

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирсанова С. В. Клинико-социальная характеристика пациентов с частичным отсутствием зубов и внедрение критериев качества жизни для оценки эффективности их лечения : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.22 – «стоматология» / С. В. Кирсанова. – М., 2008. – 21 с.

2. Алекунов Г. Ю. Аналіз надання ортопедичної стоматологічної допомоги жителям м. Донецька і області за 2004–2008 рр. / Г. Ю. Алекунов // Український стоматологічний альманах. – 2009. – № 3. – С. 12–14.

3. Лабунець В. А. Розробка наукових основ планування стоматологічної ортопедичної допомоги на сучасному етапі її розвитку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.00.22 – «стоматология» / В. А. Лабунець. – К., 2000. – 36 с.

4. Палійчук І. В. Контроль якості лікування хворих зі знімними пластинковими протезами з акрилових

пластмас : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.21 – «стоматология» / І. В. Палійчук. – Полтава, 1998. – 17 с.

5. Чулак Л. Д. Технология изготовления биоинертных зубных протезов / Л. Д. Чулак, А. А. Бас, В. В. Вальда. – Одесса : ОДМУ, 2005. – 206 с.

6. Гаврилов Е. И. Ортопедическая стоматология / Е. И. Гаврилов, А. С. Щербаков. — 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1984. – 576 с.

7. Давиденко Г. М. Стан неспецифічної резистентності тканин ротової порожнини у хворих на цукровий діабет в різні терміни користування знімними частковими пластинковими протезами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.21 – «стоматология» / Г. М. Давиденко. – Полтава, 1998. – 18 с.

8. *Glycaemic disorders in denture stomatitis* / L. Vitkov, R. Weitgasser,

A. Lugstein [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 1999. – N 28 (9). – P. 406–409.

9. Клинико-микробиологические аспекты и контроль эффективности консервативного лечения воспаления пародонта у больных сахарным диабетом 1 типа / В. Н. Царев, Г. М. Барер, О. О. Янушевич [и др.] // *Стоматолог.* – 2006. – № 4. – С. 40–46.

10. Максудов М. М. Протезирование зубов металлическими коронками у больных сахарным диабетом / М. М. Максудов, Р. Р. Гусейнов, М. Г. Муртазалиев // *Стоматология.* – 1981. – № 1. – С. 57–58.

11. Двойников А. И. Особенности протезирования у больных сахарным диабетом / А. И. Двойников, В. Д. Синицин, Т. П. Тимофеева-Кольцова // *Стоматология.* – 1989. – № 4. – С. 55–56.

12. Ясиновский М. А. К физиологии, патологии и клинике слизистых оболочек / М. А. Ясиновский. – Х. ; К. : Укрмедгиз, 1931. – 170 с.

УДК 618.1-022:578.827.1

О. І. Стрельник

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ І ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ, СПРИЧИНЕНИХ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ У ЮНИХ ЖІНОК

Одеський національний медичний університет

Незважаючи на значні успіхи у вивченні етіопатогенезу інвазивних уражень шийки матки, постійний пошук і оптимізацію лікувально-профілактичних заходів, цервікальні інтраепітеліальні неоплазії все ще становлять глобальну проблему для медичної науки та практики [1–3]. Значне помолодшання дебюту захворювання диктує необхідність впровадження високоефективних методів лікування та вторинної профілактики. Сучасні уявлення про етіологічну роль вірусу папіломи людини (ВПЛ) як основного екзогенного фактора цервікального канцерогенезу потребують при плануванні лікувально-профілактичних заходів враховувати такі властивості ВПЛ-асоційованих уражень, як ви-

сока контагіозність вірусу, гістофізіологічні особливості шийки матки, гормональні й імунологічні зрушення, шкідливі звички, а також висока сексуальна активність молодих жінок порівняно з іншими віковими групами [1; 3; 4]. В окремих роботах ВПЛ розглядається як можливий етіологічний фактор безплідності, невиношування вагітності та внутрішньоутробного інфікування плода [4], що також обумовлює високу медико-соціальну значущість генітальної папіломавірусної інфекції (ГПВІ) в цій віковій групі.

