

Н.В. Симонова, Т.Р. Стрельцова

Вплив ВПЛ-інфекції на клінічний перебіг хронічних цервіцитів

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 1(81): 54-58; doi 10.15574/PP.2020.81.54

For citation: Simonova NV, Streltsova TR. (2020). HPV infection effect on the clinical course of chronic cervicitis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(81): 54–58. doi 10.15574/PP.2020.81.54

Мета — оцінити вплив ВПЛ-інфекції на розвиток і формування передракової трансформації багат шарового епітелію шийки матки в пацієнток протягом 3 років за відсутності медикаментозного, фізіотерапевтичного або хірургічного впливу на вогнище ураження.

Пацієнти та методи. Дослідження проведено серед 71 жінки репродуктивного віку 25–45 років зі встановленим раніше діагнозом «хронічний цервіцит» тривалістю захворювання від 3 до 7 років: до основної групи увійшли 47 пацієнток, в яких на момент дослідження діагностовано ВПЛ-інфекцію висококанцерогенних типів, до групи порівняння — 24 жінки, в яких виявлено негативні показники за результатами проведення ПЛР-діагностики ВКР ВПЛ-інфекції, але в цитологічному висновку вказано на ознаки папіломавірусної інфекції. Усім хворим проведено комплексне обстеження, що включало загальноклінічні методи: вивчення анамнестичних і епідеміологічних даних, загальний і гінекологічний огляд. Застосовано спеціальні методи: розширену кольпоскопію, метод ПЛР для встановлення високоонкогенних типів ВПЛ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), бактеріоскопічне дослідження виділень із цервікального каналу і заднього склепіння піхви, за необхідності — біопсію. Усім пацієнткам запропоновано динамічне спостереження протягом 36 місяців.

Результати. Найпоширенішими типами ВПЛ, що викликають розвиток хронічного цервіциту, є 16, 18, 31, 33, 58. ВПЛ-асоційований хронічний цервіцит часто супроводжується атиповою кольпоскопічною картиною. Інфекції з хронічним перебігом і умовно-патогенна мікрофлора призводять до прогресування абнормальної кольпоскопічної картини.

Висновки. Жінки із діагностованою ВПЛ-інфекцією високоонкогенного ризику мають звертатися до лікарів для проведення кольпоскопії 1 раз на 6 місяців, що дасть змогу своєчасно виявити патологічні зміни епітеліального покриву шийки матки і профілакувати серйозні цервікальні патологічні процеси.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ВПЛ-асоційований цервіцит, папіломавірусна інфекція, дисплазія (CIN), комплексна діагностика.

HPV infection effect on the clinical course of chronic cervicitis

N.V. Simonova, T.R. Streltsova

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

The aim is to evaluate the effect of HPV infection on the development and formation of precancerous transformation of stratified cervical epithelium in patients for 3 years in the absence of drug, physiotherapeutic, or surgical treatment of the lesion.

Patients and methods. The trial was conducted among 71 women of reproductive age 25–45 years old who were previously diagnosed with chronic cervicitis disease lasting for 3 to 7 years: the main group included 47 patients who at the time of the trial were diagnosed with HPV infection of highly carcinogenic types; the comparison group consisted of 24 women in whom negative indicators were found according to the results of PCR diagnostics of HPV infection of a high carcinogenic risk, but whose cytological results indicate signs of papillomavirus infection. All patients underwent comprehensive examination, which included general clinical methods: analysis of anamnestic and epidemiological data, general and gynecological examination. Special methods were used: advanced colposcopy, PCR method for establishing highly oncogenic types of HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), bacterioscopic testing of secretions from the cervical canal and posterior vaginal fornix, when necessary — biopsy. All patients were offered dynamic observation for 36 months.

Results. The most common types of HPV that cause the development of chronic cervicitis are types 16, 18, 31, 33, 58. HPV-associated chronic cervicitis is often accompanied by atypical colposcopic picture. Infections with a chronic course and conditionally pathogenic microflora lead to progression of abnormal colposcopic picture.

Conclusions. Women diagnosed with HPV infection of highly oncogenic types should consult a doctor for colposcopy once every 6 months, which will allow for timely detection of pathological changes in the cervical epithelium and prevent serious cervical pathological processes.

The trial was carried out in accordance with the principles of WMA Declaration of Helsinki. The trial protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institutions indicated in the paper. The informed consent of women was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

Key words: HPV-associated cervicitis, papillomavirus infection, dysplasia (CIN), complex diagnosis.

