

©В.О.Худоб'як

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського
МОЗ України»*

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК З КОМБІНОВАНИМ ВІРУСНИМ ІНФІКУВАННЯМ

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК З КОМБІНОВАНИМ ВІРУСНИМ ІНФІКУВАННЯМ. Питанням діагностики і лікування фонових процесів шийки матки присвячена велика кількість досліджень, але проблема рецидивів захворювання залишається актуальною. Незважаючи на те, що вплив вірусу папіломи людини (ВПЛ) на розвиток неоплазій та раку шийки матки вже доведено остаточно, питання, чому в одних жінок ВПЛ-інфікування призводить до розвитку раку шийки матки, а в інших – ні, залишається відкритим. Результати останніх досліджень показують, що інфікування ВПЛ викликає розвиток дисплазій або раку шийки матки лише при попередньому і супутньому впливі вірусів, що викликають зниження імунного захисту у жінок – вірусу простого герпесу 1/2 типів (ВПГ), цитомегаловірусу (ЦМВ), вірусу Епштейн-Барр (ВЕБ). У статті представлені результати обстеження і лікування 90 жінок із захворюваннями шийки матки. Встановлено, що у жінок з поєднаним герпесвірусним, цитомегаловірусним, Епштейн-Барр та ВПЛ-інфікуванням комбіноване лікування противірусними препаратами, що мають вплив на ВПЛ і на ЦМВ, ВПГ та ВЕБ, сприяє кращій елімінації вірусів, що, в подальшому, покращує ефективність лікування пацієнтів із фоновими і передраковими захворюваннями шийки матки.

ПУТИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІЧЕННЯ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН С КОМБІНОВАНИМ ВІРУСНИМ ІНФІЦІРОВАНИЕМ. Вопросам диагностики и лечения фоновых процессов шейки матки посвящено большое количество исследований, однако проблема рецидивов заболевания остаётся актуальной. Несмотря на то, что влияние вируса папилломы человека (ВПЧ) на развитие неоплазий и рака шейки матки уже окончательно доказано, вопрос, почему у одних женщин ВПЧ-инфицирование приводит к развитию рака шейки матки, а у других – нет, остаётся открытым. Результаты последних исследований показывают, что инфицирование ВПЧ вызывает развитие дисплазии или рака шейки матки только при предварительном и сопутствующем воздействии вирусов, вызывающих снижение иммунной защиты у женщин. Это вирус простого герпеса 1/2 типов (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ). В статье представлены результаты обследования и лечения 90 женщин с заболеваниями шейки матки. Установлено, что у женщин с совмещённым герпетическим, ЦМВ, Эпштейн-Барр и ВПЧ-инфицированием, комбинированное лечение противовирусными препаратами, которые имеют влияние на ВПЧ и на ЦМВ, ВПГ и ВЭБ, способствует лучшей элиминации вирусов, в дальнейшем улучшает эффективность лечения пациентов с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки.

WAYS OF TREATMENT OPTIMIZATION OF CERVICAL PATHOLOGY IN WOMEN WITH COMBINED VIRAL INFECTION. The diagnosis and treatment of background processes of cervix are the subject of many studies, but the problem of relapses remains acute. Despite the fact that the impact of human papillomavirus (HPV) in the development of neoplasia and cervical cancer has been proven definitively the question why HPV infections lead to cervical cancer in some women, while in others – not, stays open. Recent studies show that HPV infection leads to the development of dysplasia or cervical cancer just after prior exposure of viruses that cause a decrease in immune defense for women – herpes simplex virus type 1/2, (HSV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV). The article presents the results of examination and treatment of 90 women with cervical diseases. It was established that in women with concurrent herpes simplex, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and HPV infection, combined treatment with antiviral drugs that has an impact on HPV and CMV, HSV and EBV promotes better elimination of viruses, which further improves the effectiveness of treatment of patients with background and precancerous diseases of the cervix.

Ключові слова: лікування патології шийки матки, вірус папіломи людини, цитомегаловірус, вірус простого герпесу 1/2 типів, вірус Епштейн-Барр.

Ключевые слова: лечение патологии шейки матки, вирус папилломы человека, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1/2 типов, вирус Эпштейн-Барр.

Key words: treatment of cervix pathology, human papillomavirus, herpes simplex virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus.

ВСТУП. Дослідження провідних сучасних вчених нашої країни показали, що стан репродуктивного здоров'я населення України викликає особливе занепокоєння, оскільки не відповідає міжнародним показникам, особливо в останнє десятиріччя, та зазнає впливу різноманітних негативних чинників, які спричиняють зростання жіночої захворюваності [1].

Питанням діагностики і лікування фонових процесів шийки матки присвячена велика кількість до-

сліджень, але проблема рецидивів захворювання залишається актуальною. За даними різних авторів, у структурі гінекологічних захворювань частота патології шийки матки жінок репродуктивного віку складає 10–15 %, з них більше 80 % – це фонові і передракові процеси [2].

На сьогодні при веденні пацієнток із передраковими захворюваннями шийки матки ми користуємось Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вто-

ринної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки». Наказ МОЗУ від 02 квітня 2014 р. Згідно з даним протоколом, першим етапом лікування пацієнток як з легкою (CIN1), так і з помірною дисплазією шийки матки матки (CIN2) є етіотропне і протизапальне лікування, а абляція або конізація шийки матки є наступним етапом лікування. Дійсно, згідно з останніми даними, лише конізація шийки матки дозволяє домогтися повної елімінації вірусу папіломи людини (ВПЛ) тільки в 94 %. Якщо ж ВПЛ-інфікування продовжує зберігатися, то ризик рецидиву і подальшого прогресування дисплазії становить 8,6 % [2, 3]. Тому насамперед слід звертати увагу на етіологічні чинники, що призвели до розвитку захворювання, і лікувати саме їх.

Незважаючи на те, що вплив ВПЛ на розвиток неоплазій та раку шийки матки вже доведено остаточно, питання, чому в одних жінок ВПЛ-інфікування призводить до розвитку раку шийки матки (РШМ), а в інших – ні, залишається відкритим. Вірус у клітині може знаходитися у двох формах: епісомальній і інтегрованої, тобто вбудованій у геном, що і є пусковим механізмом у розвитку РШМ. Однією з умов інтеграції ВПЛ у геном людини є проліферація епітелію шийки матки, яка в 98 % обумовлена порушенням мікрофлори піхви [4].

Виникнення і розвиток патологічних процесів шийки матки – складний і довготривалий процес, який ще не до кінця вивчений. Поряд із ВПЛ-інфікуванням, суттєву роль відіграють запалення, травма, порушення гормонального балансу і порушення місцевого імунітету [5].

Велику роль у виникненні ракових захворювань різних органів, зокрема і шийки матки, приділяють імунній системі. Саме при зниженій відповіді різних ланок імунітету ВПЛ має більше можливостей для тривалого персистування та інтеграції в уражені клітини. Тривало існуюча папіломавірусна інфекція асоціюється з недостатністю вродженого імунітету, що відображається у відсутності запалення при реплікації вірусу, супресії секреції інтерферону та затримці активації адаптивного імунітету [1].

Поряд із доведеним впливом ВПЛ у генезі цервікального раку, роль інших інфекційних чинників, зокрема таких, як вірус простого герпесу (ВПГ) 1/2 типів, цитомегаловірус (ЦМВ), вірус Епштейн-Барр (ВЕБ), залишається дискусійною. Згідно з даними багатьох авторів, саме ці інфекції можуть сприяти інтеграції ВПЛ в організм і прогресуванню захворювання із дисплазії в рак шийки матки.

Результати останніх досліджень показують, що інфікування ВПЛ викликає розвиток CIN або РШМ лише при попередньому і супутньому впливі вірусів, що викликають зниження імунного захисту у жінок (ВПГ 1/2 типів, CMV, EBV) [6, 7].

Численні дослідження показують, що у процесі хронічної персистенції в епітелії і клітинах імунної системи EBV може самостійно реалізовувати механізми імносупресії, які не дозволяють імунній системі взяти під контроль інфекційний процес, викликаний як EBV, так і іншими мікроорганізмами, зокрема ВПЛ [8].

Непрямий канцерогенний ефект герпесвірусної інфекції проявляється в порушенні функції клітинних проонкогенів. При цьому для злякисного переродження не потрібно постійної присутності вірусу в клітині, оскільки він діє за принципом «одноударного» механізму («hit-and-run» тобто «вдарити і втекти») [7, 8].

Є різноманітні методи лікування патологічних процесів шийки матки, але усіх їх об'єднує одна мета: елімінація патологічного чинника, стимуляція процесів регенерації, запобігання прогресуванню патологічного процесу [9].

Як вже наведено вище, використання лише деструктивних методів лікування диспластичних змін шийки матки не завжди призводить до елімінації ВПЛ. Тому на етапах системного функціонального підходу до ведення пацієнток з вірусними ураженнями шийки матки комбіноване лікування є патогенетично обґрунтованим.

На сьогодні не існує препаратів специфічного впливу на ВПЛ. У клінічній практиці широко застосовують імуномодулятори та препарати рекомбінантних інтерферонів. Це обумовлено тим, що інтерферони є важливою ланкою реакцій вродженого імунітету при різних хворобах, особливо тих, у патогенезі яких значну роль відіграють вірусно-бактеріальні асоціації та вторинний імунодефіцит [10].

Крім того, поєднання в організмі ВПЛ та інших вірусів вимагає підходу до їх терапії не як до різних самостійних інфекцій, а як до вірусної асоціації, що разом підвищують ризик виникнення диспластичних і ракових змін шийки матки [7].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Під спостереженням перебували 80 пацієнток із захворюваннями шийки матки. Обстеження жінок проводили в умовах центру планування сім'ї пологового будинку Рівненської міської ради і жіночої консультації № 1 поліклініки № 2 Рівненської міської ради. Середній вік пацієнток становив 28 років. Пацієнток було поділено на 2 групи по 30 пацієнток у кожній. Групу контролю становили 20 пацієнток з фоновими захворюваннями шийки матки без супутнього вірусного інфікування.

Обстеження усіх пацієнток розпочинали із вивчення анамнестичних даних. У спеціально розроблених індивідуальних картах обстеження реєстрували дані про скарги пацієнток, сексуальний анамнез, зокрема початок статевого життя, кількість статевих партнерів, про шкідливі звички, особливості менструальної функції, про перенесені раніше гінекологічні захворювання. Особливу увагу звертали на захворювання шийки матки і інфекції, що передаються статевим шляхом, в анамнезі, репродуктивну функцію.

Під час обстеження використовували клінічні, біохімічні, гістологічні, апаратно-інструментальні та імунологічні методи обстеження. Зокрема, вивчали результати CVU, цитології, Пап-тесту, даних розширеної кольпоскопії, гістологічного обстеження, УЗД, результатів обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) – *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma genitalium* та віруси – ВПЛ, ЦМВ, ВЕБ, ВПГ 1/2 типів методом ПЛР.

Після проведення обстеження пацієнткам була призначена відповідна терапія. Лікування пацієнток 1-ї і 2-ї груп проводили в 3 етапи.

1 етап комплексної терапії був спрямований на лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, і включав антибактеріальні або антипротозойні препарати (залежно від виду виявленого збудника і чутливості до антимікробних препаратів) за схемами і у дозуваннях, що рекомендуються протоколами МОЗ. Після завершення даної терапії проводили відновлення нормального мікробіоценозу піхви еубіотиками. Одночасно проводили лікування статевого партнера.

З метою підвищення локального імунітету використовували препарати індукторів ендogenous інтерферону обстежуваним усіх груп.

Пацієнткам 1-ї групи проводили лікування ВПЛ препаратом алоферону. Лікування призначали обом статевим партнерам. Пацієнткам 2-ї групи, поряд із лікуванням ВПЛ, проводили лікування, спрямоване на ЦМВ, ВЕБ, ВПГ 1/2 типів препаратом валцикловіру.

Другим етапом було проведення хірургічного лікування.

З метою хірургічного лікування пацієнткам проводили лазерну деструкцію або кріодеструкцію шийки матки, залежно від стану епітелію шийки матки. Лазерну деструкцію проводили на лазерному апараті «Ліка-хірург» в першій фазі менструального циклу (з 5 по 8 день) з метою покращення процесів регенерації і профілактики розвитку ендометріозу. З метою знеболювання при відсутності протипоказань місцево використовували аерозольний спрей з 10 % розчином лідокаїну. Лазерну деструкцію проводили за наступною схемою. Шийку матки виводили в дзеркала, ватним тампоном видаляли виділення з піхви і поверхні шийки матки, після чого шийку матки обробляли 70 % розчином етилового спирту і витирали сухим стерильним ватним тампоном. Потім поверхню шийки матки обробляли розчином Люголя, для того, щоб окреслити межі зони ураження. Лазерну деструкцію проводили контактним методом у безперервному режимі з потужністю 15–20 Вт залежно від ступеня ураження.

Кріодеструкцію, як і лазерну деструкцію, проводили в першій фазі менструального циклу. Передопераційну обробку шийки матки проводили за описаною вище методикою, після чого виконували операцію кріодеструкції шийки матки за допомогою кріодеструктора «Мороз-ММ» із використанням закису азоту з експозицією 6–9 хв при температурі кріозонда – 110 °С. Час експозиції залежав від величини та ступеня ураження шийки матки. Активний відігрів не застосовувався, що приводило до кращої девіталізації клітин.

Третій етап терапії був спрямований на покращення репаративних процесів в епітелії шийки матки. З цією метою пацієнткам першої групи призначали вагінальні свічки з репаративними властивостями на основі гіалуронової кислоти, екстрактів календули, алое, олії чайного дерева, центели азійської, а пацієнткам другої групи до комплексної відновної терапії, поряд із місцевим лікуванням, також включали препарати індол-3-карбінолу з метою профілактики прогресування захворювання.

Контрольне дослідження проводили через 2 місяці після проведеного лікування. При цьому проводили цитологічне і кольпоскопічне обстеження.

Ефективність проведеного лікування оцінювали за сукупністю клінічних і лабораторних даних. При незавершеній епітелізації шийки матки подальшу тактику ведення вибирали індивідуально, залежно від стану епітелію шийки матки і супутніх факторів. Спостереження за віддаленими результатами передбачали обстеження через 6 і 12 місяців.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Пацієнток було поділено на 2 рівноцінні групи, по 30 жінок у кожній. Групу контролю становили 20 жінок із фоновими захворюваннями шийки матки без супутнього вірусного інфікування.

Пацієнтки 1 групи скаржилися на наступне: порушення менструального циклу – 6 (20 %), біль – 5 (16,6 %), виділення зі статевих шляхів – 20 (66,6 %), непліддя – 4 (13,3 %). Початок статевого життя в обстежуваних варіював від 17 до 21 року. Середній вік початку статевого життя – 19 років. Пологи були у 21 жінки (70 %), завмерлі вагітності – у 2 (6,6 %), позаматкові вагітності – у 3 (10 %). В анамнезі у 6 (20 %) пацієнток були інфекції, що передаються статевим шляхом, і у 9 (30 %) – ВПЛ-інфікування. У 2 (6,6 %) пацієнток в анамнезі була дисплазія шийки матки, з приводу якої їм проводили лікування методом лазерної деструкції. Серед методів контрацепції 12 жінок (40 %) користувалися презервативом, 12 (40 %) – використовували метод перерваного статевого акту, 2 (6,6 %) використовували сперміциди і 4 (13,3 %) – не користувалися жодним методом контрацепції. Серед обстежуваних жінок 9 (30 %) курили. Жінки обстежуваної групи за життя мали від 1 до 4 статевих партнерів.

При обстежуванні пацієнток першої групи виявлено наступне. У 2 жінок (6,6 %) виявлено ДНК *Chlamydia trachomatis*, у 16 (53,3 %) – *Ureaplasma spp.*, у 7 (23,3 %) – ЦМВ, у 10 (33,3 %) – ВПГ 1/2 типів, у 2 (6,6 %) – ВЕБ, у 12 (40 %) – ВПЛ. При цьому у 9 (30 %) пацієнток було виявлено ізольоване ВПЛ-інфікування, у 3 (10 %) – комбіноване інфікування ВПЛ і іншими вірусами (ЦМВ, ВПГ 1/2 типу, ЕБВ), у 18 (60 %) пацієнток – відсутність ВПЛ-інфікування при ураженні одним або двома іншими вірусами (ЦМВ, ВПГ 1/2 типу, ВЕБ).

Пацієнтки 2 групи скаржилися на наступне: порушення менструального циклу – 4 (13,3 %), біль – 6 (20 %), виділення зі статевих шляхів – 18 (60 %), непліддя – 6 (20 %). Початок статевого життя в обстежуваних варіював від 16 до 22 років. Середній вік початку статевого життя 16,8 року. Пологи були у 8 жінок (26,7 %), завмерлі вагітності – у 6 (20 %), позаматкові вагітності – у 4 (13,3 %). В анамнезі у 2 пацієнток (6,6 %) були інфекції, що передаються статевим шляхом, і у 2 (6,6 %) – ВПЛ-інфікування. У 4 (13,3 %) пацієнток в анамнезі була дисплазія шийки матки, двом з яких (6,6 %) проводили лікування методом лазерної деструкції. Серед методів контрацепції 12 жінок (40 %) користувалися презервативом, 8 (26,6 %) – використовували метод перерваного статевого акту, 4 (13,3 %) використовували сперміциди і 6 (20 %) – не користувалися жодним методом контрацепції. Серед обстежуваних жінок 8 (26,6 %) курили. Жінки обстежуваної групи за життя мали від 1 до 3 статевих партнерів.

При обстежуванні пацієнток другої групи виявлено наступне. У 4 жінок (13,3 %) виявлено ДНК *Chlamydia trachomatis*, у 23 (76,6 %) – *Ureaplasma spp.*, у 12 (40 %) – ЦМВ, у 8 (26,7 %) – вірус простого герпесу 1/2 типів, у 22 (73,3 %) – ВПЛ. При цьому у 12 пацієнток (40 %) було виявлено ізольоване ВПЛ-інфікування, у 10 (33,3 %) – комбіноване інфікування ВПЛ і іншими вірусами (ЦМВ, герпесом 1/2 типу), у 8 (26,6 %) пацієнток – відсутність ВПЛ-інфікування при ураженні одним або двома іншими вірусами (ЦМВ, герпесом 1/2 типу).

Структура розподілу пацієнток в групах за нозологіями представлена в таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл пацієнток за нозологіями

Стан шийки матки	1 група, n=30		2 група, n=30		Контроль, n=20	
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%
Фонові процеси	6	20	10	33,3	17	85
Лейкоплакія	3	10	4	13,3	0	0
CIN I	18	60	10	33,3	3	15
CIN II	3	10	4	13,3	0	0
CIN III	0	0	2	6,6	0	0

Таблиця 2. Ефективність проведеного лікування

Стан шийки матки після лікування	1 група, n=30		2 група, n=30		Контроль, n=20	
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%
Повна епітелізація	18	60	24	80	18	90
Неповна епітелізація	12	40	6	20	2	10

ВИСНОВКИ. 1. Розвиток фонових і передракових процесів шийки матки пов'язаний не лише з інфікуванням ВПЛ, але й з іншими вірусними чинниками – ЦМВ, ВПГ, ВЕБ.

2. Комбіноване лікування противірусними препаратами, що мають вплив на ВПЛ і на ЦМВ, ВПГ 1/2 типу та ВЕБ, сприяє кращій елімінації вірусів, що в подальшому покращує ефективність лікування пацієнток із фоновими і передраковими захворюваннями шийки матки.

Ефективність лікування оцінювали через 2–3 місяці після проведеної деструкції за станом епітелію шийки матки (відновлення багат шарового плоского епітелію) і результатами цитологічних досліджень. Результати висвітлено у таблиці 2.

Отже, як видно з результатів дослідження, запропонована схема лікування пацієнток із комбінованим вірусним ураженням шийки матки, яка включає в себе лікування препаратами алоферону, валцикловіру й індол-3-карбінолу, є патогенетично обґрунтованою і краще впливає на процеси епітелізації шийки матки.

3. У відновному періоді використання місцевих засобів з репаративними властивостями і системного впливу препаратами індол-3-карбінолу сприяє покращенню регенерації епітелію шийки матки і зменшує частоту рецидивів захворювання.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. На сьогодні вплив інших вірусних агентів, окрім ВПЛ, на розвиток передракових і ракових процесів шийки матки залишається не до кінця вивченим і дискусійним, тому подальші дослідження в даній сфері є актуальними і перспективними.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Скринінговий алгоритм діагностики та лікування ПВІ шийки матки у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я / МОЗ України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – К., 2011. – 28 с.

2. Генферон в комплексном лечении фоновых процессов шейки матки у пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий / И. Б. Вовк, В. К. Кондратюк, В. И. Юнгер, А. А. Калюта // Здоровье женщины. – 2009. – № 8. – С. 3–7.

3. Лебедюк В. Папилломавирусы и предраковые состояния шейки матки / В. Лебедюк // З турботою про жінку. – 2010. – № 4. – С. 8–10.

4. Карташов С. М. Анализ эффективности действия иммуномодуляторов, используемых в лечении папилломавирусной инфекции / С. М. Карташов, О. А. Белодед // Здоровье женщины. – 2009. – № 7. – С. 13–16.

5. Вишнякова С. В. Функция эндокринной системы при заболеваниях шейки матки / С. В. Вишнякова, О. Г. Пекарев // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 4. – С. 3.

6. Трубникова В. И. Сочетанная вирусная инфекция в генезе дисплазий шейки матки / В. И. Трубникова, Н. В. Вознесенская // Здоровье Казахстана. – 2013. – № 8 (19).

7. Етіотропна терапія поєднаної герпесвірусної та папіломавірусної інфекції у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією / В. О. Потапов, О. О. Білодід, О. В. Шпонька [та ін.] // Здоров'я України. – 2013. – № 1. – С. 1–4.

8. Осипова Л. С. Особенности течения и лечения инфекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барр / Л. С. Осипова // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 18.

9. Макаренко М. В. Опыт применения хирургического СО₂-лазера «Скальпель-1» в лечении патологии шейки матки / М. В. Макаренко, Т. Э. Дидух, А. В. Попков // Жіночий лікар. – 2009. – № 6. – С. 40–41.

10. Воробйова Л. І. Порівняння терапевтичної ефективності застосування різних лікарських форм препарату альфа-2-інтерферону у хворих на ЦІН1 та ЦІН2 / Л. І. Воробйова, Н. Ф. Лігірда // Здоров'я жінки. – 2010. – № 5. – С. 231–234.

Отримано 03.04.15