинним паразитом, який зазвичай присутній в епісомальній формі (знаходиться в цитоплазмі клітини). Однак, для репродукції він може мігрувати в ядро. Включення вірусної ДНК в ядро клітини хазяїна називається інтеграцією: тільки інтегровані форми ВПЛ здатні викликати злаякісну трансформацію, тому що ВПЛ-ДНК бере під контроль генетичний матеріал клітини хазяїна для продукції ВПЛ-кодованих протеїнів. Неінтегрована інфекція продукує непошкоджені вірусні частки і дуже контагіозна. На цій стадії ВПЛ присутній у вигляді епісомальної форми і легко може передаватися партнеру при статевому контакті, а також може розповсюджуватись на інші слизові оболонки і, можливо, на інші органи [4,5,15,20,24,27,33,35].

ВПЛ має свої біологічні та епідеміологічні особливості, які принципово відрізняють його від інших вірусів, а саме:

1. Насамперед ВПЛ – це місцева інфекція, яка пошкоджує епітеліальні клітини і не проникає в базальні, тому при попаданні ВПЛ в організм немає стадії віремії, і внаслідок цього немає характерних для віремії проявів (підвищення температури тіла, нездужання та ін.).
2. ВПЛ здатний уникати імунної системи хазяїна, тому у відповідь на його попадання розвивається тільки слабка місцева імунна відповідь; антитіла в крові не утворюються.

ВПЛ не знищує кератиноцити, тому не викликає місцевого запалення, а значить не виробляються прозапальні цитокіни, внаслідок чого немає стимуляції для утворення антитіл [4-6,13,20,24].

Перенесена ВПЛ-інфекція практично не викликає формування стійкої специфічної імунної відповіді та імунної пам'яті, тому можливі багаторазові повторні зараження. В результаті проведення епідеміологічних і молекулярно-біологічних досліджень встановлено, що самим важливим фактором канцерогенеза шийки матки є інфікування жінок вірусом папіломи людини (ВПЛ). Різні типи ВПЛ були виявлені в 99,7 % біоптатів, взятих у хворих РШМ по всьому світу, як при плоскоепітеліальних карциномах, так і при аденокарциномах Вірус папіломи людини (ВПЛ) належить до ДНК-вмісних вірусів сімейства papovaviridae і має тропність до багат шарового плоского епітелію. ВПЛ поділяються на віруси високого онкологічного ризику (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 типи) і низького онкологічного ризику (6, 11, 42, 43, 44 типи). Найбільш досконало вивченими є віруси високого онкогенного ризику - ВПЛ 16 і 18 типу. Останні часто виявляються у хворих як на CIN, так і на РШМ завдяки застосуванню методів молекулярної генетики - полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та ін. [4-6,13,20,24].

За даними літератури, 13-38 % молодих здорових жінок є носіями ВПЛ. За даними, ВПЛ 16 і 18 типу виявлені у 27,6 % здорових жінок, у 44-87 % хворих на дисплазії епітелію (I-III ступеня), але найчастіше у хворих на преінвазивний та інвазивний РШМ, відповідно у 93,2 і 96,7 %. ВПЛ 16 типу виявляють також у кондиломах шийки матки. Спостерігають поєднання гострокінцевих і плоских кондилом, у патогенезі яких має значення ВПЛ інфекція, з дисплазіями епітелію шийки матки у 17,1-52,4% молодих жінок. Показано, що у носіїв ВПЛ ризик розвитку ЦІН підвищується порівняно з таким у жінок без ВПЛ-інфекції. При вірусному інфікуванні патологічні процеси шийки матки виникають у більш молодому віці: на фоні ендочервікозу з ВПЛ-інфекцією тяжка дисплазія епітелію розвивається у середньому у 35 років, початковий інвазивний рак - у 38 років, плоскоклітинний рак - у 40,7 років [4,20,33].

З ВПЛ високого онкогенного ризику пов'язані зміни епітелію шийки матки і характерні кольпоскопічні картини, а саме атипова зона трансформації - 44,8 %, мозаїка - 17,2 %, ацетобілий епітелій - 31 %, пунктуація - 20,7 %. Подібні зміни спостерігаються і у хворих на початковий РШМ: у 94,6 % хворих при кольпоскопічному обстеженні виявлена атипія епітелію у цервікальному каналі, у 40,7 % - поля атипового епітелію, 28,0 % - папілярна зона атипового епітелію, 23,7 % - зона трансформації атипового епітелію, 31,0 % - проліферуюча лейкопла-

кія, 18,0 % - конділоми плоскі та гострі, 13,3 % - зона атиполової васкуляризації, 8,7 % - поліпи цервікального каналу з атиполовими епітеліальними змінами, 7,3 % - субепітеліальний ендометріоз шийки матки, 4,0 % - бульозний набряк епітелію [3,4,8,15,].

На основі зіставлення клінічних, морфологічних і вірусологічних досліджень запропонована наступна етапність розвитку патології шийки матки у жінок, інфікованих ВПЛ: інфікування ВПЛ; персистенція вірусу; клітинна дисрегуляція; тяжка CIN; інвазивний РШМ [3,4,8,15,].