Відповідно до сучасних даних, кожна третя сексуально активна жінка має різноманітні форми клінічних проявів ГПВІ. Деякі штами ВПЛ (16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 62,

66, 70) є високоонкогенними, інші (6, 11, 13, 42, 44) спричинюють аногенітальні кондиломи [5]. Значна кількість (15–20 %) мають безсимптомну форму ВПЛ-інфекції [6].

В останні роки набули популярності методи профілактики ГПВІ за допомогою вакцин [7]. Україна була однією з перших країн СНД, яка зареєструвала ВПЛ-вакцини та дозволила їхнє використання. Втім, вакцина досі призначається без урахування вихідного імунологічного статусу, а чинні клінічні протоколи не передбачають проведення імунокорекції під час лікування. На жаль, не набула поширення первинна вакцинопрофілактика ГПВІ, тому актуальним залишається забезпечення молодих жінок засобами вторинної вакцинопро-



філактики ВПЛ-асоційованих захворювань [8].

У фаховій літературі наводяться результати досліджень, які свідчать про зміни у стані імунної системи у хворих на ГПВІ, однак такі дані є нечисленними та суперечливими [9; 10]. Враховуючи той факт, що вивчення стану імунної системи дозволяє проводити диференційоване лікування хворих на ГПВІ та прогнозувати перебіг хвороби, ми вважаємо за необхідне подальше вивчення цього питання. Найбільш перспективною, на нашу думку, є комплексна терапія, що передбачає диференційоване хірургічне лікування на фоні системної терапії з застосуванням імуномодуляторів. З факторів, застосовуваних для деструкції патологічно змінених тканин, особливе місце належить кріовпливу, який, на відміну від електроексцизії, лазера та механічного хірургічного видалення, супроводжується імуномодуючим ефектом і косметичними перевагами [11].

Метою дослідження була оцінка ефективності комплексного лікування та вторинної профілактики захворювань шийки матки, спричинених папіломавірусною інфекцією у юних жінок, шляхом застосування індуктора ендogenous інтерферону аміксину, кріовпливу та ВПЛ-вакцини.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі наукові завдання:

— виявити найвагомші фактори ризику ГПВІ, особливості клінічної та морфологічної картини;

— дати оцінку імунного й інтерферонового статусу у хворих на ГПВІ при інфікуванні високоонкогенними та іншими типами ВПЛ;

— розробити комплексний метод лікування хворих на ГПВІ з застосуванням індуктора ендogenous інтерферону аміксину, кріовпливу та ВПЛ-вакцини;

— оцінити зміни в імунній системі й інтерфероновому статусі у хворих на ГПВІ при традиційному та розробленому комплексному методах лікування;

— оцінити ефективність розробленого комплексного методу лікування.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконане у 2007–2010 рр. на базі медичного центру Одеської національної морської академії. Обстежено 40 жінок із верифікованою ГПВІ, віком 19–25 років, середній вік яких становив $(21,4 \pm 0,2)$ року. Всі пацієнтки були комплексно обстежені з дотриманням вимог наказів № 620 МОЗ України від 29.12.2003 р. та № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» [12; 13]. Вивчалися клініко-анамнестичні характеристики, проводили цитоморфологічне дослідження, просту та розширену кольпоскопію; за необхідності виконувалось УЗД органів малого таза, за показаннями проводилася консультація пацієнток спеціалістами суміжних спеціальностей.