Влияние ВПЧ-инфекции на клиническое течение хронических цервицитов

Н.В. Симонова, Т.Р. Стрельцова

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

Цель — оценить влияние ВПЧ-инфекции на развитие и формирование предраковой трансформации многослойного эпителия шейки матки у пациенток в течение 3 лет при отсутствии медикаментозного, физиотерапевтического или хирургического воздействия на очаг поражения.

Пацієнти і методи. Исследование проведено среди 71 женщины репродуктивного возраста 25–45 лет с установленным ранее диагнозом «хронический цервицит» длительностью заболевания от 3 до 7 лет: в основную группу вошли 47 пациенток, у которых на момент исследования диагностирована ВПЧ-инфекция высококанцерогенных типов, в группу сравнения — 24 женщины, в которых обнаружены негативные показатели по результатам проведения ПЦР-диагностики ВКР ВПЧ-инфекции, но в цитологическом заключении указано на признаки папилломавирусной инфекции. Всем больным проведено комплексное обследование, включавшее общеклинические методы: изучение анамнестических и эпидемиологических данных, общий и гинекологический осмотр. Применены специальные методы: расширенная кольпоскопия, метод ПЦР для установления высокоонкогенных типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), бактериоскопическое исследование выделений из цервикального канала и заднего свода влагалища, при необходимости — биопсия. Всем пациенткам предложено динамическое наблюдение в течение 36 месяцев.

Результати. Самими розпростореними типами ВПЧ, викликаючими розвиток хронічного цервіцита, являються 16, 18, 31, 33, 58. ВПЧ-асоційований хронічний цервіцит часто супроводжується атипичною кольпоскопічною картиною. Інфекції з хронічним теченням і умовно-патогенна мікрофлора приводять до прогресуванню абнормальної кольпоскопічної картини.

Висновки. Жінки з діагностованою ВПЧ-інфекцією високоонкогенного ризику повинні звертатися до лікарів для проведення кольпоскопії 1 раз в 6 місяців, що дозволить своєчасно виявити патологічні зміни епітеліального покриву шийки матки і профілактику серйозних цервікальних патологічних процесів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Хельсинської Декларації. Протокол дослідження затверджено Локальним етичним комітетом вказаних в роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ВПЧ-асоційований цервіцит, папіломавірусна інфекція, дисплазія (CIN), комплексна діагностика.

Однією з найбільш дискусійних тем є тактика ведення цервіцитів, асоційованих із вірусом папіломи людини (ВПЛ). Ризики розвитку онкопатології шийки матки у ВПЛ-асоційованих жінок дуже високі. На сьогодні немає обґрунтованого патогенетичного лікування процесів, викликаних папіломавірусною інфекцією (ПВІ).

Особи віком 25–35 років вважаються максимально сексуально активними і мають найвищі ризики інфікування вірусом папіломи людини. Дуже часто в однієї пацієнтки виявляється кілька різних типів ПВІ з різним вірусним навантаженням.

Генітальна ВПЛ-інфекція належить до урогенітальних інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), і має високу контагіозність. Одного статевих контакту достатньо для зараження в 65% випадків. Проникнення вірусу в слизову і шкірні покриви статевих органів відбувається за наявності мікротравм, які забезпечують можливість інфікування епітеліальних клітин базального шару.

Виділяють такі етапи розвитку ВПЛ-інфекції:

1. Первинна інфекція (ІПСШ).
2. Персистенція вірусного генома в епісомальній формі з продукцією вірусних частинок.
3. Поліклональна інтеграція вірусної ДНК у клітинний геном.
4. Індукція мутацій у клітинній ДНК, що викликає нестабільність генома.
5. Селекція клону клітин із мутантною ДНК, що містить інтегровану вірусну ДНК.
6. Активне поширення цього клону клітин і ріст пухлини.

У ВПЛ-інфікованих клітинах спостерігається зміна процесу диференціювання внаслідок клональної експансії уражених клітин, що приводить до трансформації і подальшої малигнізації. Порушується процес природного апоптозу. Клінічні прояви і результат патологічно-

го процесу залежить від типу ВПЛ, кількості різних типів, що виявляються в одного індивідуума, і сумарного вірусного навантаження.