Точний діагноз ВПЛ-інфекції ґрунтується на виявленні ДНК вірусу або його капсидних білків. Не тільки наявність інфекції, але і її характер (транзиторна чи персистуюча), а також кількість вірусів у клінічній пробі (при інфікуванні онкогенними вірусами - 111 на 1 клітину та неонкогенними вірусами - біля 4 на 1 клітину) мають значення для проявів ВПЛ-ураження. При неонкогенних типах вірусу настає самовилікування, а при високоонкогенних інфекція має персистуючий характер. Такі фактори, як низький рівень фолатів, антиоксидантів, бета-каротину, вітамінів С і Є, гіпоксія тканин можуть переводити латентну ВПЛ інфекцію у субклінічні форми ураження і сприяти розвитку CIN. Тривала персистенція ВПЛ є показником можливих рецидивів патологічних процесів шийки матки. Персистенцію інфекції можуть індукувати фактори імунітету - макрофаги, інтерферони, інтерлейкіни. На варіації перебігу ВПЛ інфекції у хворих з диспластичними і пухлинними процесами можуть впливати також фактори спадковості і стан імунітету. Загалом, більшість дослідників переконливо вказує, що персистенція ВПЛ індукує цервікальний канцерогенез [4-6, 13,20,24].

Мета лікування патології шийки матки - ліквідація патологічного процесу шийки матки і тих змін в організмі, які сприяли його виникненню.

Принципами лікування є: забезпечення безрецидивного виліковування; використання органозберігаючих методів лікування у жінок репродуктивного віку.

У хворих з дисплазією метод лікування вибирають з урахуванням даних комплексного клініко-ендоскопічного, цитологічного, бактеріоскопічного, бактеріологічного та молекулярно-біологічного (ПЛР) досліджень вмісту цервікального каналу і морфологічного дослідження матеріалу цілеспрямованої біопсії в співставленні з показниками гормонального фону [1,3,19,37].

Для профілактики прогресування ВПЛ необхідно забезпечити умови для утворення в організмі людини специфічних довготривало циркулюючих антитіл проти ВПЛ, що можливо тільки у випадку вакцинації.

Первинна профілактика РШМ заключається в проведенні міроприємств у відношенні

осіб, що не мають ознак захворювання, з метою попередження його розвитку в подальшому. Класичним прикладом первинної профілактики РШМ є вакцинація дівчаток – підлітків до початку статевого життя.

Вторинна профілактика РШМ заключається в ранньому виявленні і лікуванні жінок, що мають передракові зміни на шийці матки з метою попередження в подальшому розвитку інвазивного раку.

Третинна профілактика РШМ представляє комплексне чи комбіноване лікування, що включає оперативне втручання в поєднанні з променевою і хіміотерапією.

Для профілактики РШМ розроблені і використовуються дві вакцини проти ВПЛ: двовалентна вакцина Cervarix (GSK) проти ВПЛ 16 і 18 типів, що містить ад'ювант ASO4; і тетравалентна вакцина Gardasil (MSD) проти ВПЛ 16, 18, 6 та 11 типів. Обидві вакцини є рекомбінантними, тобто отриманими генно-інженерним способом, вони не містять ДНК вірусу і тому не можуть викликати розвиток інфекційного процесу [4,24].

Комбінування вакцинації проти ВПЛ з організованим скринінгом та противірусною терапією може зменшити захворюваність РШМ краще, ніж один лише скринінг, а також зменшити загальну кількість цитологічних обстежень [2,4,10,12].

Інкубаційний період при інфікуванні статевої сфери коливається від 3 до 8 місяців, що визначається активністю противірусного імунітету. У більшості випадків ВПЛ-інфекція є короткочасною і самостійно розрішується за 12–24 місяців (якщо не відбувається повторного інфікування). Ураження можуть бути екзофітними у вигляді папілом, бородавок, а також в інвертованому вигляді - ендоефітні ураження [4,13,21].

Виділено обов'язкові цитологічні ознаки, пов'язані з інфікуванням ВПЛ: койлоцитоз; дискеріоз; дискератоз; гіперкератоз; двоядерність; багатоядерність (рис.1-6).



Рис.1. Цитограма. Двоядерний койлоцит з дискеріозом та вираженою перинуклеарною зоною. Фарбування за Папенгеймом, x1000.

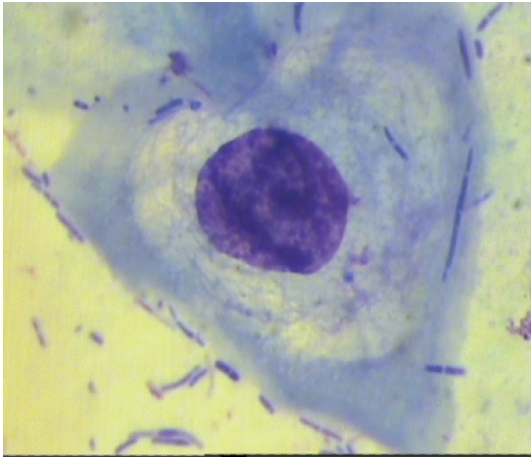


Рис.2. Цитограма. Одноядерний койлоцит зі слабим дискаріозом та помірно вираженою перинуклеарною зоною. Фарбування за Папенгеймом, x1000.

