

УДК: 618.146:616.9- 022.6

ВПЛИВ ВІРУСНИХ АСОЦІАЦІЙ
НА РОЗВИТОК ПАТОЛОГІЧНИХ
ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ

А.В. Бойчук, В.О. Худоб'як

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
(м.Тернопіль, Україна)

Ключові слова: патологія шийки матки, вірус папіломи людини (ВПЛ), вірус простого герпесу (ВПГ), вірус Епіштейн-Барр (ЕВВ), цитомегаловірус (СМВ).

Резюме. Достовірність канцерогенного впливу вірусу папіломи людини (ВПЛ) на епітелій шийки матки на сьогоднішній день уже не викликає сумнівів. Міжнародне агентство по дослідженню раку (IARC) офіційно оголосило ВПЛ 16 та 18 типів канцерогенними факторами. Але тільки сама присутність ВПЛ в організмі людини не викликає розвитку раку шийки матки (РШМ). Для цього необхідні ініціюючі фактори, оскільки вважається, що в період активного статевого життя кожна жінка коли-небудь інфікується ВПЛ. У багатьох клінічних дослідженнях акцентується, що важливу роль в генезі малігнізації епітелію шийки матки, окрім наявності ВПЛ, відіграє низький рівень імунного захисту організму, а також хронічні запальні процеси геніталій, велика кількість абортів, травматизм у пологах, неадекватне лікування фонових захворювань шийки матки та інші. У статті висвітлені результати обстежень жінок із фоновими і передраковими захворюваннями шийки матки і з супутнім інфікуванням TORCH-інфекціями та інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Виявлено, що у жінок, навіть без інфікування ВПЛ, але при наявності в організмі вірусних асоціацій, таких як вірус простого герпесу 1/2 типу (ВПГ 1/2 типу), цитомегаловірус (СМВ), вірус Епіштейн-Барр (ЕВВ), висока частота розвитку передракових процесів шийки матки.

Вступ

Питанням діагностики та лікування патології шийки матки на сьогоднішній день присвячено багато досліджень. Одним із найважливіших етапів у вивченні розвитку раку шийки матки, без сумніву, є встановлення етіологічного фактору – вірусу папіломи людини і його впливу на виникнення і розвиток передракових захворювань шийки матки, їх подальшої трансформації у рак шийки матки [1, 2, 3].

Незважаючи на наявність значної кількості робіт вітчизняних та закордонних авторів, що вивчають проблему захворювань шийки матки, на сьогоднішній день залишається багато актуальних питань, пов'язаних з цією патологією, над розв'язуванням яких слід активно працювати [4, 5].

Патогенез фонових захворювань шийки матки досі є дискусійним, немає чітко визначених і визнаних усіма ланок розвитку даного процесу. Це, в свою чергу, визначає той факт, що, незважаючи на значний арсенал заходів та засобів для лікування ерозії шийки матки, їхня ефективність є недостатньою, найчастіше через формальний підхід до підбору тактики лікування. Усе зазначене призводить до значної кількості рецидивів захворювання або відсутності позитивних результатів лікування [6].

Достовірність канцерогенного впливу ВПЛ на епітелій шийки матки на сьогоднішній день уже не викликає сумнівів. Міжнародне агентство по дослідженню раку (IARC) офіційно оголосило ВПЛ 16 та 18 типів канцерогенними факторами. Це ж відображено і в прес-релізі Всесвітньої організації охорони здоров'я в Женеві у 1996 році [7]. Але також відомо, що ВПЛ може самоелімініватися з

