

УДК:618.145–006.6.52–022

ГРИЩЕНКО О.В., БОБРИЦЬКА В.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра
перинатології, акушерства та гінекології, м. Харків**МОЖЛИВОСТІ ЕЛІМІНАЦІЇ ВІРУСУ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ В ПРОФІЛАКТИЦІ
НЕОПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЖІНОЧОЇ СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ**

Вірус папіломи людини (ВПЛ) та шляхи реалізації патологічних станів жіночої репродуктивної системи за наявності ВПЛ залишаються предметом наукового вивчення.

Мета роботи – підвищення ефективності профілактики неопластичних процесів жіночої статеві системи шляхом контролю процесів елімінації ВПЛ.

Матеріали і методи. Проведено дослідження 150 пацієнток віком 25-36 років, які мали позитивні результати дослідження на ВПЛ. Проаналізовано дані обстеження пацієнток та перебігу гінекологічних захворювань протягом року. Дослідження виконували на початку дослідження, через 6 місяців та 12 місяців. Виділені 3 групи: I група – пацієнтки з позитивними результатами ВПЛ та наявністю гіперпластичних процесів ендометрію, шийки матки, неоплазій яєчників, які отримували тільки патогенетичну терапію; II група – пацієнтки з позитивними результатами ВПЛ та наявністю гіперпластичних процесів ендометрію, шийки матки, неоплазій яєчників, які разом з патогенетичною терапією отримували курси імуномодуючої та онкопротекторної терапії; III група – пацієнтки з позитивними результатами ВПЛ та відсутністю клінічних ознак гінекологічної патології.

Визначали рівень сироваткового інтерферону (ІФН- α) та фактору некрозу пухлин (ФНП- α), рівень статевих гормонів, та наявність ВПЛ, вірусне навантаження.

Результати і обговорення. У пацієнток I та II груп, на відміну від III відзначались достовірне зниження рівнів ІФН- α та ФНП- α , прогестерону та гіперестрогенія. У пацієнток II групи після проведення курсів імуномодуючої терапії констатована елімінація більшості типів ВПЛ та зниження вірусного навантаження. Констатовані випадки самоелімінації ВПЛ серед пацієнток III групи.

Висновки. Персистування ВПЛ відбувається в умовах зниженого рівня ІФН- α та ФНП- α , відносно гіперестрогенії та зниженого рівня прогестерону, може асоціюватись з різними видами гінекологічних захворювань. Застосування імуномодуючої терапії сприяє елімінації вірусної інфекції, та може використовуватись для ерадикації ВПЛ і профілактики неопластичних процесів. Поряд з медикаментозною, спостерігається самостійна елімінація деяких типів ВПЛ.

Ключові слова: вірус папіломи людини, елімінація, лікування.

Вірус папіломи людини (ВПЛ) та шляхи реалізації патологічних станів, які пов'язують з наявністю даного вірусу, залишаються предметом наукового вивчення. Одним з основних питань наукового пошуку є з'ясування умов реалізації впливу даного вірусу на патологічні стани, в тому числі жіночої статеві системи [1,3]. Відомо, що інфікування та довготривале «носіїство» даного вірусу загалом є причиною канцероматозних утворень у жінок близько 9%, та у чоловіків близько 1% випадків [1,2]. Це залежить від типу вірусу, стану імунітета, гормонального фону, та факторів, цілком невідомих до теперішнього часу. Найбільш ефективним методом захисту від папіломатозних уражень, в тому числі реалізації неопластичного потенціалу ВПЛ-інфекції, є вакцинація [3,4]. Цей метод, безумовно, повинен стати провідним в боротьбі з ВПЛ та злоякісними процесами. Але

вакцини, які існують на сьогоднішній день, навіть нова дев'ятивалентна є захистом тільки від 9 типів 6,11,16,18,31,33,45,52,58, визнаних найбільш небезпечними. Спектр типів ВПЛ налічує близько 100; сучасні діагностичні лабораторії для клінічних потреб визначають до 82 типів ВПЛ. Онкогенний потенціал інших типів вивчається, також важливим питанням є умова реалізації диспластичних процесів, та можливість елімінації ВПЛ, в тому числі самоелімінація.

Тому актуальним є вивчення процесів взаємодії вірусів з макроорганізмом, можливість та необхідність обґрунтування терапії, в тому числі у випадках гінекологічної патології.

Мета роботи – підвищення ефективності профілактики неопластичних процесів жіночої статеві системи шляхом контролю процесів елімінації ВПЛ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено дослідження 150 пацієнок віком 25-36 років, які мали в анамнезі ВПЛ. В результаті дослідження проаналізовано дані обстеження пацієнок та перебігу гінекологічних захворювань протягом року. Дослідження виконували на початку дослідження, через 6 місяців та 12 місяців.