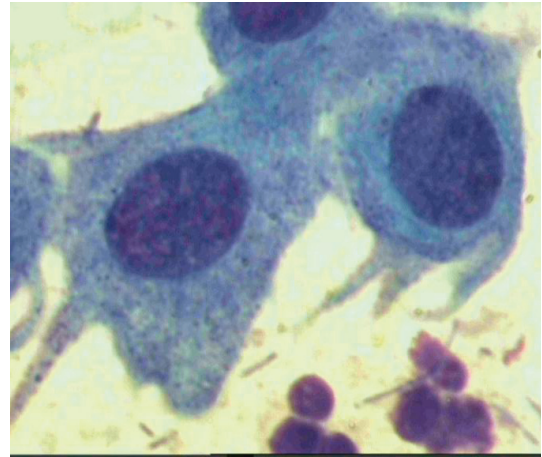


Рис.5. Цитограма. Метаплазовані клітини з нормоморфними ядрами без поліморфізму. Фарбування за Папенгеймом, x600.

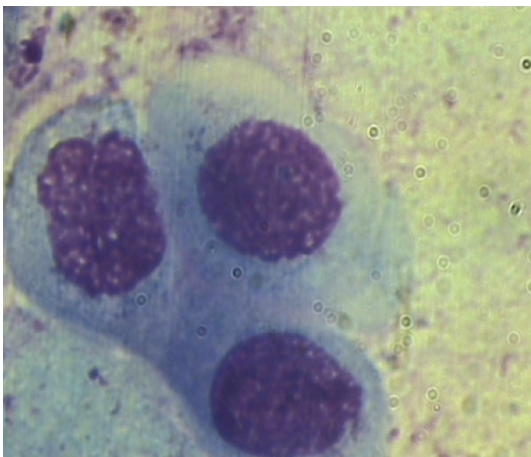


Рис.3. Цитограма. ЦІН-2, диспластичний епітелій, помірно виражений дискаріоз. Фарбування за Папенгеймом, x600.

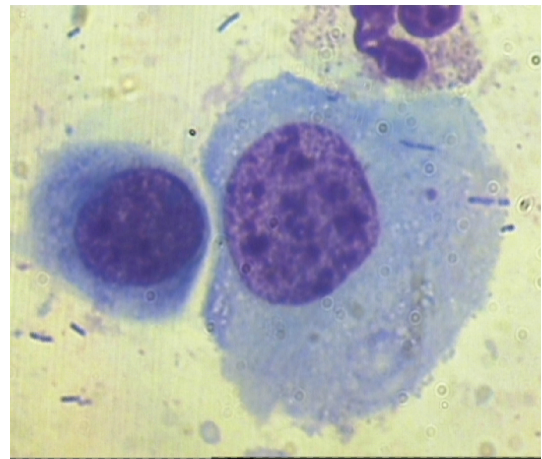


Рис.6. Цитограма. ЦІН-1, диспластичний епітелій, слабо виражений дискаріоз. Фарбування за Папенгеймом, x600.

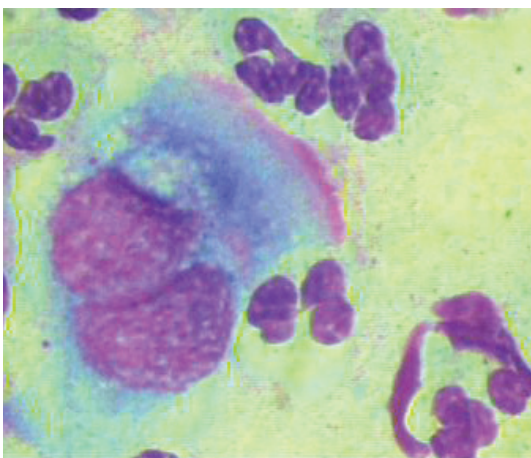


Рис.4. Цитограма. Двоядерна клітина. Фарбування за Папенгеймом, x1000.

Виявляють наступні форми ВПЛ:

- Доклінічна:
 - це слабка гіпертрофія циліндричного та плоского епітелію шийки матки; цитологічно – двоядерність, анізокаріоз.
- Клінічні:
 - гострокінцеві кондиломи;
 - плоскі кондиломи.
- Субклінічні:
 - лейкоплакія – проліферуюча лейкоплакія;
 - поля дисплазії (мозаїка) – поля атипічного епітелію (рис.8);
 - папілярна зона дисплазії (пунктуація) – папілярна зона атипічного епітелію;
 - передпухлинна зона трансформації – атипічна зона трансформації [3-6, 13, 20, 24].

Як і будь-яке інше вірусне захворювання, прояви папіломатозу безпосередньо пов'язані зі станом імунної системи організму хворого. Чим вищий імунний статус людини, тим довше буде тривати інкубаційний період і тим незначнішими будуть прояви захворювання.

До класичних методів діагностики ВПЛ відносяться:

- цитологічний метод: має відносно низьку чутливість - 50-80 %;
- гістологічне дослідження біоптатів;
- кольпоскопія (з метою оцінки розмірів і локалізації патологічного процесу, для виключення інвазивного раку);
- визначення антитіл до вірусу папіломи людини;
- молекулярно-генетичні методи: ДНК-діагностика (для виявлення геному ВПЛ і типування онкогенних і неонкогенних збудників).

ПЛР є суттєво більш чутливим методом виявлення ВПЛ, ніж цитологічне і гістологічне дослідження. Якщо прийняти ПЛР за «золотий стандарт», то чутливість цитологічного і гістологічного досліджень становить 63 і 70 % відповідно. Морфологічне дослідження – це неспецифічний метод визначення ВПЛ-інфекції, який повинен бути доповнений проведенням ПЛР, дозволяючим визначити наявність онкогенних ВПЛ, а також латентної інфекції. Позитивний результат при лабораторному дослідженні на ДНК ВПЛ не дозволяє в більшості випадків прогнозувати розвиток цервікального раку. Однак він має велике прогностичне значення, особливо якщо на фоні ВПЛ-інфекції вже є картина дисплазії епітелію шийки матки [4-6, 13, 15, 20, 24].