організму, навіть без патогенетичного лікування. Вірусна ДНК може існувати у 2 формах. Перша - епісомальна, коли ДНК тривалий час знаходиться у вільному стані в цитоплазмі клітини, саме тоді відбувається продукція нових вірусних одиниць. Друга форма - інтегрована, коли ДНК віруса вбудовується в геном клітини господаря. У цій формі вірусні частини не продукуються. Якщо перша форма вважається оборотною, то друга – дуже часто закінчується розвитком карциноми [3, 8]. Ще у 1989 році Харальд цур Хаузен висунув концепцію, згідно якої ВПЛ є причиною розвитку РШМ, за що у 2008 році отримав Нобелівську премію. Але тільки сама присутність ВПЛ в організмі людини не викликає розвитку РШМ. Для цього необхідні ініціюючі фактори, оскільки вважається, що в період активного статевого життя кожна жінка коли-небудь інфікується ВПЛ [1]. У багатьох клінічних дослідженнях акцентується, що важливу роль в генезі малігнізації епітелію шийки матки, окрім наявності ВПЛ, відіграє низький рівень імунного захисту організму, а також хронічні запальні процеси геніталій, велика кількість абортів, травматизм в пологах, неадекватне лікування фонових захворювань шийки матки та інші. Але не підлягає сумніву одне – карцинома розвивається на фоні патологічних станів шийки матки, а не на незміненому органі [9, 10, 11, 12].

Найпоширенішими інфекціями, які виділяють при захворюваннях шийки матки, окрім ВПЛ, є *Chlamydia trachomatis*, вірус простого герпесу, цитомегаловірус, і гарднерели [13, 14]. Поєднання ВПЛ і інших інфекцій посилює вірусне наванта-

ження, що швидше призводить до неопластичної трансформації епітелію [15, 16, 17]. Згідно останніх даних різних авторів, вірусні ураження шийки матки при фонових і передракових захворюваннях виявляються у 52,2 %. Із них ВПЛ виявляється у 15-25%, ВПГ - у 14-40%, комбіноване ураження ВПЛ і ВПГ зустрічається у 22,8% [18, 19, 20, 21]. Поєднання ВПЛ і інших інфекцій, зокрема CMV, вірусу Епштейн-Барр зустрічається рідше і дані про них досить обмежені. Також досі остаточно не встановлено ступінь впливу асоціації різних інфекційних агентів на можливість розвитку передракових захворювань і власне раку шийки матки.

Мета і завдання дослідження

Виявити зв'язок між асоціацією вірусних інфекцій в організмі жінки, зокрема таких як ВПЛ, ВПГ 1/2 типу, цитомегаловірус і вірус Епштейн-Барр, та ступенем важкості передракових процесів шийки матки.

Матеріали і методи дослідження

Обстеження жінок проводилося в умовах центру планування сім'ї пологового будинку Рівненської міської ради і жіночої консультації №1 поліклініки №2 Рівненської міської ради. Під нашим спостереженням знаходилося 50 жінок з передраковими станами шийки матки (CIN1, CIN2, CIN3, лейкоплакія) у віці від 21 і до 55 років. Середній вік жінок становив 30 років. Усіх пацієнок було розділено на 2 рівноцінні групи по 25 жінок у кожній. Контрольну групу становили 20 жінок із фоновими процесами шийки матки без супутнього ураження ВПЛ, CMV, вірусом Епштейн-Барр чи іншими ІПСШ.

Обстеження усіх пацієнок розпочиналося із вивчення анамнестичних даних. У спеціально розроблених індивідуальних картах обстеження реєструвалися дані про скарги пацієнок, 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.

Під час обстеження використовували клінічні, біохімічні, гістологічні, апаратно-інструментальні методи обстеження. Зокрема, вивчалися результати CVU, цитології, Пап-тесту, даних розширеної кольпоскопії, гістологічного обстеження, УЗД, результатів обстеження на ІПСШ і ВПЛ методом ПЛР, TORCH-інфекції. Усі обстеження проводили

згідно Наказів МОЗ України.