Контингент нагляду був поділений на 3 групи: I група – пацієнтки з позитивними результатами ВПЛ та наявністю гіперпластичних процесів ендометрію, шийки матки, неоплазій яєчників, які отримували тільки патогенетичну терапію, в тому числі оперативні втручання з приводу гінекологічної патології; II група – пацієнтки з позитивними результатами ВПЛ та наявністю гіперпластичних процесів ендометрію, шийки матки, неоплазій яєчників, які отримували патогенетичну терапію, а також курси імуномодулюючої та онкопротекторної терапії; III група – пацієнтки з позитивними результатами ВПЛ та відсутністю клінічних ознак гінекологічної патології на момент первинного обстеження.

Всім пацієнткам проводили обстеження на наявність широкого спектру ВПЛ - 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 82 типів методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а також вірусного навантаження – кількість копій у зразку Lg в абсолютних одиницях від 1 до 5.

На початку нагляду, до проведення терапії всім пацієнткам було проведено визначення рівня сироваткового інтерферону - ІФН- α та фактору некрозу пухлин ФНП- α , як базових показників напруженості імунітету. Визначення рівня ІФН в сироватці крові проводили за допомогою тест-системи з диплоїдними клітинами, вірус-вміщуючої рідиною та стандартним ІФН- α людини. Концентрацію ІФН- α в сироватці крові визначали в Міжнародних одиницях в мілілітрі (МО/мл).

Пацієнткам проводили ультразвукове обстеження органів малого таза, кольпоскопія, цитологічне дослідження кожні 6 місяців протягом дослідження. На початку дослідження та по закінченні періоду нагляду пацієнткам також проводили дослідження рівня статевих гормонів – естрадіолу (Е), прогестерону (П), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ).

Результати дослідження, відмінності показників порівнюваних груп оброблені методом непараметричної статистики, відмінності між групами вважалися статистично значущими при $p < 0,05$. Статистична обробка матеріалу здійснювалася за допомогою пакету прикладних програм «Statistica for Windows» і «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Науковий та практичний інтерес мають дані обстеження на ВПЛ пацієнок груп нагляду (табл.1)

Таблиця 1

Кількість позитивних результатів (КПР) досліджень на наявність ВПЛ відповідно типів(абс.ч., %) та вірусне навантаження (ВН - кількість копій на зразок) на початку дослідження

Тип вірусу	I група, n=50		II група, n=50		III група, n=50	
	КПР	ВН, Lg	КПР	ВН, Lg	КПР	ВН, Lg
ВПЛ 6	5(10,0%)	2-3	6 (12,0%)	2	4 (8,0%)	2
ВПЛ 11	4 (8,0%)	2-4	4(8,0%)	2-3	5(10,0%)	2
ВПЛ 16	7 (14,0%)	3-4	6 (12,0%)	2-4	4 (8,0%)	2-3
ВПЛ 18	7 (14,0%)	3-5	6 (12,0%)	3-4	2(4,0%)	2-4
ВПЛ 26	-	-	1(2,0%)	< 1	-	-
ВПЛ 31	5(10,0%)	3-5	5(10,0%)	2-4	2(4,0%)	2-3
ВПЛ 33	4 (8,0%)	3-4	6 (12,0%)	3	2(4,0%)	2-3
ВПЛ 35	2 (4,0%)	2-3	4(8,0%)	2-4	2 (4,0%)	2
ВПЛ 39	1 (2,0%)	< 2	1(2,0%)	2	-	-
ВПЛ 44	1(2,0%)	2	1(2,0%)	< 2	1(2,0%)	< 2
ВПЛ 45	2(4,0%)	1-2	2(4,0%)	1-2	1(2,0%)	< 2

ВПЛ 51	-	-	1(2,0%)	2	1(2,0%)	< 1
ВПЛ 52	3(6,0%)	2-3	4(8,0%)	2-3	1(2,0%)	< 2
ВПЛ 53	3(6,0%)	3-4	1(2,0%)	2	2(4,0%)	2-3
ВПЛ 56	2 (4,0%)	3	1(2,0%)	2	-	-
ВПЛ 58	1(2,0%)	2	1(2,0%)	1	1 (2,0%)	< 1
ВПЛ 59	2(4,0%)	2	-	-	1(2,0%)	2
ВПЛ 68	-	-	1(2,0%)	2	1(2,0%)	2
ВПЛ 69	1(2,0%)	2	2(4,0%)	2	1(2,0%)	1
ВПЛ 73	4(8,0%)	2-4	2(4,0%)	2-4	1(2,0%)	2
ВПЛ 82	1(2,0%)	2	2(4,0%)	2	2(4,0%)	1-2