Для верифікації ВПЛ використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), для виділення ДНК із біопроб застосовували стандартні набори виробництва НВФ «Літех» (Росія). Цитоморфологічне дослідження виконувалося на матеріалі, взятому з екто- й ендоцервіксу та, за необхідності — з найбільш зміненої ділянки шийки матки за допомогою спеціальної щітки; препарати забарвлювали за методиками Папаніколау і Паппенгейма. При оцінці цитоморфологічних результатів брали до уваги наявність цитологічних маркерів вірусного ураження ВПЛ, ступінь вираженості змін з боку ядра. Аналізували ядерно-цитоплазматичне співвідношення, звертали увагу на наявність передпухлинних змін епітелію ендоцервіксу та циліндричного епітелію.

Імунологічний статус оцінювали за показниками гуморального імунітету. Концентрацію імуноглобулінів IgA, IgG та IgM визначали методом ІФА з використанням стандартного

набору моноспецифічних антисироваток до імуноглобулінів кожного класу («Гамалея», Росія). Рівень α - і γ -інтерферонів у пацієнтів визначали методом ІФА (набір «ProCon IF2plus» «Протеїновий контур», Росія) на автоматичному рідері «Human» (Німеччина). Додатково проводилося серологічне обстеження методом ІФА на вірус простого герпесу 1/2 типів із використанням комерційного діагностичного набору «Herpes simplex-virus type 1+2 (HSV 1+2) Ig, Ig Elisa» («Novum Diagnostica GmbH», Німеччина).

Лікування пацієнток проводили диференційовано, за показаннями призначали деструктивні, хірургічні або локальні методи у комбінації з етіотропними препаратами системної дії. Лазеродеструкція застосована в 1 (2,5 %) пацієнтки, хіміофіксація солковагіном — у 2 (5,0 %), кріодеструкція — у 37 (92,5 %) жінок. Обсяг лікувально-профілактичних заходів залежно від ступеня тяжкості патологічного процесу був різним. Так, при CIN I проводили кріовплив у обсязі субепітеліальної ексцизії, при більш глибоких ураженнях виконували конізацію. У 20 випадках (основна група) була застосована вакцина ЦЕРВА-РИКС (GlaxoSmithKline, Велика Британія), 1 доза якої (0,5 мл) містить протеїн ПВЛ тип 16L1 — 20 мкг, протеїн ПВЛ тип 18L1 — 20 мкг. Первинний курс щеплення складався з трьох доз: ініціюючої, через місяць і через півроку після ініціюючої. Вакцину вводили внутрішньом'язово у *m. deltoideus*. Бустерна доза після проведення курсу вакцинації не використовувалася. Референтною виступила група жінок, які підлягали лікуванню без застосування вакцини (n=20).

Основна група була розподілена на дві підгрупи: I — жінки, що отримували вакцину без імунокорекції (n=10), II — пацієнтки, які одержували з метою імунокорекції індуктор інтерферону дигідрохлорид 2,7-біс-[2-(діетиламіно)еток-



си]-флуорен-9-он (аміксин) за такою схемою: перші 2 доби по 0,125 г, після цього — через 48 год по 0,125 г (2,5 г на курс). Час катamnестичного спостереження становив два роки.

Статистичну обробку проводили методом дисперсійного аналізу з застосуванням програми Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) [14].

Результати дослідження та їх обговорення

Як показали наші дослідження, більшість (77,5 %) пацієнток з ГПВІ починали раннє статеве життя, мали не менше двох статевих партнерів у житті, 27,5 % пацієнток ігнорували бар'єрні методи контрацепції. Ці фактори слід розглядати як детермінанти підвищеного ризику інфікування ВПЛ.

У 30 (75,0 %) обстежених жінок визначалася дисплазія плоского епітелію шийки матки у стадії CIN I (60,0 %) і CIN I-II (15,0 %). У значній кількості пацієнток спостерігалися різноманітні запальні захворювання геніталій: вульвовагініт (10,0 %), бактеріальний вагіноз (27,5 %), цервіцит (5,0 %), кандидоз (2,5 %), хронічний ендометрит (22,5 %). В одному випадку діагностований поліп ендометрія. Трихомоніаз був діагностований у 4 (10,0 %) обстежених жінок, хламідіоз — у 2 (5,0 %), уреаплазмоз — у однієї пацієнтки.