Цитологічні мазки фарбували за методом Романовського-Гімзе, а для визначення ступеня важкості патологічного процесу шийки матки використовували класифікацію за Richart. Забір мазеріалу для виявлення ДНК збудників *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* (*urealiticum+parvum*), ВПЛ, CMV, вірусу простого герпесу 1/2 типу, вірусу Епштейн-Барр проводився урогенітальною щіточкою з цервікального каналу, стінок піхви та з уретри. Забраний матеріал переносився у пробірку типу «епіндорф», що містила розчин-консерватор. Полімеразна ланцюгова реакція проводилася за допомогою комплектів «АмпліСенс» (Росія) для ампліфікації ділянок ДНК криптичної плазмиди хламідії, вірусів папіломи людини, мікоплазми, уреаплазми.

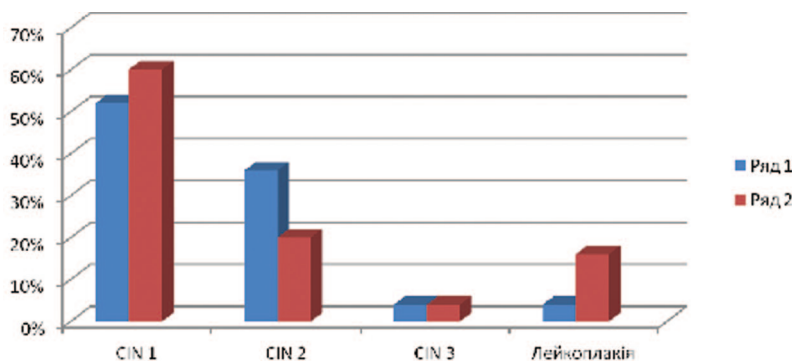
Усім обстежуваним проводилася кольпоскопічна діагностика за допомогою відеокольпоскопа МК-200 з оптичною відеосистемою і з використанням 3-ступеневого збільшення (8, 12, 20 крат) та зеленого світлофільтра для покращення контрастності зображення. Протокол кольпоскопічного обстеження оформляли згідно з Міжнародною кольпоскопічною класифікацією, прийнятою в Ріоде-Жанейро в 2011 році.

При кольпоскопічно діагностованих змінах на шийці матки та/або результатах цитологічного обстеження, характерних для дисплазій або раку, проводилася прицільна біопсія за допомогою конхотому К-139 зі щілеподібним отвором з подальшим гістологічним обстеженням. Усі пацієнтки, перед проведенням біопсії добровільно підписали інформовану згоду на проведення обстеження.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з результатами проведеного дослідження виявлено наступне. У 1 групі обстежуваних ВПЛ виявлено у 25 пацієнок, тобто у 100%, а ІПСШ – у 10 пацієнок (40%). У 2 групі ВПЛ виявлено лише у 12 пацієнок (48%), тоді як герпес 1/2 типу – у 13 (52%), CMV – у 14 (56%) EBV – у 8 (32%), а ІПСШ – у 12 пацієнок (48%).

У 1 групі розвиток дисплазій спостерігався в наступній кількості: CIN 1 у 13 пацієнок (52%), CIN 2 у 9 (36%) і CIN 3 у 1 пацієнтки (4%), а лейкоплакія у 1 пацієнтки (4%). У 2 групі CIN 1 було виявлено у 15 пацієнок (60%), CIN 2 у 5 (20%) CIN 3 у 1 (4%), а лейкоплакія у 4 пацієнок (16%) відповідно. Результати обстеження по ступенях передракових захворювань представлені в діаграмі 1.



Діаграма 1. Розповсюдженість передракових захворювань у обстежуваних жінок

Висновки

Отже, виходячи з результатів отриманих досліджень, можна зробити висновок, що дисплазії шийки матки розвиваються не лише при обов'язковій наявності в організмі вірусу папіломи людини, але й при асоціації вірусних агентів, таких як вірус простого герпесу 1/2 типів, CMV, вірусу Епштейн-Барр. При цьому достовірної різниці в важкості передракових процесів, залежно від виду збудника не виявлено, але лейкоплакії частіше спостерігаються у пацієток із інфікуванням TORCH-інфекціями, порівняно із пацієтками, інфікованими виключно ВПЛ.