Звертає на себе увагу наявність різноманітних типів ВПЛ серед пацієнток I і II груп дослідження, які мали клінічні форми гінекологічної патології, в тому

числі поєднання патологій, наприклад, лейоміоми і дисплазії шийки матки, або функціональних кіст яєчників та дисплазії шийки матки I і II ступеню (табл.2)

Таблиця 2

Частота гінекологічної патології серед пацієнток груп I та II (число, %)

Гінекологічна патологія	I група, n=50	II група, n=50
Дисплазія шийки матки I ст.	14 (28,0%)	15 (30,0%)
Дисплазія шийки матки II ст.	12 (24,0%)	17 (34,0%)
Гіперплазія ендометрія	15 (30,0%)	18 (36,0%)
Функціональні кісти яєчників	11 (22,0%)	9 (18,0%)
Аденоміоз	6 (12,0%)	7 (14,0%)
Лейоміома матки	5 (10,0%)	6 (12,0%)

Пацієнтки III групи, без ознак захворювань, асоційованих в теперішній час з папіломавірусною інфекцією, також мали позитивні результати ПЛР ВПЛ різноманітних типів, але вірусне навантаження також суттєво відрізнялось в бік зниження в групі клінічно здорових пацієнток. Також, меншою була частота діагностування високоонкогенних штамів ВПЛ – 16, 18, 31,33,35, та штамів, які вважаються низькоонкогенними, однак асоціюються з канцероматозними утвореннями вульви, кишківника – 52,53: та типами, що на даному етапі розвитку наукових знань не мають чітких асоціацій з патологічними станами репродуктивної системи.

Гормональне обстеження пацієнток демонструвало підвищений вміст Е у пацієнток I та II груп: $0,9 \pm 0,05$ нмоль/л і $0,87 \pm 0,02$ нмоль/л відповідно групам, в той час як в III групі середній показник становив $0,65 \pm 0,12$ нмоль/л (в фолікулярній фазі циклу), при нормі $0,05-0,07$ нмоль/л ($p < 0,05$). В фолікулярну фазу діагностоване також відносне зниження П: у пацієнток I групи $0,35 \pm 0,10$ нмоль/л

та II групи $0,40 \pm 0,08$ нмоль/л при нормі $0,50-6,0$ нмоль/л. В той же час у пацієнток III групи показники рівня П не відрізнялись від нормативних – $1,5 \pm 2,6$ нмоль/л (достовірні відмінності між I і III групами, II і III групами, $p < 0,05$). Рівень ФСГ та ЛГ достовірно не відрізнялись серед пацієнток досліджуваних груп. В лютеїнову фазу також констатовані достовірно різні результати рівнів Е та П між I і III групами, II і III групами. Рівень Е: I група – $1,98 \pm 0,5$ нмоль/л; II група $1,85 \pm 0,7$ нмоль/л (норма $0,10-1,10$ нмоль/л) (достовірні відмінності між I і III групами, II і III групами, $p < 0,05$). Рівень П: I група – $6,5 \pm 3,2$ нмоль/л; II група $7,2 \pm 2,2$ нмоль/л; III група – $15,3 \pm 2,7$ (норма $10,0-89,0$ нмоль/л) (достовірні відмінності між I і III групами, II і III групами, $p < 0,05$). Але також потрібно відзначити, що у пацієнток III групи показники рівня П, які підпадають під нормальні, мають тенденцію до нижньої границі норми. Наведені дані дозволяють зробити висновок про те, що ВПЛ персистує в умовах відносної гіперестрогенії та зниженого рівня П.

Вихідні дані на початку дослідження демонстрували достовірну різницю між рівнем ІФН- α та ФНП- α серед пацієток I, II груп дослідження та пацієток III групи (табл.3).