За даними нашого дослідження, у 10 (25 %) пацієнток визначалися високоонкогенні штами вірусу. У 12,5 % хворих наявне інфікування кількома штамами ВПЛ. У значній кількості обстежених жінок з ГПВІ спостерігалася ко-інфекція HSV-1/2. Частота виявлення високих титрів анти-HSV-1/2 IgG, що свідчить про інфікування вірусом простого герпесу типів 1 і 2, становила 77,5 % (31 випадок), при цьому у 6 (15,0 %) пацієнток спостерігалася гостра стадія інфекційного процесу (високі титри анти-HSV-1/2 IgM).

При дослідженні імунного статусу пацієнток встановлено що при нормі 1,25–2,5 г/л

середня концентрація IgA у них становила (2,2±0,1) г/л (у 40 % обстежених відзначалося перевищення нормативних значень). Вміст IgM в основній групі дорівнював (1,20±0,06) г/л при нормі 0,65–2,0 г/л, а IgG — (9,3±0,6) г/л, що відповідає нормативним значенням 7,5–18 г/л. Таким чином, для хворих на ГПВІ була притаманною висока активність секреторного імуноглобуліну IgA при помірному зростанні активності імуноглобуліну IgM і нормальній активності IgG. Ці зміни не залежали від онкогенності штаму ВПЛ, який спричинював захворювання ($r = -0,09$; $p > 0,05$).

Концентрація α - та γ -інтерферону відповідала нормативним значенням — (11,2±3,5) і (8,3±0,7) пг/мл відповідно. Кореляція між показниками вмісту IgA й інтерферонів була відсутня: $r = 0,04$ ($p > 0,05$) для пари «IgA- γ -інтерферон» і $r = 0,07$ ($p > 0,05$) для пари «IgA- α -інтерферон». Зважаючи на високі значення дисперсії імунологічних показників, нами проведений аналіз варіаційних рядів із виділенням зон низьких (<Q1, тобто 1–25-й процентиля), середніх (Q2–3, тобто 26–50-й процентиля) та високих (>Q1, тобто 76–100-й процентиля) значень. При цьому у 4 (10,0 %) випадках наявне поєднання низьких значень за п'ятьма показниками, у 5 (12,5 %) — за чотирма, у 6 (15 %) — за трьома, у 6 (15 %) — за двома. При цьому абсолютні значення за відповідними показниками у пацієнток відповідали нижній межі середньої популяційної норми, тобто спостерігалася субклінічна загальна варіабельна недостатність гуморальної ланки імунітету.

Після проведення курсу профілактичної вакцинації (основна група) та лікування асоційованих із ГПВІ станів пацієнтки підлягали спостереженню протягом двох років. Завдяки особливостям контингенту пацієнток медичного центру, на базі якого проводилося дослідження (переважна більшість з них є

студентками денної форми навчання), випадків виходу учасниць з програми катamnестичного спостереження не було.

При оцінці змін в імунній системі й інтерфероновому статусі у хворих на ГПВІ при традиційному та розробленому комплексному методах лікування, встановлено, що традиційний метод лікування (без імунокорекції та вторинної вакцинопрофілактики) практично не впливає на показники гуморального імунітету (рисунок). Водночас при застосуванні аміксину була досягнута нормалізація вмісту імуноглобулінів і збільшення секреції α - і γ -інтерферону, що свідчить про очевидні переваги запропонованої схеми лікування.

Серед 20 пацієнток, які пройшли з профілактичною метою курс вакцинації, було два випадки рецидиву ерозії шийки матки на фоні ГПВІ. Цікаво, що ці жінки не одержували імунокоригувальної терапії аміксином. Натомість, серед пацієнток II групи випадків рецидивування не було. Серед пацієнток групи порівняння, в яких вакцинація не проводилася, було шість випадків рецидиву, з яких у п'яти на етапі лікування спостерігалися явища субклінічної загальної варіабельної недостатності гуморальної ланки імунітету вторинного генезу.