Література

1. Мынбаев О. А. Вирус папилломы: вековая история коварного спутника человечества / О. А. Мынбаев, М. Ю. Елисеева // З турботою про жінку. – 2011. - № 9. – с. 14-18.
2. Татарчук Т. Ф. Современная тактика ведения пациенток с ВПЧ - ассоциированными неоплазиями. Основные рекомендации Eurogin 2011 / Т. Ф. Татарчук, Н. К. Силина // Репродуктивная гинекология. - 2011. - №1. – с.78-79.
3. Жук С. І. Використання препарату Лаферон-ФармБіотек у лікуванні патології шийки матки, асоційованої з ВПЛ / С. І. Жук, І. Ю. Поліщук // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. - №1. – с. 47-51
4. Кишакевич І. Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією / І. Т. Кишакевич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. - №2. – с.116-118.
5. Beruchashvili M. Morphology of the reproductive age women cervical epithelium under hypothyreosis/ M. Beruchashvili, L. Gogiashevili, Z. Tsagareli, Z. Topuria// Georgian Med News. – 2013. - №214. – p.7
6. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии / Г. Бауер. – М.: Гэотар-Мед. - 2002. - 287 с.
7. Видяева И. Г. Детекция вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска у женщин репродуктивного возраста с патологией шейки матки / И. Г. Видяева, Л. Н. Уразова, Е. Г. Никитина, Л. Ф. Писарева, Л. А. Агаркова [и др.] // Практическая медицина. – 2009. - №4. – с. 71-73
8. Лебедюк В. Папилломавирусы и предраковые состояния шейки матки / В. Лебедюк // З турботою про жінку. – 2010. - №4. – с. 8-10
9. Аполихина И. А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И. А. Аполихина. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002. – 111с.
10. Бугрей О. В. Анализ случаев патологии шийки матки у больных с папилломавирусной инфекцией / О. В. Бугрей, А. А. Молошок // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. - №3 (32). – с. 244.
11. Волошина Н. Н. Патология шейки матки, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией: актуальность и пути решения проблемы / Н. Н. Волошина // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. - №5. – с. 40-43.
12. Коротич С. Є. Імунні і мікробіологічні аспекти захворювань шийки матки / С. Є. Коротич // Жіночий лікар. – 2008. - №4. – с. 28.
13. Кишакевич І. Т. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями / І. Т. Кишакевич // Вісник наукових досліджень. – 2003. - №4. – с.58-60
14. Луцик Б. Д. Застосування препарату «Протефлазид» у лікуванні вірусних ендоцервіцитів, ерозій шийки матки / Б. Д. Луцик, С. О. Кравець, Л. С. Гуцак, В. А. Філіпський, Фірас Зей До // Медицина залізничного транспорту України. – 2003. - №4. – с. 57-59.
15. Gottlieb S. L, Douglas JM, Jr, Schmid DS, et al. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted disease-clinics. J. Infect. Dis. 2002. - №185. – P.1381-1389.
16. Семенов Д. М. Триггерные факторы, определяющие клиническое течение папилломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки / Д. М. Семенов // Охрана материнства и детства. – 2006. - №2-8. – с. 98-106.
17. Єгоров О. О. Комплексна діагностика передпухлинних захворювань шийки матки / О. О. Єгоров // Жіночий лікар. – 2010. - №5. – с. 37-43.
18. Довлетханова Э. Р. Современный взгляд на возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин / Э. Р. Довлетханова // Акушерство и гинекология. – 2013. - №1.-с.1-4.
19. Бейманова Е. В. Роль герпетической инфекции в формировании гинекологической патологии / Е. В. Бейманова, С. Н. Занько // Охрана материнства и детства. – 2010. - №1-15. – с. 78-83.
20. Брагина М. Патология шейки матки: проблемы и перспективы / М. Брагина // З турботою про жінку. – 2010. - №3. – с. 10-13.
21. Русакевич П. С. Системный и функциональный подход к диагностике и лечению вирусных изменений цервикса / П. С. Русакевич, Р. В. Гришанович // Сибирский онкологический журнал. – 2011. - №3(45). – с.22-28.