По суті, лікування генітальних ВПЛ-уражень спрямоване на руйнування папіломатозних вогнищ різними методами - фізичними (хірургічне чи електрохірургічне висічення, кріотерапія, лазеротерапія), хімічними (вплив спеціальними хімічними речовинами), цитотоксичними (подофілін, подофілотоксин, 5-фторурацил, колломак для шкіряних папілом тощо), а також імунологічними, направленними на стимуляцію протівірусної імунної відповіді [4, 13, 15, 20, 24].

Хворим з рецидивуючим перебігом захворювання доцільно проводити загальне лікування, що включає застосування препаратів, які впливають на клітинний імунітет (під контролем імунограми), і препарати інтерферону чи його індукторів. Показано, що високий рівень інтерферону в крові хворих, інфікованих ВПЛ, обмежує мітотичну (проліферативну) активність клітин і перешкоджає інтеграції вірусу в геном епітелію шийки матки [10, 12, 24].

Враховуючи високу захворюваність жінок на ВПЛ, високу смертність від РШМ та значні економічні збитки, постійно проводиться пошук нових високоефективних препаратів для лікування цього захворювання. Сучасний підхід до терапії ВПЛ включає використання препаратів, що корегують метаболізм естрогенів, насамперед, - Епіголіну (Biohealth int. GmbH Germany, ТОВ універсальне агентство «ПРО-

ФАРМА»), антиестрогенний і протипухлинний комбінований препарат природного походження, до складу якого входять індол-3-карбінол – 200 мг та епігаллокатехін-3-галлат – 45 мг. Епігалін здійснює комплексний вплив на організм людини, що проявляється у гальмуванні патологічних гіперпластичних процесів в гормон-залежних органах і тканинах жіночої (молочні залози, ендо- і міометрій та шийка матки, яєчники), а також чоловічої (передміхурова залоза) репродуктивних систем, пригнічує патологічний ріст і мітоз клітин в органах і тканинах жіночої репродуктивної системи, зменшує розвиток папіломатозу та дисплазії шийки матки, викликаних ВПЛ. Епігалін володіє вираженою антиестрогенною активністю, нормалізує метаболізм естрадіолу та інгібує синтез 16-гідроксіестрогена, який має канцерогенні властивості. Також Епігалін знижує кількість естрогенових рецепторів в тканинах-мішенях, за рахунок чого відбувається позитивний вплив при функціональних розладах, обумовлених гіперестрогенемією [4, 24, 30, 32, 34, 36].

Епігалін ефективний при пухлинах епітеліального походження жіночої репродуктивної системи, робить позитивний вплив на гіперпластичні процеси в органах жіночої репродуктивної системи, пригнічує розвиток естроген-залежних пухлин жіночої репродуктивної системи, індукує виборчий апоптоз пухлинних клітин, а також нейтралізує дію ростових факторів.

Епігалін є ефективним засобом щодо захворювань, асоційованих з вірусом папіломи людини, блокує синтез онкобілка Е7 в епітеліальних клітинах, інфікованих вірусом папіломи людини, і, таким чином, гальмує процеси малігнізації завдяки своїм складовим, а саме:

- Індол-3-карбінол є біологічно активною речовиною екстракту сімейства хрестоцвітних, блокує гормон-залежні та гормон-незалежні механізми, що активують патологічний клітинний ріст в тканинах молочної залози, матки й передміхурової залози. За рахунок посилення активності ферментів системи цитохрому Р-450, нормалізує баланс естрогенів, пригнічує утворення проканцерогенного 16-гідроксіестрогена та сприяє зсуву співвідношення метаболітів жіночих статевих гормонів – естрогенів на користь утворення 2-гідроксіестрогена; попереджає проліферацію клітин в естрогенчутливих тканин; індукує процеси апоптозу в патологічно змінених клітинах; нейтралізує дію ростових факторів, які стимулюють розвиток пухлин у гормон-залежних органах репродуктивної системи; володіє потужним протівірусним ефектом відносно ВПЛ, оскільки блокує синтез проонкогенного білку Е7 в епітеліальних клітинах, інфікованих цим вірусом, викликає

вибіркову загибель клітин (апоптоз), заражених ВПЛ, в тому числі й клітин, що вже зазнали вірогенної пухлинної трансформації.

- Епігаллокатехін-3-галлат є біологічно активною речовиною екстракту зеленого чаю, активує фагоцитоз, стимулює завершеність фагоцитозу, збільшує число фагоцитуючих клітин, має виражену ангіостатичну дію (пригнічує патологічний ріст нових судин), сприяє зменшенню росту новоутворень; пригнічує інвазивну активність клітин ендометрію; пригнічує активність ЦОГ-2 і простагландинів. Характеризується здатністю гальмувати ріст судин в міоматозних вузлах, перешкоджає проникненню клітин ендометрію в м'язовий шар матки, тобто є ефективним засобом у боротьбі з аденоміозом. Епігалін може бути рекомендований лікарем при лейоміомі матки, мастопатії, гіперплазії ендометрію, ендометріозі, гіперплазії передміхурової залози; при захворюваннях, асоційованих вірусом папіломи людини (дисплазія шийки матки, аногенітальні кондиломи).