Таким чином, зниження відносного ризику рецидиву при використанні ВПЛ-вакцини та кровопливу без імунокорекції становило 0,18 при 95 % ДІ 0,08; 0,42. Водночас застосування імунокорекції аміксином знижує відносний ризик до ЗВР=0,91 (0,04; 4,07). Таким чином, застосування у комплексній терапії кровопливу, індукторів інтерферону та ВПЛ-вакцини є виправданим.

Висновки

1. Основними факторами ризику для виникнення ГПВІ є ранній дебют статевого життя та ігнорування бар'єрних методів контрацепції.

2. У жінок із ГПВІ у 75 % випадків спостерігається дисплазія плоского епітелію ший-



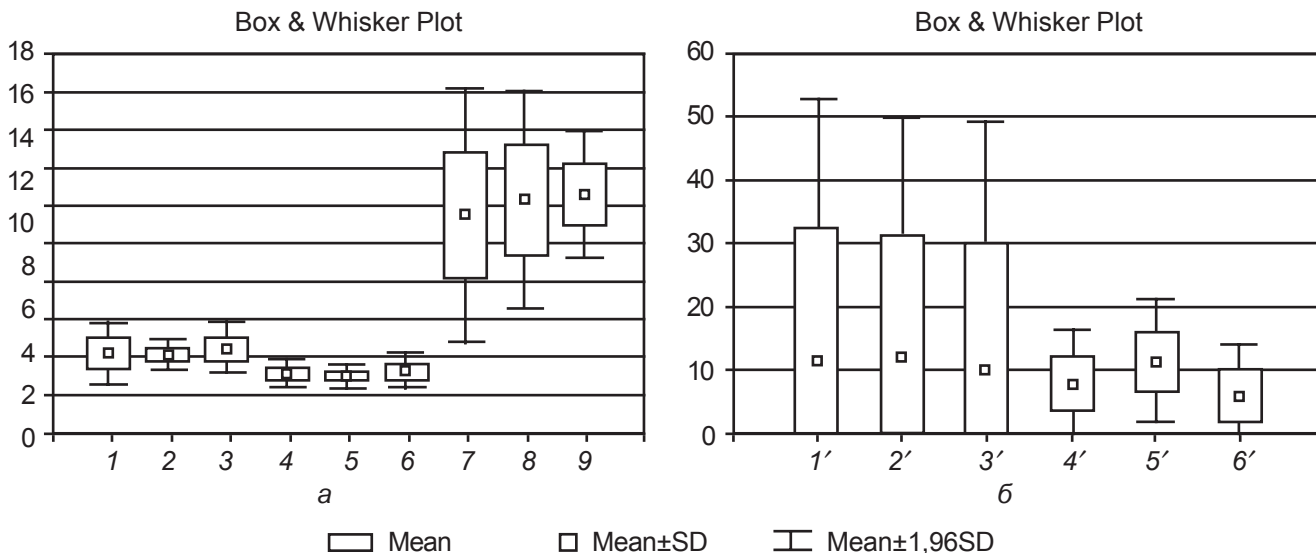


Рисунок. Динаміка показників гуморального імунітету при застосуванні різних методів лікування: а — імуноглобулінів: 1 — IgA; 2 — IgA-complex; 3 — IgA-trad; 4 — IgM; 5 — IgM-complex; 6 — IgM-trad; 7 — IgG; 8 — IgG-complex; 9 — IgG-trad; б — інтерферонів: 1' — alpha-interferon; 2' — alpha-IF-complex; 3' — alpha-IF-trad; 4' — gamma-IF; 5' — gamma-IF-complex; 6' — gamma-IF-trad

ки матки в стадії CIN I–II, у 12,5 % — запальні захворювання геніталій, у 77,5 % — коінфікування вірусом простого герпесу типів 1 і 2. У 25 % пацієнток, інфікованих ВПЛ, визначалися високоонкогенні штами вірусу, при цьому у 12,5% хворих наявне інфікування кількома штамами ВПЛ.