Таблиця 3

Рівень ІФН- α та ФНП- α серед пацієток груп спостереження на початку дослідження

Показник	I група, n=50	II група, n=50	III група, n=50
ІФН- α , МО/мл	2,0 \pm 1,2	1,9 \pm 1,4*	6,4 \pm 2,4
ФНП- α пг/мл	0,30 \pm 0,12	0,25 \pm 0,18*	5,4 \pm 1,8

Примітки: • - статистично достовірні відмінності між пацієтками I та III груп, p < 0,05
* - статистично достовірні відмінності між пацієтками II та III груп, p < 0,05

Таблиця 4

Кількість позитивних результатів (КПР) досліджень на наявність ВПЛ відповідно типів (абс.ч., %) та вірусне навантаження (ВН - кількість копій на зразок) через 6 місяців

Тип вірусу	I група, n=50		II група, n=50		III група, n=50	
	КПР	ВН, Lg	КПР	ВН, Lg	КПР	ВН, Lg
ВПЛ 6	5(10,0%)	2-3	2 (4,0%)	1-2	4 (8,0%)	2
ВПЛ 11	4 (8,0%)	2-4	2 (4,0%)	2-3	5(10,0%)	2
ВПЛ 16	7 (14,0%)	3-4	3 (6,0%)	2-4	3 (6,0%)	2
ВПЛ 18	7 (14,0%)	3-5	4 (8,0%)	3-4	2(4,0%)	2-4
ВПЛ 26	-	-	-	-	-	-
ВПЛ 31	5(10,0%)	3-5	3(6,0%)	2	2(4,0%)	2-3
ВПЛ 33	4 (8,0%)	3-4	3(12,0%)	2	2(4,0%)	2-3
ВПЛ 35	2 (4,0%)	2-3	4(8,0%)	2	2 (4,0%)	2
ВПЛ 39	1 (2,0%)	< 2	1(2,0%)	2	-	-
ВПЛ 44	1(2,0%)	2	-	-	1(2,0%)	< 2
ВПЛ 45	2(4,0%)	1-2	-	-	1(2,0%)	< 2
ВПЛ 51	-	-	1(2,0%)	2	1(2,0%)	< 1
ВПЛ 52	3(6,0%)	2-3	2(4,0%)	2-3	1(2,0%)	< 2
ВПЛ 53	3(6,0%)	3-4	1(2,0%)	2	2(4,0%)	2-3
ВПЛ 56	2 (4,0%)	3	-	-	-	-
ВПЛ 58	1(2,0%)	2	1(2,0%)	1	1 (2,0%)	< 1
ВПЛ 59	2(4,0%)	2	-	-	1(2,0%)	2
ВПЛ 68	-	-	-	-	1(2,0%)	2
ВПЛ 69	1(2,0%)	2	1(2,0%)	< 2	1(2,0%)	1
ВПЛ 73	4(8,0%)	2-4	2(4,0%)	2-4	1(2,0%)	2
ВПЛ 82	1(2,0%)	2	-	-	2(4,0%)	1

Рівень ІФН- α та ФНП- α у пацієнок І групи залишались незмінними, в той час, як у ІІ групі в результаті проведеної імунomodуючої терапії показники нормалізувались та не мали достовірної різниці з результатами пацієнок ІІІ групи.

ВИСНОВКИ

Персистенція ВПЛ відбувається в умовах зниженого рівня ІФН- α та ФНП- α , відносно гіперестрогенії та зниженого рівня ІІ, та може асоціюватись з різними видами гінекологічних захворювань.

Застосування імунomodуючої терапії сприяє елімінації вірусної інфекції, та може використовуватись для ерадикації ВПЛ та профілактики неопластичних процесів репродуктивної системи. Поряд з медикаментозною, спостерігається самостійна елімінація деяких типів ВПЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Суханова А.А. Особенности ВПЧ-инфекции у женщин Украины/А.А.Суханова, Г.И. Сиротинская, Е.И.Соколова// Акушерство. Гинекология. Генетика.-2016.-№2(2).-С.12-22.
2. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. Trends Microbiol. 2011; 9(1):33–39. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002.
3. Lethinen M., Vaussano I., Paavonen J., Dilner J. Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases - scientific basis for global public health policies. Expert Rev. Vaccines 2019 Feb;18(2):153-160. doi: 10.1080/14760584.2019.1568876
4. Lethinen M., Luostarinen T., Vanska S. et al. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomized trial (III). Int J Cancer. 2018 .1;143(9):2299-2310. doi: 10.1002/ijc.31618.

REFERENCES

1. A.A. Sukchanova, H.I. Syrotynska, E.I. Sokolova Especially of HPV infection in women of Ukraine. Obstetrics, gynecology, genetics.2016.2(2):12-22.
2. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. Trends Microbiol. 2011; 9(1):33–39. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002.
3. Lethinen M., Vaussano I., Paavonen J., Dilner J. Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases - scientific basis for global public health policies. Expert Rev. Vaccines 2019 Feb;18(2):153-160.

doi: 10.1080/14760584.2019.1568876

4. Lethinen M., Luostarinen T., Vanska S. et al. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomized trial (III). Int J Cancer. 2018 .1;143(9):2299-2310. doi: 10.1002/ijc.31618.

РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛИМИНАЦИИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ПРОФИЛАКТИКЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

ГРИЩЕНКО О.В., БОБРИЦКАЯ В.В.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) и пути реализации патологических состояний женской репродуктивной системы при наличии ВПЧ остаются предметом научного изучения.

Цель работы - повышение эффективности профилактики неопластических процессов женской половой системы путем контроля процессов элиминации ВПЧ.

Материалы и методы. Проведено исследование 150 пациенток в возрасте 25-36 лет, которые имели положительные результаты исследования на ВПЧ. Проанализированы данные обследования пациенток и течения гинекологических заболеваний в течение года. Исследования выполняли в начале исследования, через 6 месяцев и 12 месяцев. Выделенные 3 группы: I группа - пациентки с положительными результатами ВПЧ и наличием гиперпластических процессов эндометрия, шейки матки, неоплазий яичников, получавших только патогенетическую терапию; II группа - пациентки с положительными результатами ВПЧ и наличием гиперпластических процессов эндометрия, шейки матки, неоплазий яичников, которые вместе с патогенетической терапией получали курсы иммуномодулирующей и онкопротекторной терапии III группа - пациентки с положительными результатами ВПЧ и отсутствием клинических признаков гинекологической патологии.

Определяли уровень сывороточного интерферона (ИФН- α) и фактора некроза опухолей (ФНО- α), уровень половых гормонов, и наличие ВПЧ, вирусную нагрузку.

Результаты и обсуждение. У пациенток I и II групп, в отличие от III отличались достоверное снижение уровней ИФН- α и ФНО- α , прогестеро-

на, гиперэстрогения. У пациенток II групи после проведення курсов иммуномоделирующей терапії констатована елімінація більшості типів ВПЧ і зниження вірусної навантаження. Констатовані випадки самоелімінації ВПЧ середі пацієнток III групи.

Висновки. Персистування ВПЧ происходит в условиях сниженного уровня ИФН- α и ФНО- α , прогестерона и относительной гиперэстрогении, может ассоциироваться с различными видами гинекологических заболеваний. Применение иммуномодулирующей терапии способствует элиминации вирусной инфекции и может использоваться для эрадикации ВПЧ и профилактики неопластических процессов. Наряду с медикаментозной, наблюдается самостоятельная элиминация некоторых типов ВПЧ.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, элиминация, лечение

SUMMARY

POSSIBILITIES OF ELIMINATION OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN THE PREVENTION OF NEOPLASTIC PROCESSES OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

GRYSHCHENKO O.V., BOBRYTSKA V.V.

Human papillomavirus (HPV) and the ways to realize the pathological conditions of the female reproductive system in the presence of HPV remain the subject of scientific study.

The aim of the work is to increase the effectiveness of the prevention of neoplastic processes of the female reproductive system by monitoring the processes of HPV elimination.

Materials and methods. A study was conducted on 150 patients aged 25–36 years who had positive

results of a HPV study. Analyzed data from the examination of patients and the course of gynecological diseases during the year. Studies were performed at the beginning of the study, after 6 months and 12 months. There are 3 groups: I group - patients with positive results of HPV and the presence of hyperplastic processes of the endometrium, cervix, ovarian neoplasias, who received only pathogenetic therapy; group II - patients with positive results of HPV and the presence of hyperplastic processes of the endometrium, cervix, ovarian neoplasias, who, together with pathogenetic therapy, received courses of immunomodulatory and oncoprotective therapy. Group III - patients with positive results of HPV and no clinical signs of gynecological pathology.

The levels of serum interferon (IFN- α) and tumor necrosis factor (TNF- α), the level of sex hormones, the presence of HPV, and viral load were determined.

Results. In patients of groups I and II, in contrast to group III, there was a significant decrease in the levels of IFN- α and TNF- α , progesterone, hyperestrogenism. In patients of group II, after conducting courses of immunomodulatory therapy, elimination of most types of HPV and reduction of viral load was stated. The cases of HPV self-elimination among patients of group III were found.

Conclusion. The persistence of HPV occurs in conditions of reduced levels of IFN- α and TNF- α , progesterone and relative hyperestrogenism, may be associated with various types of gynecological diseases. The use of immunomodulatory therapy contributes to the elimination of viral infection and can be used for the eradication of HPV and the prevention of neoplastic processes. Along with the drug, there is an independent elimination of certain types of HPV.

Key words: human papillomavirus, elimination, treatment.