Класифікація ВПЛ-асоційованих уражень нижнього відділу геніталій:

1. Клінічні форми (візуалізуються неозброєним оком).
 - а) екзофітні кондиломи (гострі типові, папілярні, папулоподібні);
 - б) симптоматичні дисплазії (CIN);
2. Субклінічні форми (не візуалізуються неозброєним оком і безсимптомні, виявляються тільки при кольпоскопії і/або цитологічному або гістологічному дослідженні):
 - а) плоскі кондиломи (типова структура з безліччю койлоцитів у цитології);
 - б) малі форми: різні ураження МПЕ і метapластичного епітелію з поодинокими койлоцитами);
 - с) конділоматозний цервіцит/вагініт.
3. Латентні форми (відсутність клінічних, морфологічних змін при виявленні ДНК ВПЛ — при проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)).
4. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження):
 - а) CIN I — слабо виражена дисплазія +/- койлоцити, дискератоз;
 - б) CIN II — виражена дисплазія +/- койлоцити, дискератоз;
 - с) CIN III — CIS важка дисплазія або карцинома in situ +/- койлоцити, дискератоз;
 - д) мікроінвазивна плоскоклітинна карцинома.

Ураження переважно урогенітального тракту різними типами ВПЛ

- а) тип 6 — гострі кондиломи, дисплазія шийки матки, вульви;
- б) тип 11 — гострі кондиломи, дисплазія шийки матки, вульви;

с) тип 16 — дисплазія шийки матки, піхви, вульви, статевого члена, злоякісні новоутворення статевих органів;

д) тип 18 — дисплазія шийки матки, злоякісні новоутворення статевих органів;

е) тип 30 — дисплазія шийки матки, злоякісні новоутворення гортані;

ф) тип 31, 33 — дисплазія шийки матки, рак шийки матки;

г) тип 35, 58 — дисплазія і злоякісні новоутворення шийки матки;

h) тип 39, 40 — дисплазія шийки матки, статевого члена;

і) тип 59 — дисплазія вульви.

Типи 16+18+45 — 73,3-відсоткова імовірність розвитку карциноми шийки матки.

Типи 16+18+45+31 — 76,9-відсоткова імовірність розвитку карциноми шийки матки.

Типи 16+18+45+31+33 — 80,3-відсоткова імовірність розвитку карциноми шийки матки.

Типи 16+18+45+51 — 89,7-відсоткова імовірність розвитку аденокарциноми шийки матки.

Типи 16+18+45+59 — 92,7-відсоткова імовірність розвитку аденокарциноми шийки матки.

Типи 16+18+45+59+33 — 94,1-відсоткова імовірність розвитку аденокарциноми шийки матки.

Типи 61, 62, 68, 70, 73 — передрак і онкопроцес органів уrogenітального тракту.

Методи діагностики ПВІ

1. Клініко-візуальний метод (огляд, кольпоскопія).

2. Молекулярно-біологічний (діагностика ПЛР).

3. Цитологічна діагностика (наявність койлоцитів, гіперкератозу, без'ядерних лусок).

4. Гістологічна діагностика.

Інкубаційний період ПВІ триває від 1 до 3 місяців, але й надалі клінічні прояви зазвичай можуть бути безсимптомними. Відсутність будь-яких клінічних ознак ПВІ за наявності позитивного результату ПЛР характерно для латентної й асимптомної інфекцій. Субклінічні форми виявляються в разі проведення діагностичної проби з 3-процентною оцтовою кислотою або за наявності гістологічного і цитологічного висновку.

Персистенція ВПЛ в уrogenітальному тракті найчастіше реєструється в цервікальному

каналі, приводячи до розвитку запальних процесів шийки матки. Відмічається висока частота ПВІ в жінок із хронічним цервіцитом. Так, за даними Бойко І.В. (2009), ДНК ВПЛ у цервікальному каналі таких хворих виявляється в 79,8% випадків.

Залежно від визначального фактора існують різні класифікації цервіцитів: за перебігом виділяють гострий і хронічний цервіцит; за поширенням запального процесу — вогнищевий і дифузний; за етіологією — специфічний, спричинений збудниками ІПСШ, і неспецифічний, зумовлений впливом умовно-патогенних мікроорганізмів.

Мета дослідження — оцінити вплив ВПЛ-інфекції на розвиток і формування передракової трансформації багатошарового епітелію шийки матки в пацієток протягом 3 років за відсутності медикаментозного, фізіотерапевтичного або хірургічного впливу на вогнище ураження.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено серед 71 жінки репродуктивного віку 25–45 років зі встановленим раніше діагнозом «хронічний цервіцит» тривалістю захворювання від 3 до 7 років: до основної групи увійшли 47 пацієток, в яких на момент дослідження діагностовано ВПЛ-інфекцію висококанцерогенних типів, до групи порівняння — 24 жінки, в яких виявлено негативні показники за результатами проведення ПЛР-діагностики ВКР ВПЛ-інфекції, але в цитологічному висновку вказано на ознаки ПВІ. Усім хворим проведено комплексне обстеження, що включало загальноклінічні методи: вивчення анамнестичних і епідеміологічних даних, загальний і гінекологічний огляд. Застосовано спеціальні методи:

1. Розширена кольпоскопія.