3. Для хворих на ГПВІ є притаманною висока активність секреторного імуноглобуліну IgA при помірному зростанні активності імуноглобуліну IgM і нормальних рівнях активності IgG, α -інтерферону і γ -інтерферону. Втім, близько 52,5 % хворих мають один чи кілька показників гуморального імунітету на рівні нижньої межі норми.

4. Традиційний метод лікування (без імунокорекції та вторинної вакцинопрофілактики) практично не впливає на показники гуморального імунітету. Водночас при застосуванні аміксину були досягнуті нормалізація вмісту імуноглобулінів і збільшення секреції α - і γ -інтерферону.

5. Застосування ВПЛ-вакцини при ГПВІ без проведення імунокорекції дозволяє значно знизити ризик виникнення рецидивів (ЗВР=0,18; 95 % ДІ — 0,08; 0,42). На фоні імунокорекції індукторами інтерферо-

ну ефективність вакцинопрофілактики значно збільшується (ЗВР=0,91; 0,04; 4,07).

6. Комплексна терапія ГПВІ з застосуванням індуктора ендогенного інтерферону аміксину, кровопливу та ВПЛ-вакцини є безпечною і високоефективною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дубініна В. Г. Папіломавірусна інфекція: сучасний стан проблеми / В. Г. Дубініна, Н. Г. Кузєва // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 5. — С. 70–75.
2. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки : рук. для практикующего врача / С. И. Роговская. — М., 2008. — 192 с.
3. Шевчук О. В. Генітальна папіломавірусна інфекція у жінок / О. В. Шевчук, В. М. Запорожан, Н. М. Рожковська // ПАГ. — 2000. — № 6. — С. 119–122.
4. Hager W. D. Human papilloma virus infection and prevention in the adolescent population. / W. D. Hager // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2009. — Vol. 22 (4). — P. 197–204.
5. Human papilloma virus associated with genital infection / S. Ljubojevic, J. Lipozencic, D. L. Grgec [et al.] // Coll Antropol. — 2008. — Vol. 32 (3). — P. 989–997.
6. Papillomavirus humano e neoplasia cervical / M. I. Rosa, L. R. Medeiros, D. D. Rosa [et al.] // Cad Saude Publica. — 2009. — Vol. 25 (5). — P. 953–964.
7. Oaknin A. Human papilloma-virus vaccine and cervical cancer pre-

vention. / A. Oaknin, M. P. Barretina // Clin. Transl. Oncol. — 2008. — Vol. 10 (12). — P. 804–811.

8. Szarewski A. HPV vaccine: Cervarix / A. Szarewski // Expert Opin Biol Ther. — 2010. — Vol. 10 (3). — P. 477–487.

9. Иммунный ответ при ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний половых органов у женщин / В. П. Лакатош, Л. Н. Лазаренко, М. Я. Спивак [и др.] // Врачебное дело. — 1998. — № 7. — С. 25–36.

10. Interferon system in women with genital papillomavirus infection receiving immunomodulatory therapy / S. I. Rogovskaya, A. V. Zhdanov, N. S. Loginova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. — 2002. — Vol. 134 (5). — P. 463–466.

11. Волошина Н. Н. Комплексное криохирургическое лечение фоновых заболеваний шейки матки при папилломавирусном инфицировании / Н. Н. Волошина, Н. С. Луценко // Проблемы криобиологии. — 1998. — № 2. — С. 64–67.

12. Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні [Електронний ресурс] : Наказ від 29.12.2003 № 620. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=6201>

13. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ від 31.12.2004 № 676. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=15187>

14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : МедиаСфера, 2002. — 312 с.