Спосіб застосування Епігаліну: по 1-2 капсули на добу під час їжі. Тривалість застосування та необхідність повторного курсу визначає лікар індивідуально. Зазвичай, тривалість застосу-

вання становить 3-6 місяців. Протипоказами є індивідуальна несприйнятливність, вагітність та період лактації, не рекомендовано вживати особам, які вживають продукти, що знижують кислотність шлункового соку [4,24,30,32,34,36].

Метою нашого дослідження було визначити ефективність застосування Епігаліну у комплексному лікуванні жінок з дисплазією епітелію шийки матки, асоційованою з ВПЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 65 жінок, які знаходились під спостереженням в Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини.

Критерії включення в дослідження: відсутність вагітності, наявність інфікування ВПЛ, наявність дисплазії епітелію шийки матки, вік від 18 до 45 років, відсутність важкої соматичної патології.

Перед включенням у дослідження жінки обстежені на наявність інших ІПСШ: цитомегаловірусу, герпесвірусу I і II типів, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum, Trichomonas vaginalis, Candida albicans, Gardnerella vaginalis, Ureaplasma, Mycoplasma (таб.1). При виявленні будь-якої з даних інфекцій жінки пройшли відповідне етіотропне лікування.

Таблиця 1

Найчастіші комбінації ВПЛ-інфекції

ІПСШ	Кількість жінок	Відсоток
Цитомегаловірус	18	28%
Вірус простого герпесу I типу	28	43%
Вірус простого герпесу II типу	44	68%
Chlamydia trachomatis	12	18,5%
Neisseria gonorrhoeae	1	1,5%
Treponema pallidum	1	1,5%
Trichomonas vaginalis	5	8%
Candida albicans	45	69%
Gardnerella vaginalis	39	60%
Ureaplasma	48	74%
Mycoplasma	34	52%

Основним критерієм у постановці діагнозу папіломавірусної інфекції були позитивні результати ПЛР, навіть при відсутності клінічних проявів папіломавірусної інфекції. При наявності кондилом матеріал забирався з них, а при їх відсутності забір матеріалу для дослідження проводили з вульви, стінок піхви, ендо- та екзоцервіксу за допомогою одноразових урогенітальних щіточок. Дисплазія епітелію шийки матки різного ступеню важкості була виявлена кольпоскопічно та підтверджена цитологічним методом.

Середній вік пацієток склав 31,5±3,95 років.

Всі жінки, які брали участь в дослідженні, були розділені на дві рівноцінні групи методом випадкової вибірки. В результаті було створено 2 групи - група спостереження (35 жінок) та група контролю (30 пацієток).

Всім пацієткам групи спостереження була призначена комплексна противірусна терапія, яка включала Епігалін (Biohealth int. GmbH Germany, ТОВ універсальне агентство «ПРО-ФАРМА»), антиестрогенний і протипухлинний комбінований препарат природного походжен-

ня, до складу якого входять індол-3-карбінол – 200 мг та епігаллокатехін-3-галлат – 45 мг, по 1 капсули двічі на добу під час їжі на протязі 6 місяців.

Пацієнткам з групи контролю призначалась етіотропна (протівірусна) терапія без застосування Епігаліну. Ефективність лікування оцінювалась після завершення курсу лікування, через 6 та 12 місяців. Критерієм успішного вилікування була відсутність ВПЛ у клітинах генітального тракту методом ПЛР, а також відсутність рецидивів дисплазії шийки матки.

До показників ефективності лікування входив контроль за переносимістю призначеної терапії, тобто відсоток токсико-алергічних реакцій на основі об'єктивних та суб'єктивних ознак. Після елімінації збудника всім жінкам проводилась терапія дисплазії фізичними методами

(кріодеструкція, діатермоексцизія, лазерна деструкція тощо).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Основна кількість хворих - 73,8% (48 пацієнок) були віком від 20 до 35 років. Серед обстежуваних жінок лише 22±2,73 (33,8±5,87%) мали стабільного статевого партнера, а 66,2±5,87% (43±5,33 пацієнтки) - від 2 до 7 статевих партнерів в анамнезі.

Найпоширенішою супутньою патологією були генітальний герпес, хламідіоз, бактеріальний вагіноз, уреа-, мікоплазмоз, кандидоз (таб.1).

Дисплазія епітелію шийки матки легкого ступеню (цитологічно) була виявлена у 20±2,48 жінок (30,7±5,72%), середнього ступеню - у 38±4,71 пацієнок (58,5±6,11%), важкого ступеню - у 7±0,87 хворих (10,8±3,85%) (рис.7).



Рис.7. Частота виявлення різних форм дисплазії епітелію шийки матки у даному дослідженні.

Кольпоскопічний, цитологічний та лабораторний контроль лікування у обстежуваних жінок основної групи та контрольної групи були про-

ведені через 6 та через 12 місяців після початку призначеного лікування (таб.2).

Таблиця 2

Цитоморфологічні та кольпоскопічні регресивні ознаки патології епітелію шийки матки у жінок основної групи

Цитоморфологічні ознаки	Кольпоскопічні ознаки
зменшення ступеня дискаріозу	зменшення або зникнення ділянки ураження
зникнення койлоцитозу	зглаження рівня розповсюдження полів та папілярної зони дисплазії
зникнення двядерності	виникнення мономорфності малюнка
зменшення або зникнення кількості дискератоцитів	поява монохромності кольору

На початку призначеного лікування визначалась клінічно високо значима вірусна навантаження (>5 Lg ВПЛ/105 клітин). При проведенні ПЦР діагностики ВПЛ груп А9, А7, А5/А6 в динаміці відмічено зниження клінічно значимої вірусної навантаження. Нами визначено, що в основній групі в більшості випадків у жінок, яким було проведено лікування з використанням препарату Епігалін, через 6 та 12 місяців після початку лікування при

цитологічному обстеженні, кольпоскопії та ПЛР виявлені регресивні зміни передпухлинних процесів епітелію шийки матки, у меншій кількості хворих спостерігалась статика процесу, прогресування дисплазії не було відмічено. При цитологічному дослідженні відмічено перехід ЦІН 3 до ЦІН 2 та ЦІН 2 до ЦІН 1, з появою фонових процесів епітелію шийки матки (рис.8).

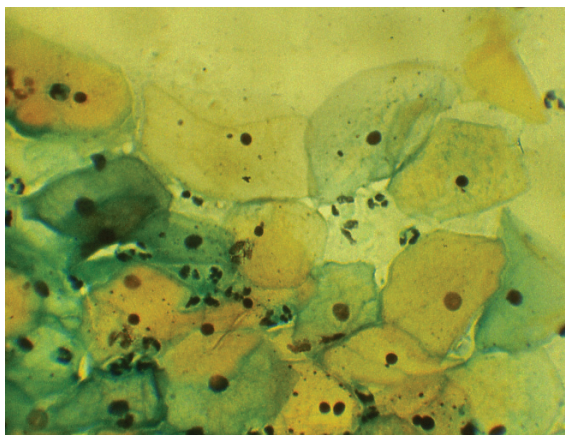


Рис.8. Цитограма. Еозинофільний та базофільний плоский епітелій з нормоморфними ядрами після лікування. Фарбування за Папаніколау, x600.

При кольпоскопічному обстеженні в динаміці відмічалось зменшення зони ураження епітелію шийки матки та згладженість малюнку (рис. 9,10).



Рис.9. Кольпоскопія. Виражені поля та папілярна зона дисплазії епітелію шийки матки до лікування, x12.



Рис.10. Кольпоскопія. Епітелій шийки матки через 6 місяців після лікування. Поля та папілярна зона дисплазії епітелію шийки матки відсутні, x12.

В основній групі у всіх 35 пацієток комплексне застосування протівірусної терапії та Епігаліну не викликало побічних реакцій.

Клінічний ефект - зникнення ВПЛ був досягнутий у $33 \pm 5,58$ ($94 \pm 4,01\%$) хворих основної групи. Тільки 2 жінки потребували повторного курсу терапії. Варто зазначити, що ці пацієтки входили в групу жінок з встановленою тяжкою дисплазією епітелію шийки матки.

При повторному огляді через 6 та 12 місяців у всіх жінок групи спостереження не виявлено ознак повторного інфікування чи реактивації вірусної інфекції та жодних ознак дисплазії епітелію шийки матки.

В контрольній групі клінічний ефект був досягнутий у $18 \pm 3,29$ жінок ($60 \pm 8,94\%$), причому більшість цих жінок - з легким ступенем дисплазії. Решті жінок проводились повторні курси лікування до досягнення позитивного результату (рис.11).

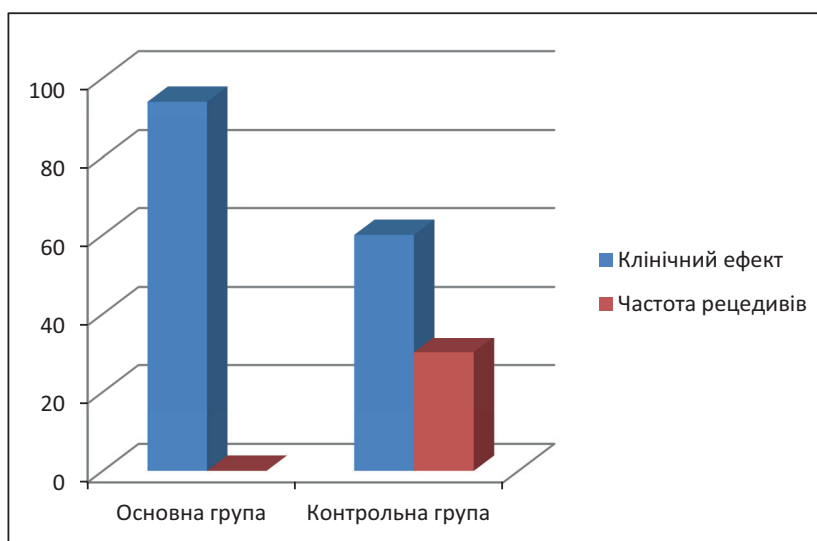


Рис.11. Порівняння клінічного ефекту застосованої терапії і її впливу на прогноз захворювання.

Повторне визначення ВПЛ спостерігалось у $10 \pm 1,83$ пацієток ($30 \pm 8,37\%$) через 6 місяців та у $18 \pm 3,29$ жінок ($60 \pm 8,94\%$) через 12 місяців після елімінації збудника. При цьому у $6 \pm 1,1$ жінок через 6 місяців та у $16 \pm 2,92$ жінок через 12 місяців виявлялись повторні випадки диспластичних змін епітелію шийки матки.

