

# Оцінювання ризику та частоти патології шийки матки при ВПЛ-інфікуванні у користувачів гормональної контрацепції

**Н.Я. Голук, В.І. Пирогова**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Незважаючи на численні наукові дослідження, проблема діагностики та лікування захворювань, асоційованих з вірусом папіломи людини (ВПЛ), у користувачів гормональної контрацепції, залишається актуальною у зв'язку з різким зростанням захворюваності, значною контагіозністю і високим онкогенним потенціалом ВПЛ. У статті наведені результати оцінювання ризику, частоти та виду патології шийки матки при інфікуванні ВПЛ у користувачів гормональної контрацепції.

На основі проведених досліджень встановлено, що у споживачів комбінованих оральних контрацептивів (КОК) має місце значна частота фонових патологій шийки матки, хламідійної інфекції та інфікування вірусом простого герпесу II типу. У споживачів КОК відзначається значний рівень ВПЛ-інфікування (61,5%), при цьому у жінок без патології шийки матки інфікованість ВПЛ складає 28,3%, а у пацієнок з фоновими захворюваннями шийки матки вона зростає до 66,2%, при цьому високоонкогенні типи ВПЛ виявляють у 47,8% випадків. У пацієнок із ЦН I/II одночасно виявляють більше 2 типів ВПЛ з переважанням високоонкогенних типів ВПЛ (66,7%). Отримані дані свідчать про необхідність більш ретельного обстеження жінок – користувачів КОК – для виявлення, лікування та профілактики передракових захворювань і раку шийки матки.

**Ключові слова:** гормональна контрацепція, патологія шийки матки, ВПЛ.

Серед злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи в Україні рак шийки матки (РШМ) посідає друге місце, при цьому кількість жінок репродуктивного віку серед захворілих сягає 48,5% [1, 2].

У зв'язку з цим раннє виявлення фонових захворювань шийки матки у жінок репродуктивного віку, адекватне лікування виявленої патології є дієвою профілактикою передракових станів і РШМ [2]. Однак питання етіології та патогенезу патології шийки матки продовжують залишатись предметом дискусії та подальшого вивчення. Численні дані, наведені у літературі, свідчать про поліетіологічність патологічних процесів шийки матки [7]. Серед екзогенних факторів хронічне запалення розглядається як одна з причин, що призводить до розвитку РШМ [2, 3]. Хронічний запальний процес спричинює розвиток в багат шаровому плоскому епітелії дистрофічних змін, порушення міжклітинних контактів, інфільтрацію строми лейкоцитами і лімфоцитами, зниження герметизації покривного епітелію, порушення диференціації клітин у процесі метаплазії. Гормони відіграють важливу роль у розвитку РШМ. Оскільки епітелій шийки матки є гормонзалежним, КОК можуть зумовлювати збільшення біологічної вразливості шийки матки [23].

Протягом багатьох років вивчається вплив застосування оральних контрацептивів на розвиток РШМ. У певний період вживання комбінованих оральних контрацептивів (КОК) рекомендували в якості методу лікування ектопії

шийки матки у молодих жінок [4, 5]. Однак подальші дослідження свідчили про збільшення площі ектопії шийки матки на тлі вживання КОК протягом року [11]. Низка дослідників вважають, що застосування КОК супроводжується підвищенням ризику розвитку РШМ. З урахуванням провідної ролі ВПЛ в генезі РШМ, продовжується вивчення впливу КОК на ризик інфікування ВПЛ і вірусну прогресію, що призводить до раку [22]. Так, високий ризик інфікування ВПЛ при вживанні КОК пов'язують зі збільшенням розмірів ектопії у молодих жінок, що спричиняє інфікування ендоцервікальних клітин [1, 11]. Більш ранні роботи, присвячені оцінюванню ризику розвитку РШМ при використанні КОК і засновані на п'яти когортних і шістнадцяти дослідженнях випадок-контроль (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1999), продемонстрували незначне збільшення ризику розвитку РШМ, переважно за рахунок тривалого використання препаратів [12]. Однак у більшості цих досліджень не проводили аналіз між сексуальною поведінкою, програмами скринінгу, ВПЛ-інфікуванням та розвитком РШМ [6]. У першу чергу, застосування КОК підвищує ризик інфікування ВПЛ через особливості статевих поведінок користувачів. По-друге, гормональні контрацептиви можуть спричинити онкогенну трансформацію інфікованих клітин [21].

На сьогоднішній день тригерними факторами ВПЛ-інфікування вважають сексуальну поведінку; використання КОК; авітамінози; куріння; урбанізацію; зміни імунного статусу; інфікування іншими збудниками, що передаються статевим шляхом (хламідії, вірус простого герпесу, уреа- та мікоплазми) [7, 15]. У деяких дослідженнях встановлено, що частота захворюваності на РШМ залежить від сексуальної поведінки, а ризик інфікування ВПЛ залежить від віку початку статевого життя, кількості статевих партнерів, способу контрацепції, наявності супутніх інфекцій і захворювань урогенітального тракту [8, 20]. Однак дані літератури щодо факторів ризику ВПЛ-інфекції досить суперечливі [10, 13, 16, 17].

Низка авторів вважають, що вживання оральних контрацептивів підвищує ризик ВПЛ-інфікування, оскільки в геномі ВПЛ міститься гормон-розпізнавальний сегмент, завдяки якому здійснюється взаємодія гормональних контрацептивів та ВПЛ [18]. В інших дослідженнях також було визначено збільшення частоти ВПЛ-інфікування та підвищення ризику РШМ у осіб, що використовують контрацептиви [7, 8]. За даними цих досліджень використання КОК менше 5 років не асоціюється з підвищенням частоти розвитку РШМ, однак відносний ризик при вживанні оральних контрацептивів від 5 до 9 років зростає до 2,72%, а більше 10 років до 4,48% [9, 14, 19]. Ці дані, проте, не отримали підтвердження в ході інших досліджень [15], окрім того, автори не підтвердили, що вживання КОК впливає на частоту інфікування ВПЛ. У той самий час наводяться дані, що жінки, у яких виявлено більш високий рівень цервікальних естрогенних рецепторів, більшою мірою схильні до інфікування

ВПЛ, а використання оральних контрацептивів призводить до підвищення ризику виникнення аденокарцином, а не плоскоклітинних кондилом [10, 14].

Таким чином, актуальність проблеми зумовлюється не тільки різноманітністю патологічних станів шийки матки, але й потенційним ризиком їх злоякісної трансформації на тлі ВПЛ-інфекції. Незважаючи на численні наукові дослідження, проблема діагностики та лікування захворювань, асоційованих з ВПЛ, у користувачів гормональної контрацепції, залишається актуальною у зв'язку з різким зростанням захворюваності, значною контагіозністю і високим онкогенним потенціалом ВПЛ, що зумовило мету нашого дослідження.

**Мета дослідження:** оцінити ризик, частоту та види патології шийки матки при інфікуванні ВПЛ у користувачів гормональної контрацепції.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети і завдань дослідження було обстежено 135 пацієнток, які є споживачами КОК протягом одного – трьох років.

При вивченні анамнезу особливу увагу звертали на вік початку статевого життя, кількість статевих партнерів, вживання КОК, наявність патології шийки матки в анамнезі, кількість та перебіг пологів. Клініко-лабораторні обстеження жінок проводили згідно з чинними наказами МОЗ України. Проводили оцінювання клінічної симптоматики; огляд зовнішніх статевих органів, піхви та шийки матки в дзеркалах; просту та розширену кольпоскопію кольпоскопом МК-200 (фірми SCANNER UKRAINE) з використанням проби з оцтовою кислотою та проби Шілдера. Дані кольпоскопічного дослідження інтерпретували відповідно до міжнародної класифікації кольпоскопічних термінів (2003).

Забір матеріалу для цитологічного дослідження здійснювали за допомогою щіток типу cyto-brush і cervix-brush з урахуванням віку та локалізації змінної ділянки з використанням забарвлення за методом Папаніколау (Pap smear/Pap-test). Результати цитологічного дослідження оцінювали відповідно до Термінологічної системи Бетесда (2001).

Діагноз бактеріального вагінозу (БВ) встановлювали на основі критеріїв Amsel. Стан мікробіоценозу досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу з використанням тест-системи Фемофлор-16, згідно з інструкціями виробника (ТОВ «НВО ДНК-Технологія»). Виявлення збудників, які передаються статевим шляхом, – ВПЛ, вірусу простого герпесу II типу, хламідій, серотипування ВПЛ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67) проводили методом ПЛР в режимі реального часу (Real-time PCR).

Прицільну біопсію шийки матки проводили під контролем кольпоскопічного дослідження у зоні вираженої патології. Зрізи фіксували та забарвлювали гематоксилін-еозин. Світлову мікроскопію проводили з використанням об'єктивів  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$  та  $\times 100$ . При гістологічному дослідженні використовували класифікацію, запропоновану у Наказі № 676 від 31.12.2004 р. МОЗ України. Критеріями ВПЛ-ураження вважали наявність койлоцитарної атиpii в морфологічному матеріалі (більше 10 койлоцитів в одному полі зору при великому збільшенні ( $\times 400$ )) вважали критерієм поширеного койлоцитозу).

Статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням ліцензійних програм «Statistica for Windows 5.5.» і «Microsoft Excel XP-2003».

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених пацієнток коливався від 21 до 40 років, при цьому найбільшу частку обстежених склали жінки віком

від 21 до 29 років (61,5%). Реалізували свою репродуктивну функцію 92 (68,1%) жінки, які мали в анамнезі одні-двоє пологів. Натомість серед жінок, які не народжували (43 – 31,9%), відзначалась поширеність штучного переривання вагітності (19 – 44,2%).

Аналіз використання методів контрацепції обстеженими жінками засвідчив, що 22 (16,2%) жінки раніше використовували внутрішньоматкову контрацепцію (ВМК), однак у зв'язку з наявністю больового синдрому, порушень менструального циклу почали вживати КОК. Тільки 11 (8,2%) пацієнток періодично використовували бар'єрні методи контрацепції, хоча на наявність протягом періоду вживання КОК більше одного статевого партнера вказали 35 (25,9%) жінок.

Слід зауважити, що фонові та передракові захворювання шийки матки не мають чіткої клінічної симптоматики.

Основними скаргами пацієнток були печіння, свербіж у ділянці зовнішніх статевих органів, помірні виділення з піхви, у частини – поява неприємного амінного запаху виділень. Не виявляли жодних скарг 48 (53,9%) обстежених жінок з наявною патологією шийки матки.

Вивчення структури патології шийки матки, яка була виявлена у 89 (65,9%) пацієнток, показало, що частіше за все це була ектопія циліндричного епітелію – у 55 (61,8%), лейкоплакія – у 7 (7,9%), ектропіон діагностовано у 9 (10,1%) жінок, на особливу увагу заслуговував той факт, що у переважної більшості жінок дана патологія виникала на тлі цервіциту – у 42 (47,2%), ЦІН I/II було виявлено у 18 (13,3% зі всіх обстежених і у 20,2% з патологією шийки матки) пацієнток. У 46 (34,1%) пацієнток при проведенні обстеження візуальних, кольпоскопічних і цитологічних змін шийки матки виявлено не було.

У 29 (21,5%) пацієнток – споживачів КОК – відзначені клінічні прояви вагінального кандидозу, підтверджені лабораторно, у 34 (25,2%) – діагностовано БВ, у 21 (15,6%) пацієнток верифіковано хламідійне інфікування, а у 27 (20,0%) випадках – безсимптомне виділення вірусу простого герпесу II типу з каналу шийки матки.

При цьому змішане генітальне інфікування (одночасне виділення хламідій, грибів роду *Candida* і вірусу простого герпесу) мало місце у 19 (14,1%) випадках. Ще одним цікавим фактом були зміни рН піхви (в середньому до  $5,6 \pm 0,3$ ) у значній частині обстежених жінок (105 – 77,8%) навіть за відсутності скарг і патології шийки матки.

ВПЛ-інфікування діагностовано у 83 (61,5%) пацієнток. Загалом ВПЛ різних типів були виявлені у 121 випадку, що пояснюється виділенням у частини пацієнток одночасно декількох типів вірусів.

Частота інфікування ВПЛ у 46 жінок без патології шийки матки склала 13 (28,3%) випадків, при цьому у двох пацієнток одночасно виявлено 2, а у однієї – 3 типи ВПЛ. Водночас слід зазначити, що високоонкогенні типи ВПЛ (16, 18, 45, 56) у пацієнток без патології шийки матки були ідентифіковані тільки у 3 (6,5%) випадках (таблиця).

Натомість у 71 жінки з фоновими захворюваннями шийки матки частота інфікування ВПЛ склала 46 (66,2%) випадків і було виділено 58 типів ВПЛ, (одночасне виділення 2 типів ВПЛ мало місце у 6 пацієнток), при цьому 16, 18, 45-й і 56-й типи ВПЛ верифіковані у 22 (47,8%) ВПЛ-інфікованих пацієнток ( $p < 0,01$  порівняно з пацієнтками без патології шийки матки) (див. таблицю).

Частота ВПЛ-інфікування у пацієнток із ЦІН I/II склала 100%, і у всіх випадках виявлялось більше одного типу ВПЛ. Групу особливого ризику складали 12 (66,7%) жінок, у яких було виявлено інфікування високоонкогенними типами ВПЛ (16, 18, 45, 56), при цьому серед них у 6 (50%) випадках було виявлено одночасне інфікування двома високо-

Генотипы ВПЛ у пациенток с диагностированным ВПЛ-инфицированием

Типы ВПЛ	Стан шийки матки у обстежених жінок					
	Відсутність патології (n=46)		Фонові захворювання (n=71)		ЦІН I/II (n=18)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
16	2	4,4	10	14,1	5	27,8 *
18	-	-	4	5,6	1	5,6
31	3	6,5	3	4,2	4	22,2*
33	2	4,4	5	7,0	-	-
35	-	-	4	5,6	2	11,1*
39	4	2,2	6	8,5	6	33,3*
45	1	2,2	1	1,4	4	22,2*
51	3	6,5	6	8,5	6	33,3*
52	2	4,4	4	5,6	4	22,2*
56	-	-	7	9,9	6	33,3*
58	-	-	4	5,6	3	16,7*
59	3	6,5	4	5,6	2	11,1*

Примітка: \* – p<0,05 порівняно з пацієнтками з фоновими захворюваннями шийки матки.

онкогенними типами ВПЛ (p<0,05) (див. таблицю). Водночас привертало увагу, що з 34 жінок з верифікованим за системою Amsel БВ ВПЛ виявлявся у 22 (64,7%) випадках.

**ВИСНОВКИ**

На основі проведених досліджень встановлено, що у споживачів комбінованих оральних контрацептивів (КОК) має місце значна частота фонові патології шийки матки, хламідійної інфекції та інфікування вірусом простого герпесу II типу.

У споживачів КОК відзначається значний рівень інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ) (61,5%),

при цьому у жінок без патології шийки матки інфікованість ВПЛ складає 28,3%, а у пацієток з фоновими захворюваннями шийки матки вона зростає до 66,2%, при цьому високоонкогенні типи ВПЛ виявляють у 47,8% випадків. У пацієток із ЦІН I/II одночасно виявляють більше 2 типів ВПЛ з переважанням високоонкогенних типів ВПЛ (66,7%).

Отримані дані свідчать про необхідність більш ретельного обстеження жінок – користувачів КОК – для виявлення, лікування та профілактики передракових захворювань і раку шийки матки.

**Оценка риска и частоты патологии шейки матки при ВПЧ-инфицировании у пользователей гормональной контрацепции  
Н.Я. Голук, В.И. Пирогова**

Несмотря на многочисленные исследования, проблема диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), у пользователей гормональной контрацепции, остается актуальной в связи с резким ростом заболеваемости, значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом ВПЧ. В статье представлены результаты оценки риска и частоты патологии шейки матки при инфицировании ВПЧ у пользователей гормональной контрацепции

На основании проведенных исследований установлено, что у потребителей комбинированных оральных контрацептивов (КОК) имеет место значительная частота фоновой патологии шейки матки, хламидийной инфекции и инфицирования вирусом простого герпеса II типа. У потребителей КОК отмечается значительный уровень ВПЧ-инфицирования (61,5%), при этом у женщин без патологии шейки матки инфицированность ВПЧ составляет 28,3%, а у пациенток с фоновыми заболеваниями шейки матки она возрастает до 66,2%, при этом высокоонкогенные типы ВПЧ выявляются в 47,8% случаев. У пациенток с ЦИН I / II одновременно идентифицируется более 2 типов ВПЧ с преобладанием высокоонкогенных типов (66,7%). Полученные данные свидетельствуют о необходимости более тщательного обследования женщин – пользователей КОК – для выявления, лечения и профилактики предраковых заболеваний и рака шейки матки.

**Ключевые слова:** гормональная контрацепция, патология шейки матки, ВПЧ.

**Risk assessment and frequency of cervical pathology in women taking combined oral contraceptives on the background of hpv infection  
N. Y. Golyuk, V. Pyrohova**

Despite numerous studies, the problem of diagnosis and treatment of diseases associated with HPV in women taking combined oral contraceptives remains relevant because of the sharp increase in the incidence, in large contagious and high oncogenic potential of HPV. The article presents the results of the risk assessment and frequency of cervical pathology at HPV infection in users of oral contraceptives. Based on these studies found that consumers COC is considerable frequency of background cervical pathology, Chlamydia infection and infection with herpes simplex virus type II. Consumers COC has been a significant level of HPV infection (61.5%), while women without cervical pathology HPV infection was 28.3%, and patients with underlying diseases of the cervix, it increases to 66.2%, while the High risk HPV types detected in 47.8% of cases. In patients with CIN I/II simultaneously identified types of HPV prevalence High risk types (66.7%). The findings suggest the need for more careful study of women COC users, for the detection, treatment and prevention of precancerous lesions and cervical cancer.

**Key words:** hormonal contraception, the pathology of the cervix, HPV

## Сведения об авторах

**Пирогова Вера Ивановна** – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

**Голук Наталия Ярославовна** – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 516-69-89. E-mail: rozhuk.n@yandex.ua

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волков В.Г. Гормональная контрацепция и рак шейки матки /В.Г. Волков // Вестник новых медицинских технологий. Тематический выпуск «Проблемы клинической медицины в аспекте экологопрофессионального риска». – 2001. – Т. VIII, № 3. – С. 96–98.
2. Воробийова Л.І. Сучасні підходи до діагностики, лікування і профілактики раку шийки матки / Л.І. Воробийова // Жіночий лікар. – 2010. – № 5 (31). – С. 8–21.
3. Єгоров О.О. Комплексна діагностика переддухлинних захворювань шийки матки / О.О. Єгоров // Жіночий лікар. – 2010. – № 5 (31). – С. 37–43.
4. Назарова Н.М. Трехфазная контрацепция и патология шейки матки /Н.М. Назарова, Н.И. Кондриков //Вестник Российской ассоциации акушеровгинекологов. – 2000. – № 3. – С. 122–124.
5. Прилепская В.Н. Контрацепция в планировании семьи /В.Н. Прилепская, Е.И. Сотникова //Акушерство и гинекология. – 1994. – № 4. – С. 60–62.
6. Ульрих Е.А. Онкологические аспекты контрацепции /Е.А. Ульрих, Г.Ф. Кутушева, А.Ф. Урманчеева //Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 254–264.
7. Cervical and vulvar cancer risk in relation to the joint effects of cigarette smoking and genetic variation in interleukin-2 / S.K. Hussain, M.M. Madeleine, L.G. Johnson [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2008. – Vol. 17, № 7. – P. 1790–1799.
8. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study / V. Moreno, F. Bosch, N. Munoz [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 30. – P. 1085–1092.
9. Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. Recent Results in Cancer Research 2005; 166:277–297.
10. High frequency of human papillomavirus detection in the vagina before first vaginal intercourse among females enrolled in a longitudinal cohort study / M.L. Shew, B. Weaver, W. Tu [et al.] // Jour. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 207, № 6. – P. 1012–1015.
11. Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment /P.L. Bright, T.A. Norris, C.S. Morrison et al. //Contraception. – 2011. – V. 84 (5). – P. 512–519.
12. Hormonal contraception and chemoprevention of female cancers /M.C. Pike, D.V. Spicer //EndocrineRelated Cancer. – 2000. – V. 7. – P. 73–83.
13. Human papillomavirus genotypes in high-grade cervical lesions in the United States / S. Hariri, E.R. Unger, S.E. Powell [et al.] // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 206 (12). – P. 1878–1886.
14. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet 2007; 370(9599):1609–1621.
15. Interventions to improve cervical cancer screening uptake amongst young women: a systematic review / R. Albrow, K. Blomberg, H. Kitchener [et al.] // Acta Oncol. – 2014. – Vol. 53, № 4. – P. 445–451.
16. La Vecchia C. Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer / C. La Vecchia, S. Boccia // Eur. Jour. Cancer Prev. – 2014. – Vol. 23, № 2. – P. 110–112.
17. Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following excisional treatment / A.R. Kreimer, M. Schiffman, R. Herrero [et al.] // Int. Jour. Cancer. – 2012. – Vol. 131, № 1. – P. 211–218.
18. Monsonego J. HPV testing in prevention of cervical cancer: practices and current trends / J. Monsonego // Ann. Biol. Clin. – 2013. – Vol. 71. – P. 27–32.
19. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet2002; 359(9312):1085–1092.
20. Murphy J. Cervical cancer screening in the era of human papillomavirus testing and vaccination / J. Murphy, H. Mark // Jour. Midwifery Womens Health. – 2012. – Vol. 57, № 6. – P. 569–576.
21. Oral contraceptive and progestinonly use correlates to tissue tumor marker expression in women with cervical intraepithelial neoplasia /R. Samir, A. Asplund, T. Tot et al. //Contraception. – 2012. – V. 85 (3). – P. 288–293.
22. The combined influence of oral contraceptives and human papillomavirus virus on cutaneous squamous cell carcinoma /J.T. Efrid, A.E. Toland, C.S. Lea, C.J. Phillips //Clin Med Insights Oncol. – 2011. – V. 27 (5). – P. 55–75.
23. Veljkovic M. The risk of breast, cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users /M. Veljkovic, S. Veljkovic //Med Pregl. – 2010. – V. 63 (9–10). – P. 657–661.

Статья поступила в редакцию 15.06.2015