Перспективи подальших досліджень

Незважаючи на існування численних досліджень, гіпотез, біологічні закономірності неопластичної трансформації у жінок із СІН на тлі поєднання герпетичної, папіломавірусної та інших інфекцій залишаються дискусійними, доступні дані літератури не завжди однозначні, причинно-наслідковий зв'язок між ними знаходиться в процесі вивчення. І головне – немає розроблених чітких рекомендацій, схем лікування жінок з поєднаною вірусною асоціацією. Саме тому дана тема є важливою для подальших досліджень.

**ВЛИЯНИЕ ВИРУСНЫХ АССОЦИАЦИЙ
НА РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ**

А.В. Бойчук, В.О. Худобяк

**ГВНЗ «Тернопольской государственной
медицинский университет
им. И.Я.Горбачевского МОЗ Украины»
(г.Тернополь, Украина)**

Резюме. Достоверность канцерогенного воздействия вируса папилломы человека (ВПЧ) на эпителий шейки матки на сегодняшний день уже не вызывает сомнений. Международное агентство по исследованию рака (IARC) официально объявило ВПЧ 16 и 18 типов канцерогенными факторами. Но только само присутствие ВПЧ в организме человека не вызывает развития рака шейки матки (РШМ). Для этого необходимы иницирующие факторы, поскольку считается, что в период активной половой жизни каждая женщина когда-нибудь инфицируется ВПЧ. Во многих клинических исследованиях акцентируется, что важную роль в генезе малигнизации эпителия шейки матки, кроме наличия ВПЧ, играет низкий уровень иммунной защиты организма, а также хронические воспалительные процессы гениталий, большое количество аборт, травматизм в родах, неадекватное лечение фоновых заболеваний шейки матки и другие. В статье освещены результаты обследований женщин с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки и сопутствующим инфицированием TORCH-инфекциями и инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Выявлено, что у женщин, даже без инфицирования ВПЧ, но при наличии в организме вирусных ассоциаций, таких как вирус простого герпеса 1/2 типа (ВПГ 1/2 типа), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейн-Барр (ЕВБ), высокая частота развития предраковых процессов шейки матки.

Ключевые слова: патология шейки матки, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус простого герпеса (ВПГ), вирус Эпштейн-Барр (ЕВВ), цитомегаловирус (СМВ).

**EFFECT OF VIRAL ASSOCIATIONS ON
THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL
PROCESSES OF CERVIX**

A.V.Boychuk, V.O.Khudobiak.

**SHEI «Ternopil State Medical University named
after I.Ya.Horbachevskij Ministry of Public
Health of Ukraine»
(Ternopil, Ukraine)**

Summary. There is no longer in doubt today the reliability of carcinogenic effect of human papillomavirus (HPV) on cervical epithelium. International Agency for Research on Cancer (IARC) officially announced HPV types 16 and 18 as carcinogenic factors. But the only presence of HPV in humans does not cause the development of cervical cancer. This requires initiating factors, as it is believed that during active sexual life every woman can be attached by HPV. A low immune defense of the body, chronic inflammation of the genitals, a large number of abortions, trauma during delivery, inadequate treatment of background diseases of the cervix and other factors in addition to the presence of HPV plays an important role in the genesis of malignancy of cervical epithelium. It's showed in many clinical trials. The article highlights the results of examinations of women with background and precancerous cervical diseases and accompanied with TORCH-infections and infections transmitted sexually. It was found out that women even without HPV infection, but with the presence of virus associations such as herpes simplex virus type 1/2, cytomegalovirus, Epstein-Barr, high incidence of precancerous cervical processes.

Keywords: pathology of cervix, human papillomavirus (HPV), herpes simplex virus (HSV), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV).