

## ОЦІНКА РИЗИКУ ДИСПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ У ПОЄДНАННІ З ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ ТА ІНШИМИ ВЕНЕРИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Аль каси Мей Газі

*Донецький національний медичний університет ім. Максима Горького*

### Вступ

Дисплазія шийки матки (ДШМ) або інтраепітеліальна неоплазма шийки матки (ІНШМ) – передраковий стан, зумовлений аномальним, не контрольованим ростом клітин слизової оболонки шийки матки. Патологія здебільшого асоційована з вірусом папіломи людини (ВПЛ), який передається переважно статевим шляхом. ДШМ може спостерігатися в будь-якому віці, проте найбільш поширена – серед жінок віком до 30 років [4, 7, 8].

Труднощі діагностики полягають у відсутності характерної симптоматичної картини та найчастіше діагностуються цитологічним мазком за методом Папаніколау. Вказаний метод патогномічний для жінок з ДШМ та розширює можливості диференційної діагностики та визначення тактики лікування. Слід зазначити, що у жінок котрі не проходили стандартного скринінгу та клінічного огляду ймовірність раку шийки матки вища.

Доведено, що на ранніх стадіях неопластичні процеси шийки матки симптоматично не проявляються. Це підтверджує думку про те, що задля ранньої верифікації онкологічного процесу необхідно проводити регулярні гінекологічні огляди та цитологічний тест Папаніколау. Цей підхід ефективний що до радикального лікування на ранніх стадіях раку шийки матки (РШМ).

Як зазначалося вище, клінічна картина РШМ мінімальна, проте певні прояви повинні насторожити клініциста, а саме: аномальна вагінальна кровотеча після або під час статевого акту, кровотеча між менструаціями або у період менопаузи, альгодисменорея.

При низькому ступені ДШМ показано спостереження, без специфічного лікування, що полягає у додаткових вагінальних оглядах та дослідженням мазків за Папаніколау кожні три або шість місяців. При помірному та важкому ступені ДШМ, або при низькому ступені, який

спостерігається протягом двох років, показано інвазійне видалення аномальних клітин з метою зниження ризику розвитку РШМ.

У більшості жінок з ДШМ у клітинах епітелію виявлено ВПЛ. Зазначений вірус є найбільш поширеним венеричним захворюванням, що спостерігається у 3-55% сексуально активних чоловіків та жінок у віці від 19 до 49 років та верифікується кількома фенотипами [4]. Відмічено, що наявність лише одного типу ВПЛ навряд чи може спричинити РШМ. Доведено, що сукупність наявності ВПЛ, хламідіозу, вірус герпесу або трихомоніазу є визначальним в етіології ІНШМ та РШМ. Потребує подальшого вивчення поєднання ВПЛ та серопозитивного трихомоніазу в жінок для оцінки ризику та тяжкості неоплазії шийки матки.

Діагностика ВПЛ проводиться за допомогою ДНК-полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) з блот-гібридизацією нуклеїнових кислот. Ризик ІНШМ зростає при позитивному ВПЛ, зокрема типу ВПЛ 16 і 18, у поєднанні з серопозитивним хламідіозом. До пацієнток з граничним ризиком неоплазії відносились ті у яких вдавалося корегувати наявність ВПЛ.

Слід відзначити, що у більшості випадків імунній системі жінки вдається нейтралізувати ВПЛ. Проте, у певної когорти жінок інфекція зберігається та призводить до ДШМ. Відомо, що з більш ніж 120 різних штамів ВПЛ, лише одна третина передається статевим шляхом, і виключно з типом 16 та 18 ВПЛ достовірно доведено кореляцію з РШМ. Вірус простого герпесу передається, зазвичай, від людини до людини під час статевого акту (вагінального, орального чи анального), проте можлива передача під час тактильного контакту через шкіру з інфікованою людиною. Після контакту вірус гематогенним та лімфогенним шляхом поширюється по організму, в тому числі і в слизову шийки матки [10,11].

Доведено, що за рахунок пригнічення імунної системи куріння в два рази збільшує ризик тяжкої дисплазії у жінок хронічно інфікованих ВПЛ. Відмічено і інші фактори пригнічення імунної системи та ризику інфікування ВПЛ і ДШМ, такі як: прийом імуносупресивних препаратів з приводу трансплантації органів або ВІЛ-інфекції, СНІД. Хронічна інфекція та ВПЛ є найважливішим фактором ризику розвитку ДШМ, особливу при помірному та важкому ступені дисплазії [3, 5, 6].

Підвищений ризик хронічного інфікування ВПЛ у жінок корелює з наступними чинниками: ранній початок статевого життя;

наявність декількох статевих партнерів; контакт з партнером, який має кілька статевих партнерш; з партнером у якого не виконана циркумцизія. Оскільки при вагінальному обстеженні не завжди достеменно вдається верифікувати діагноз, у даної когорти пацієнок необхідно виконувати мазок за Папаніколау [1, 7,8].

Оскільки ефективність медикаментозного лікування ДШМ не доведена, методом лікування залишається хірургічне видалення патологічно зміненої тканини шийки матки. Понад 90% пацієнок може бути оперовані амбулаторно шляхом виконання кріокоагуляції, що в умовах наднизьких температур дає можливість знищити аномальні клітини у 99% випадків. Перевагою методу є його застосування без анестезії. Поряд з кріокоагуляцією застосовується метод лазерної терапії. Метод ефективно, на рівні 90%, знищує аномальні клітини, є більш щадним, оскільки не утворює рубців, проте є дорожчим та потребує застосування місцевої анестезії. Електрохірургічне висічення петлею (ЕХВП) – дозволяє видаляти візуально аномальні клітини шийки матки, виконується під місцевою анестезією з ефективністю досягнення терапевтичного ефекту на рівні 90%. Альтернативним, з ефективністю 70-98%, є хірургічний метод конізації шийки матки, при якому видаляється конусоподібний фрагмент шийки матки з частиною цервікального каналу. Цінність процедури полягає у тому, що вона дає можливість радикального видалення неоплазми, яка поширюється за межі шийки матки. Перевагою методу є можливість дослідити видалений фрагмент тканини шляхом гістологічного дослідження, що є особливо важливим при діагностиці на наявність атипівих (ракових) клітин.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Науково-дослідного інституту медичних проблем сім'ї та Донецького національного медичного університету ім. М. Горького і є фрагментом теми «Розробити сучасні підходи до профілактики, прогнозування та лікування папіломавірусної інфекції у жінок» (№ держреєстрації 0109U008, МК 10.06.02).

**Метою** наукової праці є оцінка ризику розвитку ДШМ завдяки дослідженню зв'язку з ВПЛ та іншими венеричними захворюваннями.

#### Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано 299 пацієнок репродуктивного віку. З них 127 (42%), які не були інфіковані ВПЛ, віднесено до I групи; до II групи віднесено 172 (58%) пацієнтки, інфіковані ВПЛ з високим ризиком раку шийки

матки. Вік хворих коливався від 19 до 49 років. Середній вік I групи становив  $31,22 \pm 0,76$  років, II групи –  $29,67 \pm 0,64$  ( $p > 0,05$ ) відповідно.

Методами діагностики ДШМ асоційованої з ВПЛ були наступними: вагінальний огляд шийки матки в дзеркалах, кольпоскопія, цитологічне дослідження мазків та біопсія шийки матки з подальшим мікроскопічним дослідженням.

Профілактичний огляд шийки матки в дзеркалах дозволяє виявити візуальні зміни поверхні, ділянки епітеліальної гіперплазії, дефекти контрастування розчином йоду за методом Schiller. Перевагами кольпоскопії при обстеженні жіночих статевих органів вважається можливість застосування трепанобіопсії аномальної зони виявленої шляхом йодного контрастування, з подальшою патологоанатомічною оцінкою біоптату на предмет ДШМ. Також методом полімеразно-ланцюгової реакції можливо виконати дослідження на наявність ВПЛ та його генотипу, а також діагностувати хламідіоз, уреплазмоз, трихомоназ, генітальний мікоплазмоз та інші бактерійні контамінації.

#### Отримані результати та їх обговорення

Онкологічний ризик раку шийки матки у 2,58 рази вищий у жінок із позитивним тестом на ВПЛ, ніж у жінок, не інфікованих даним вірусом ( $p < 0,01$ ). В обох групах відмічено високу частоту патології шийки матки, проте сигніфікантної різниці досліджуваних груп не відмічено. Встановлено що цервіцит переважав у пацієнок першої групи на 31,5%; дисплазія легкого ступеня в першій групі на 25,2% у другій на 22,1% відповідно; помірного ступеня на 25,6% та 23,6% та важкого ступеня на 19,7% у першій групі та на 32% у другій.

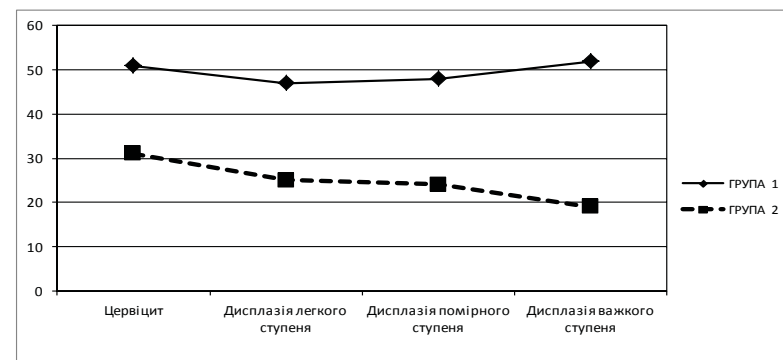


Рис. 1. Кореляційний зв'язок ВПЛ із патологією шийки матки.

При детальному дослідженні венеричних захворювань у пацієнтів інфікованих ВПЛ другої групи виявлено, що у 33% наявний позитивний тест на хламідіоз, у 9% – на уреоплазмоз, у 20% – на бактерійний вагіноз у 17,4% – на трихомоніаз, у 16% – на мікоплазмоз та 6% діагностовано вірус герпесу.

У першій групі розподіл венеричних захворювань наступний: інфіковані хламідіозом – 24%, уреоплазмозом – 17%, бактерійним вагінозом – 24%, трихомоніазом – 16%, генітальним мікоплазмозом – 17% та вірусом герпесу – 2% відповідно.

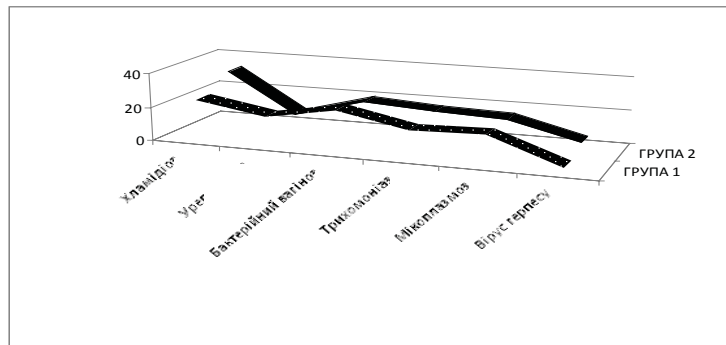


Рис. 2. Кореляційний зв'язок ВПЛ із венеричними захворюваннями.

Під час наукового дослідження встановлено, що онкологічний ризик раку шийки матки у 2,58 рази вищий у жінок з позитивним тестом на ВПЛ ніж у жінок не інфікованих даним вірусом, а дисплазія помірного та високого ступеня в більшій мірі корелює з хламідійною та трихомонадною інфекцією та вірусом герпесу.

**Прогноз та ускладнення.** Метод дослідження мазків Папаніколау застосовується для діагностики передракових станів, а також на ранніх стадіях раку шийки матки. Проте, незважаючи на їх значення, ефективність методу не сягає 100% точності, і близько 2% жінок з нормальними висновками цитологічного мазку Папаніколау мають повноцінну ДШМ в момент забору матеріалу. На противагу, в окремих випадках висновок мазку Папаніколау може трактуватись як помилково позитивний результат, що у свою чергу, означає, що у здорової жінки помилково виставлений діагноз ДШМ. Незважаючи на ці недоліки, цитологічний мазок Папаніколау є найбільш ефективним і надійним методом діагностики ДШМ. Відрадным залишається факт, що при умові

раннього виявлення, терапії та подальшої профілактики майже всі випадки ДШМ можна радикально лікувати. Натомість без адекватного лікування велика частка ДШМ прогресує у рак. Слід зазначити, що жінки у яких виставлений діагноз ДШМ та котрі були ефективно проліковані, залишаються у групі ризику рецидиву дисплазії та раку шийки матки пожиттєво. На щастя, в часи піку діагностики ДШМ рак шийки матки різко скоротився. Безперечно це пов'язано із зростанням ефективності скринінгових методів, що верифікують дисплазії на ранніх стадіях.

Важливим методом профілактики ДШМ є поради з правильного і раціонального харчування [13,15]. На перший план виходить харчування продуктами, багатими на кальцій, зокрема: бобові, мигдаль, темно-зелені листові овочі (шпинат та капуста), броколі та цвітна капуста. Слід вживати у раціон продукти, багаті на антиоксиданти, у тому числі: фрукти (чорниця, вишні) та овочі (помідори, сквош та солодкий перець). Необхідно уникати вживання рафінованих продуктів, таких як, білий хліб, макаронні вироби та цукор, а надавати перевагу відварному м'ясу, рибі холодного копчення, оливкове масло та бобам, як альтернативи тваринному білку. Скоротити споживання трансжирних кислот – це фабричні хлібобулочні та ін. вироби (печиво, крекер, торти, картопля фрі, цибулині кільця, пончики) а також маргарин. Бажано обмежити вживання кофеїну, алкоголю та тютюну. Намагатися вживати 6-8 склянок фільтрованої води в день та займатися помірними фізичними навантаженнями щоденно протягом 30 хвилин, 5 разів на тиждень. Кілька популяційних досліджень вказують на ефективність дієти багатою бета-каротином (овочі та фрукти), яка достовірно сигніфікантно знижує ймовірність розвитку раку шийки матки [11, 14]. Вказане твердження стосується і деяких добавок, що містять бета-каротин. Натомість статини зменшують ефективність дії бета-каротину. Фолієва кислота (Вітамін В<sub>9</sub>) знижуючи рівень гомоцистеїну потенціують протиракову активність епітеліальних клітин шийки матки зменшуючи ймовірність дисплазії. Вважається, що оскільки гомоцистеїн потенціуює ДШМ, в раціон необхідно додавати продукти багаті фолієвою кислотою: омега-3 поліненасичені жирні кислоти, риб'ячий жир та ін. У достатній кількості рекомендовано вживати полівітаміни (групи А, В, С, D, E) та мікроелементи (магній, кальцій, цинк, селен) [12,16,17].

#### Висновки

У результаті наукового аналізу виявлено, що:

- 1) онкологічний ризик раку шийки матки у 2,58 рази був вищий



у жінок з позитивним тестом на ВПЛ, ніж у жінок не інфікованих цим вірусом;

2) інтраепітеліальна неоплазма шийки матки II та III ступеня частіше діагностується у жінок, інфікованих ВПЛ;

3) у жінок із негативним тестом на ВПЛ верифікується частіше ДШМ у вигляді цервіциту;

4) у жінок, не інфікованих ВПЛ, діагностується частіше інтраепітеліальна неоплазма шийки матки I ступеня;

5) хламідіоз, трихомоніаз, герпесвірус частіше діагностовано у жінок, інфікованих ВПЛ;

6) уреоплазмоз, бактеріальний вагіноз, генітальний мікоплазмоз частіше діагностовано у жінок із відсутнім ВПЛ.

**Подальші дослідження** будуть направлені на вивчення методу використання комплексної кількісної ПЛР у режимі реального часу із тестовим набором реагентів «Фемофлор-16», виявлення переваг додаткового імуногістохімічного визначення p16INK4A з метою діагностики дисплазії. Доцільно переглянути відношення до обов'язкового проведення раціональної психотерапії, що спрямована на стабілізацію психоемоційного стану та підвищення адаптивних можливостей організму жінки.

### Література

1. Живица А.В. Профілактика передпухлинних захворювань шийки матки у вагітних: автореф. дис. на здоб. наук. ступеня к. мед. н. : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / А.В. Живица. - Одеса, 2011. - 19 с.
2. Комиссарова О.Н. Применение алокина-альфа в комплексном лечении папилломавирусных поражений шейки матки у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. на соиск. уч. степени к. мед. н. : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / О.Н. Комиссарова. - Спб, 2011. - 17 с.
3. Крутікова Е.І. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексної терапії ендоцервікозів, ускладнених папіломавірусною інфекцією: автореф. дис. на здоб. наук. ступеня к. мед. н. : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Е.І. Крутікова. - Київ, 2004. - 22 с.
4. Кулаков В.И. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / В.И. Кулаков, И. Паавонен, В.Н. Прилепская. - М.: Информ Мед-пресс, 2008. - 56 с.
5. Кулініч Т.І. Клініко-патогенетичні аспекти комплексного лікування фонових процесів шийки матки: автореф. дис. на здоб. наук. ступеня к. мед. н. : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Т.І. Кулініч. - Київ, 2005. - 22 с.

6. Лечение трихомонадных вагинитов препаратами «мератин» и «мератин комби» / Г.И. Резниченко, Н.Ю. Резниченко, В.Ю. Потеня, И.В. Петелько // Женский доктор. - 2007. - № 4. - С. 9.

7. Патология тела и шейки матки: руководство для врачей / Под ред. Е.В. Коханевич. - Нежин: Гидромакс, 2009. - 352 р.

8. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу / С.И. Роговская. - [изд. 2-е]. - М.: Гэотар-Медиа, 2008. - Р. 7-124.

9. Сельский П.Р. Патоморфология фоновых заболеваний шейки матки. Иммунологический и микробиологический аспекты : автореф. дис. на соиск. уч. степени к. мед. н. : спец. 14.03.02 «Патологическая анатомия» / П.Р. Сельский. - Львов, 2004. - 19 р.

10. Сравнительная клинико-морфологическая характеристика особенностей органов-мишеней репродуктивной системы у женщин с хронической вирусно-бактериальной инфекцией / А. Г. Корнацкая, Т. Д. Задорожная, О. Ю. Борисюк, Д. В. Подольяк // Здоровье женщины. - 2005. - № 1. - С. 107-110.

11. Case-control study of plasma folate, homocysteine, vitamin B12, and cysteine as markers of cervical dysplasia / M.T. Goodman, K. McDuffie, B. Hernandez [et al] // Cancer. - 2000. - № 89(2). - P. 376-382.

12. Diet and premalignant lesions of the cervix: evidence of a protective role for folate, riboflavin, thiamin, and vitamin B12 / B.Y. Hernandez, K. McDuffie, L.R. Wilkens [et al] // Cancer Causes Control. - 2003. - № 14(9). - P. 859-870.

13. High recurrence rate of cervical dysplasia and persistence of HPV infection in HIV-1-infected women / A. Gingelmaier, T. Grubert, R. Kaestner [et al] // Anticancer Res. - 2007. - № 27(4A). - P. 1795-1798.

14. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN / M.C. Bell, P. Crowley-Nowick, H.L. Bradlow [et al] // Gynecol Oncol. - 2000. - № 78. - P. 123-129.

15. Plasma and dietary phytoestrogens and risk of premalignant lesions of the cervix : reports / B.Y. Hernandez, K. McDuffie, A.A. Franke [et al] // Nutr. Cancer. - 2004. - № 49(2). - P. 109-124.

16. Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions / W.S. Ahn, J. Yoo, S.W. Huh [et al.] // Eur. J. Cancer Prev. - 2003. - № 12. - P. 383-390.

17. Relation between deranged antioxidant system and cervical neoplasia / Y.T. Kim, J.W. Kim, J.S. Choi [et al] // Int. J. Gynecol. Cancer. - 2004. - № 14(5). - P. 889-895.

### Резюме

**Аль каси Мей Газі.** Оцінка ризику дисплазії шийки матки у поєднанні з вірусом папіломи людини та іншими венеричними захворюваннями.

Здійснено оцінку дисплазії шийки матки в поєднанні з вірусом папіломи людини та іншими венеричними захворюваннями. Доведено, що на ранніх стадіях неопластичні процеси шийки матки симптоматично не проявляються. Визначено, що онкологічний ризик раку шийки матки в 2,58 рази вище у жінок з позитивним тестом на вірус папіломи людини, ніж у неінфікованих жінок. Також хламідіоз, трихомоніаз, герпесвірус частіше діагностований у жінок, інфікованих зазначеним вірусом. Зате уреaplазмоз, бактеріальний вагіноз, геніальний мікоплазмоз частіше діагностовано у жінок з відсутнім вірусом папіломи людини.

**Ключові слова:** дисплазія шийки матки, неоплазма шийки матки, рак шийки матки, вірус папіломи людини, венеричні хвороби, метод Папаніколау.

#### Резюме

**Аль касы Мей Гази.** *Оценка риска дисплазии шейки матки в сочетании с вирусом папилломы человека и другими венерическими заболеваниями.*

Осуществлена оценка дисплазии шейки матки в сочетании с вирусом папилломы человека и другими венерическими заболеваниями. Доказано, что на ранних стадиях неопластические процессы шейки матки симптоматично не проявляются. Определено, что онкологический риск рака шейки матки в 2,58 раза выше у женщин с положительным тестом на вирус папилломы человека, чем у неинфицированных женщин. Также хламидиоз, трихомониаз, герпесвирус чаще диагностирован у женщин, инфицированных указанным вирусом. Зато уреaplазмоз, бактериальный вагиноз, генитальный микоплазмоз чаще диагностирован у женщин с отсутствующим вирусом папилломы человека.

**Ключевые слова:** дисплазия шейки матки, неоплазма шейки матки, рак шейки матки, вирус папилломы человека, венерические болезни, метод Папаніколау.

#### Summary

**Al Kasi Mae Ghazi.** *Assessment of risk of cervical dysplasia in conjunction with the human papilloma virus and other sexually transmitted diseases.*

The estimation of cervical dysplasia in combination with the human papillomavirus and other venereal disease was accomplished. It was proved that at the early stages the neoplastic processes of the cervix of uterus are not revealed symptomatically. Certainly, that the oncologic risk of the cervical cancer is 2,58 times higher at women with positive test of human papillomavirus, that at the unaffected women. Also chlamydiosis, trichomoniasis, and herpesvirus were more frequently diagnosed at women infected with the specified virus. Instead ureaplasmosis, bacterial vaginosis, and genital mycoplasmosis were more frequently diagnosed at women with the absent human papillomavirus.

**Key words:** cervical dysplasia, neoplasm of the cervix of uterus, cancer of the cervix of uterus, human papillomavirus, venereal disease, Papanicolaou method.

*Рецензент: д.мед.н., проф. В.В. Сімрок*

УДК 616.31:[616.176.8+617.52]-001-036-07-08-084-092

## ДООПЕРАЦІЙНА СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ПАТОЛОГІЇ ПАРОДОНТУ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ОДОНТОГЕННИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

А.О. Григорова

*Харківський національний медичний університет*

#### Вступ

Результати клінічного периопераційного моніторингу пацієнтів з запальними захворюваннями (ЗЗ) щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) свідчать про вплив комплексу факторів на формування у частини таких пацієнтів у післяопераційному періоді патології пародонту та, відповідно, зростання потреби у його лікуванні [1]. Серед провідних впливових факторів визначають: клініко-анамнестичні [8], морфологічні та конституційні фактори [2, 9], поведінкові та психофізіологічні [13], фактори, що характеризують обсяги і якість хірургічної допомоги [3, 10]. Індивідуальні комбінації таких факторів у пацієнтів з ЗЗ ЩЛД та їх поєднаний вплив здатні формувати безпосередній та тригерний ефект щодо розвитку патології пародонту у віддаленому післяопераційному періоді [2, 3, 12]. Відомі методичні підходи до оцінки такого впливу базуються на урахуванні патометричних показників окремих факторів та комплексного їх урахування шляхом визначення індивідуального несприятливого прогнозу патології пародонту з відповідною подальшою модифікацією факторів та корекції лікувально-реабілітаційної тактики, починаючи з доопераційного періоду [2, 3].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету МОЗ України «Лікування та реабілітація при запальних захворюваннях та пошкодженнях щелепно-лицевої ділянки з урахуванням психофізіологічного стану пацієнтів» (2013-2015 р.).

**Мета** дослідження полягала у обґрунтуванні алгоритму стратифікації пацієнтів з запальними захворюваннями ЩЛД за показником інтегрального ризику патології пародонту.