2. Метод ПЛР для встановлення високоонкогенних типів ВПЛ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). ПЛР із детекцією результату в реальному часі дає змогу не тільки встановити наявність або відсутність вірусу в досліджуваному біоматеріалі, але й у разі його виявлення виконати генотипування й визначити вірусне навантаження. Такий підхід розширює можливості предиктивної діагностики раку шийки матки та дозволяє поступово змістити акцент із діагностики й лікування захворювання, що вже розвивається, на надранню діагностику й профілактику.

На сьогодні лабораторія ІНВІТРО пропонує декілька варіантів ВПЛ-тестування, серед яких найефективнішими є диференційоване, кількісне визначення ДНК ВПЛ 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типів. У цьому дослідженні використовується технологія ПЛР-діагностики з детекцією результатів у режимі реального часу (ПЛР Real time), за допомогою тест-системи РеалБест ДНК ВПЛ. Облік результатів проводиться на ампліфікаторі CFX-96 (Bio-Rad, США). Технологія демонструє 100% специфічність і рівень діагностичної чутливості, який дає змогу отримати результат за наявності 100% і більше копій вірусу в досліджуваному матеріалі.

Для дослідження використовується зішкріб епітеліальних клітин шийки матки.

Традиційна цитологія мазків із екто- і ендоцервіксу.

3. Бактеріоскопічне дослідження виділень із цервікального каналу і заднього склепіння піхви.

4. За необхідності — біопсія.

Усім пацієнткам запропоновано динамічне спостереження протягом 36 місяців.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час аналізу анамнестичних даних виявлено, що в основній групі жінок бар'єрними методами контрацепції нехтували 100% пацієнток, у групі порівняння — 12 (50%) пацієнток.

При первинному огляді всіх пацієнток звертали увагу на клінічні прояви ПВІ — наявність гострих кондилом. У першій групі гострі кондиломи різного ступеня вираження візуалізувалися у 36 (82,9%) пацієнток, у групі порівняння — у 8 (33,4%) жінок.

У результаті обстеження пацієнток на наявність супутніх ІПСШ виявилось, що в обох групах були жінки з ІПСШ — 31 (64,7%) і 14 (58,9%) відповідно. Відзначалася асоціація з умовно-патогенною мікрофлорою. Носійство ІПСШ не завдавало суб'єктивного дискомфорту і не викликало скарг. У разі появи скарг пацієнткам пропонували звернутися до лікаря для уточнення діагнозу та визначення подальшої тактики ведення.

За динамікою клінічного розвитку цервіцитів пацієнтки обох груп розділилися на дві під-

групи — з прогресуванням або регресуванням патологічного процесу.

Прогресування відзначалося в сексуально активних жінок і пацієнток із супутньою хронічною ІПСШ.

За результатами розширеної кольпоскопії в таких пацієнток, із застосуванням стандартної проби з оцтовою кислотою і проби Шиллера, достовірно відмічалось прогресування абнормальної кольпоскопічної картини: в основній групі — у 44 (93%) осіб, у групі порівняння — у 15 (71%). Це виявлялося у формуванні нових патологічних вогнищ у вигляді мозаїки, ділянок ацетобілого епітелію, пунктуації. Патоморфологічна діагностика з вогнища ураження (в основній групі — у 41 (87%) пацієнтки, у групі порівняння — у 8 (38%) жінок) дала змогу виявити ознаки ПВІ у вигляді папіломатозної гіперплазії, акантозу, дискератозу, койлоцитів.

За даними проведеної в динаміці цитологічної і морфологічної діагностики протягом 3 років, патологічний процес у формі цервікальної інтраепітеліальної неоплазії I–II ступеня розвивався у 32 (67,8%) пацієнток основної групи з високоонкогенними типами ВПЛ і в 7 (33,3%) жінок групи порівняння. За наявності СІН частота виділення ВПЛ високоонкогенних серотипів становила в цілому 84,2% (60 пацієнток), що підтверджує роль ВПЛ у формуванні проліферативної патології шийки матки.

Змішана інфекція відмічалася в 46% випадків. У 22% жінок — 2 тип ВПЛ, у 15% — 3 тип, у 9% — 4 тип і більше. Найчастіше виявлявся 16 тип — у 26,3% випадках, 58 тип — 10,6%, 18 тип — 8,4%, 31 тип — 7,8%, 33 тип — 6,1%. У жінок групи порівняння з прогресуванням абнормальної кольпоскопічної картини проводилася повторна ПЛР-діагностика високоонкогенних типів ВПЛ, за результатами якої в 6 пацієнток виявлено такі штами ВПЛ: 16 тип, 18 тип, 31 тип, 33 тип, 58 тип.

Висновки

Найпоширенішими типами ВПЛ, що викликають розвиток хронічного цервіциту, є 16, 18, 31, 33, 58.

ВПЛ-асоційований хронічний цервіцит часто супроводжується атиповою кольпоскопічною картиною.

Інфекції з хронічним перебігом і умовнопатогенна мікрофлора призводять до прогресування абнормальної кольпоскопічної картини.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Жінки із діагностованою ВПЛ-інфекцією високоонкогенного ризику мають звертатися до лікарів для проведення кольпоскопії 1 раз на 6 місяців, що дасть змогу своєчасно виявити патологічні зміни епітелі-

ального покриву шийки матки і профілактувати серйозні цервікальні патологічні процеси.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Vaganova IG. (2000). Apoptoz i proliferatsiya epitelitsitov ektotserviksa u bolnyh papillomavirusnyim i hlamidiynym tservitsitom. *Voprosy onkologii*. 46; 5: 578–582. [Ваганова ИГ. (2000). Апоптоз и пролиферация эпителиоцитов эктоцервикса у больных папилломавирусным и хламидийным цервицитом. *Вопросы онкологии*. 46; 5: 578–582].
2. Zabolevaniya sheyki matki, vlagalischa i vulvyi (1999). *Klinicheskie lektsii*. Pod red. prof. V.N. Prilepskoj. Moskva: MEDpress: 427. [Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (1999). *Клинические лекции*. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. Москва: МЕДпресс: 427].
3. Kiselev VI, Ashrafyan LA, Budarina SO i dr. (2004). Etiologicheskaya rol virusa papillomyi cheloveka v razvitii raka sheyki matki, geneticheskie i patogeneticheskie mehanizmyi, vozmozhnosti terapii i profilaktiki. *Ginekologiya*. 6; 4: 174–180. [Киселев ВИ, Ашрафян ЛА, Бударина СО и др. (2004). Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки, генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. *Гинекология*. 6; 4: 174–180].
4. Ivanova TA, Golovina DA, Zavalishina LE et al. (2007). Up-regulation and lack of 5' CpG island hypermethylation of p16 INK4a in HPV-positive cervical carcinomas. *BMC Cancer*: 47.
5. Meyer JL, Hanlon DW, Andersen BT et al. (2007). Evaluation of p16INK4a expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay: correlation with biopsy follow-up results. *Cancer*: 83–92.
6. Rocco JW, Sidransky D. (2001). p16 (MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression. *Exp Cell Res*: 42–55.

Відомості про авторів:

Симонова Н.В. — к.мед.н., лікар акушер-гінеколог вищої категорії, асистент каф. акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Стрельцова Т.Р. — к.мед.н., лікар акушер-гінеколог вищої категорії, асистент каф. акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Стаття надійшла до редакції 10.10.2019 р.; прийнята до друку 01.03.2020 р.



WORLD THROMBOSIS DAY

IV Науково-практична конференція,
присвячена World Thrombosis Day:
«Тромбопрофілактика в Україні.
Сучасні світові тенденції»
13 жовтня 2020, м. Київ

Мета проекту. Тромбоз і його найчастіші наслідки — ІНСУЛЬТ та ІНФАРКТ є одними з провідних причин смертності пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Тому, мета даного проекту — привернути увагу фахівців до проблеми тромбопрофілактики в Україні та ознайомити зі світовим досвідом боротьби з цією патологією.

Цільова аудиторія: хірурги, анестезіологи, акушери-гінекологи, кардіологи, лікарі відділень невідкладної медичної допомоги, неврологи, лікарі загальної практики (сімейні лікарі), співробітники профільних кафедр вищих медичних навчальних закладів та закладів післядипломної освіти.

За актуальною інформацією стежте на сайті: https://med-expert.com.ua/seminars_for_doctors/nauchno-prakticheskaja-konferencija-posvjashhennaja-world-thrombosis-day-tromboprofilaktika-v-ukraine-sovremennye-mirovye-tendencii/