Під час заключного візиту жінками була оцінена комплаєнтність (задоволеність) проведе-

ною терапією в основній групі та групі контролю з точки зору лікаря та пацієнта. Критеріями оцінки по п'ятибальній шкалі (вищий бал: оцінка «відмінно» - 100%) були визначені ефективність та зручність використання призначеного лікування. Найбільш високо (98%) була оцінена добра переносимість препарату Епігалін та зручність використання (97%) в порівнянні з групою контролю (84% та 63% відповідно) (рис. 12).

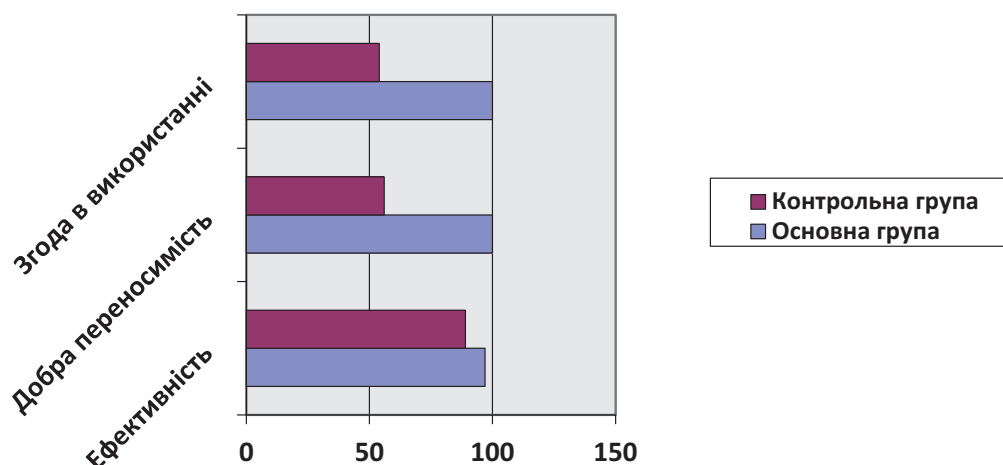


Рис. 12. Порівняльна характеристика застосування досліджуваних препаратів.

ВИСНОВКИ

Отримані результати показали високу ефективність застосування препарату Епігалін в лікуванні передракових захворювань шийки матки на фоні вірусу папіломи людини у жінок репродуктивного віку. Зручність використання, безпечність та добра переносимість даного препарату забезпечують високу комплаєнтність хворими рекомендованим режимом терапії. Визначено, що в основній групі в більшості випадків у жінок, яким було проведено лікування з використанням препарату Епігалін вже через 6 місяці після початку лікування при цитологічному обстеженні, кольпоскопії та ПЛР виявлені регресивні зміни передпухлинних процесів епітелію шийки матки, у меншій кількості хворих спостерігалась статика процесу, прогресування дисплазії не було відмічено.

Результати даних клінічних досліджень дозволяють рекомендувати комплексний препарат природнього походження Епігалін з антиестрогенною, антипроліферативною та протипухлинною дією в лікуванні передракових захворювань шийки матки на фоні вірусу папіломи людини, особливо – поєднаними з дисгормональними захворюваннями на тлі гіперестрогенії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Адаскевич В.П.* Інфекции, передающиеся половым путем. – Нижний Новгород: Медицинская книга, 2004. – 424 с.
2. *Айзятулов Р.Ф.* Заболевания, передающиеся половым путем. – Донецьк: Донеччина, 2000. – 384 с.
3. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии // Под ред. Е.В. Коханевич. - М.: «Триада-Х», 2006. - 480 с.
4. *Аполихина И.А.* Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. М., 2002. – С. 54-62.
5. *Башмакова М.А.* Папилломавирусная инфекция / М.А. Башмакова, А.М. Савичева. – М.: Мед. Книга, 2002. – 32 с.
6. *Бибнева Т.Н., Прилепская В.Н.* Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки // Гинекология. – 2001. – Т.3, №3. – С. 77-81.
7. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. - СПб.: «ООО Издательство Фолиант». 2002. - 542 с.
8. *Бохман Я.В., Рыбин Е.П.* Полинеоплазии органов репродуктивной системы. - СПб.: Нева-Люкс. -2001. - 240 с.

9. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. Минск: «Высшая школа», 2002. - 416 с.
10. Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф. Роль противірусної терапії в комплексному лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня // Здоровье женщины. – 2009. - №7 (43) – С. 125-128.
11. Гилязутдинова Э.Ш., Михайлова М.К. Онкогинекология. М.: «Медпресс-информ», 2002. - 283 с.
12. Карташов С.М., Белодед О.А. Анализ эффективности действия иммуномодуляторов, используемых в лечении папилломавирусной инфекции // Здоровье женщины. – 2009. - №7(43) – С. 161-164.
13. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В.И. Киселев. – М.: Комп. График Групп, 2004. – С. 9-47.
14. Клінічні рекомендації Центру з контролю за захворюваністю і профілактики Сполучених Штатів Америки (CDC) щодо ведення пацієнтів, інфікованих вірусом папіломи людини, 2006. // «Здоровье Украины», 2007. - С. 56-57.
15. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия. Атлас. К.: Вища школа. - 2004. - 56 с.
16. Коханевич Е.В. и соавт. Патология шейки и тела матки. // Руководство для врачей. – Нежин: Гидромакс, 2009. С. 148-153.
17. Кустаров В.Н., Линде В.А. Патология шейки матки. – СПб.: Гиппократ, 2002. – 144 с.
18. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. – М.: Аэрографмедиа, 2001. – 117 с.
19. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. – М.: «МЕДпресс-информ», С. 2005. – 430 с.
20. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика // Пособие для врачей. М. 2006. – 29 с.
21. Пэтерсон Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Эйко Э. Пэтерсон: Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
22. Рак в Україні 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. нац. канцер-реєстру України, Київ. – 13. – 124 с.
23. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки // Гинекология. – 2008. – Т. 10, №1. – С. 4-7.
24. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. – Узд. 2-е, испр. и доп. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
25. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. – Минск: Высшая школа, 2000. – 367 с.
26. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение и профилактика): Методические рекомендации / Волошина Н.Н. – Запорожье, 2007. – 36 с.
27. Шустик Р., Шарова І., Тарасюк Т., Мисін О. Сучасні уявлення про папіломавірусну інфекцію людини // Медичний вісник, 2009. - С. 82-85.
28. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J Clin Pathol, 2002; 55: 244-65.
29. Clonal history of papillomavirus-induced displasia in the female lower genital tract / S. Vinokurova, N. Wentzensen, J. Eibenkel et al. // J. Natl. Cancer. Inst. – 2005. Vol. 97, №24. – P. 1816-1821.
30. Down regulation of estrogen receptor expression is an early event in human papillomavirus infected cervical displasia / R.L. Bekkers, I.A. van der Avoort, W.J. Melchers et al. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2005. – Vol. 26, №4. – P. 376-382.
31. Jemal A, Bray F, Melissa M, Ferlay J et al. Global cancer statistics // Cancer J. for Clinicians, 61(2). 2011: 69-90.
32. Monsonogo J, Magdelenat H, Catalan F et al. Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions // Int. J. cancer, 48 (4). 1991:533-539.
33. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // N Engl J Med, 348. 2003: 518-527.
34. Nair HB, Luthra R, Kirma N et al. Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation // Cancer Res, 65. 2005: 11164-11173.
35. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia // JAMA 2001; 286: 3106-14.
36. Roman A, Munger K. The papillomavirus E7 proteins // Virology, Oct; 445 (1-2). 2013: 138-68.

37. *Sherman ME*. Future directions in cervical pathology. In: Bosch FX, et al., editors. Future Directions in Epidemiologic and Preventive Research on Human Papillomaviruses and Cancer. JNCI Monographs №31. Oxford: Oxford University Press 2003: 80-88.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Борис Е.Н.^{1,2}

¹Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии
НМАПО имени П.Л.Шупика,

²Украинский государственный институт репродуктологии
НМАПО имени П.Л.Шупика,

В данной работе приведены современные данные литературы, результаты собственных наблюдений и исследования эффективных комплексных методов лечения папилломавирусной инфекции. Определена важность назначения препарата Эпигалин для эррадикации вируса, улучшения клинического течения (состояние эпителия шейки матки), профилактики рецидивов вирусного процесса.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин, эпигалин, дисплазия эпителия шейки матки.

SUMMARY

MODERN APPROACHES TO TREATMENT AND RELAPSE PREVENTION OF PAPILLOMAVIRUS-INFECTION TREATMENT AT WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Boris E.N.^{1,2}

¹The Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, NMAPE named after P.L. Shupyka,

²Ukrainian State Institute of Reproduction, NMAPE named after P.L. Shupyka,

Some modern literature data and results of our own observations and research for effective methods of the complex treatment of papillomavirus-infection have been presented. The importance of Epigalin in eliminating of viruses, facilitating of the clinical course (colposcopic status), prevention of relapses of papillomavirus disease is studied.

Key words: papillomavirus infection, indole-3-carbinol, epigallokatehin, epigalin, epytelial dysplasia.

УДК 618.3-06-032

ФОНОВЫЙ УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

БЕН АМОР МАРИАМ

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Преэклампсия является одним из самых серьезных и частых осложнений беременности, встречающихся в акушерской практике. В развитых странах преэклампсия встречается у 6-8% беременных, а в развивающихся странах – превышает 20% [1]. Несмотря на некоторую стабилизацию в последнее десятилетие абсолютного числа родов в европейских странах, частота преэклампсии не имеет тенденции к снижению. По данным отечественных авторов, преэклампсия занимает третье место в структуре материнской смертности. Преждевременные роды при преэклампсии имеют место в 20-30% случаев, перинатальная заболеваемость достигает 30-56%, перинатальная смертность в 3-4 раза превышает популяционную [2,3].

Несмотря на многочисленные исследования до настоящего времени причины развития преэклампсии остаются не выясненными и на сегодня в данной проблеме остается еще много нерешенных вопросов. В последние годы большое распространение получила концепция

изменений иммунного ответа при беременности и ее осложнениях. Согласно современным представлениям течение физиологической беременности ассоциировано со сдвигом цитокинового баланса в сторону доминирования факторов с иммуносупрессорной активностью. Одной из причин такого цитокинового статуса является изменение соотношения Т-хелперных клеток 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типа вследствие Th1 -> Th2-переключения. продуцируемые Th2-клетками интерлейкины обладают выраженной иммуносупрессорной активностью и угнетают продукцию Th1-цитокинов — интерферон-гамма и IL-2. Есть работы, свидетельствующие о том, что дисбаланс в соотношении Th1/Th2 цитокинов с увеличением уровня Th1 цитокинов ассоциируется с неблагоприятными исходами беременности [1,4].

Рядом авторов показано, что течение преэклампсии может быть сопряжено не только с увеличением цитокинов, продуцируемых Th1 лимфоцитами, но и с повышенной продукцией