

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ**

*На правах рукопису*

**Крутікова  
Елла Іванівна**

**УДК 618.146-002.446:615.37**

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ  
КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ЕНДОЦЕРВІКОЗІВ,  
УСКЛАДНЕНИХ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ  
14.01.01 – АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ**

Автореферат дисертації  
НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЯ  
КАНДИДАТА МЕДИЧНИХ НАУК

**Київ – 2004**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, м. Полтава

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України,  
**Громова Антоніна Макарівна**, завідувач кафедри акушерства і гінекології  
Української медичної стоматологічної академії

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН і НАН України,  
**Степанківська Галина Констятинівна** Національний медичний університет  
ім. О.О.Богомольця МОЗУ, професор кафедри акушерства і гінекології № 1  
доктор медичних наук, професор **Татарчук Тетяна Феофанівна**, Інститут  
педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, завідувач відділення  
ендокринної гінекології

**Провідна установа:**

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (м. Київ)

Захист відбудеться 2 грудня 2004 р. о 13<sup>30</sup> годині на засіданні спеціалізованої  
ради Д 26. 003. 03 при Національному медичному університеті ім. О. О.  
Богомольця (м. Київ, бул. Шевченко, 13)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного медичного  
університету ім. О. О. Богомольця (м. Київ, Зоологічна, 3)

Автореферат розісланий 30 жовтня 2004 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
к. мед. н., доцент

Я. М. Вітовський

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Ендоцервікоз – найчастіше фонове захворювання шийки матки (ШМ) у молодих жінок, яке становить 25-65,6% доброякісної цервікальної патології (Л. М. Василевська, 1987, О. Б. Рудакова, 1996). Етіопатогенетичними факторами ендоцервікозу традиційно вважаються гормональний дисбаланс, запальний процес, травми шийки матки (Г. К. Степанківська, 1999, С. В. Вишнякова, 2000), і недостатньо враховуються онкогенні інфекції та порушення локального імунітету, що призводять до цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) (В. М. Прилепська, 1990, Zur Hausen H., 2002). Можливість розвитку передраку на фоні ендоцервікозу остаточно не з'ясована, а рівень діагностики диспластичного процесу залишається невисоким: близько 17% (Є. В. Коханевич, 1997). Провідним інфекційним чинником ЦІН та раку шийки матки визнано вірус папіломи людини (ВПЛ) (В. Harmsel, 1999, Ф. Л. Киселев, 2000). Асоціація ВПЛ-інвазії із доброякісними станами ШМ освітлена недостатньо, хоча відомо, що папіломавірус присутній у 12-65% цієї патології (Г. М. Мінкіна, 1998). Сьогодні потрібні нові методи ранньої діагностики фонові цервікальної патології з урахуванням всіх факторів ризику малігнізації.

Існує проблема розбіжності цитологічного та гістологічного діагнозів на фоні ВПЛ-інфекції (О. К. Хмельницький, 2000), тому ідентифікацію папіломавірусу запропоновано як первинний скринінг на шляху до стандартизації цитологічних даних (Л. І. Воробйова, 2002). Впровадження цього заходу при ендоцервікозі доцільно поширювати. З метою раннього виявлення неоплазій провідними лабораторіями світу досліджуються імуногістохімічні маркери цитоонкотрансформації, експресія яких залежить від ступеню патоморфологічних змін (Т. Sano, 1998, R. Klaes, 2002), але при ендоцервікозі такі тести не проводились. Недостатньо відомостей про локальний клітинний імунітет ШМ, як противірусний захист слизової оболонки, хоча до імунних порушень при цервікальній патології звертались численні дослідники (W. A. Porre, 1996, В. П. Лакатош, 1998, Г. О. Вакуленко, 2000).

До теперішнього часу не розроблені ефективні схеми лікування і профілактики вірусіндукованої малігнізації, хоча впроваджуються різні засоби імунокорекції при цервікальній патології, асоційованій із папіломавірусною інфекцією (Б. Б. Пінегін, 1997, І. Б. Манухін, 1998).

Таким чином, розробка нових діагностично-терапевтичних комплексів з урахуванням ролі папіламавірусу та локального імунітету при ендоцервікозі, широко розповсюдженого серед молодих жінок, сприятиме ефективній профілактиці та ранньому виявленню раку шийки матки.

**Зв'язок роботи із науковими програмами, темами.** Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Української медичної стоматологічної академії: „Особливості гомеостазу внутрішнього середовища організму жінок із гінекологічними захворюваннями і вагітних з акушерською та екстрагенітальною патологією, вплив методів їх конструктивного і оперативного лікування на стан репродуктивного здоров'я, перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, на стан плоду і новородженого” (№ державної реєстрації 0103U001311).

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування ендocerвікозу шляхом поглиблення діагностики та удосконалення терапевтичних заходів на основі ідентифікації вірусу папіломи людини, встановлення взаємозв'язків особливостей морфологічної структури та клітинних імунних факторів слизової оболонки шийки матки.

**Задачі дослідження.**

1. З'ясувати частоту інфікування папіломавірусом високого онкогенного ризику (серотипи 16 і 18) жінок із ендocerвікозом.

2. Визначити морфологічні особливості ectocerвіксу при ендocerвікозі в залежності від ВПЛ-інфікування.

3. Проаналізувати діагностичну цінність кольпоскопічного та цитологічного досліджень шийки матки шляхом співставлення їх результатів з даними верифікації.

4. Встановити ризик малігнізації шийкового епітелію на тлі ендocerвікозу з використанням біохімічного маркера цитоонкотрансформації, білка p16INK4a.

5. Охарактеризувати клітинні імунні фактори слизової оболонки ШМ при ендocerвікозі залежно від ВПЛ-інфікування та особливостей патоморфологічних змін.

6. Визначити взаємозв'язок стану локального клітинного імунітету та проявів дисплазії шийкового епітелію при ендocerвікозі.

7. Удосконалити методику лікування ендocerвікозу і дати оцінку ефективності комплексного використання сучасних імуномодуляторів при цій патології на клінічному та морфологічному рівнях.

*Об'єкт дослідження* - морфологічна структура та імунологічний апарат слизової оболонки шийки матки при ендocerвікозі, асоційованому із ВПЛ-інфекцією.

*Предмет дослідження* - розробка діагностично-лікувального комплексу з використанням імуномодуляторів, спрямованого на відновлення імунологічного апарату та морфологічної структури слизової оболонки шийки матки при ендocerвікозі на фоні ВПЛ-інфекції.

*Методи дослідження* – клінічні, вірусологічний, кольпоскопічний, цитологічний, гістологічний, імуногістохімічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В дисертаційній роботі вперше проаналізовані результати вірусологічного скринінгу на папіломавірус високоонкогенної групи у жінок із ендocerвікозом.

Всебічно представлена морфологічна структура слизової оболонки ШМ із визначенням її особливостей при ендocerвікозі на фоні ВПЛ-інфекції. Вперше у кожному п'ятому випадку ендocerвікозу підтверджена цервікальна інтраепітеліальна неоплазія високочутливим імуногістохімічним тестом на маркер цитоонкотрансформації, білок p16INK4a, що свідчить про високий потенціал до малигнізації ектопії шийкового епітелію. Вперше проаналізовані кількісно-якісні параметри локальних імунних клітинних факторів (CD4+, CD8+, CD19+, HLA-DR+), які корелювали із числом диспластично „ушкоджених” вірусінфікованих епітеліоцитів на користь цервікального клітинного імунодефіциту при ендocerвікозі.

Вперше запропоновано удосконалений діагностично-лікувальний алгоритм при ендocerвікозі, спрямований на регрес вірусіндукованого диспластичного процесу та подолання локального імунодефіциту.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено і обґрунтовано 4-х етапний діагностично-лікувальний комплекс при ендocerвікозі з урахуванням інфікованості папіломавірусом, стану місцевого клітинного імунітету ШМ та комбінованим використанням сучасних імуномодуляторів (неовіру, протефлазиду, віферону). Запропонований комплекс дозволяє своєчасно діагностувати вірусіндукований диспластичний процес на фоні ендocerвікозу, досягати максимальної співбіжності цитологічного та гістологічного діагнозів, диференційовано вибирати спосіб деструкції ШМ, а також скоротити терміни епітелізації на 10-12 діб, зменшити кількість ускладнень та рецидивів протягом року, в середньому, у 3 рази. Запропонований комплекс використовується в роботі жіночих консультацій м. Полтави та Полтавської, Львівської, Донецької, Черкаської областей. Матеріали досліджень впроваджені у педагогічний процес на кафедрі акушерства та гінекології УМСА м. Полтави.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проведені інформаційно-патентний пошук і аналіз наукової літератури за темою роботи. Автор виконувала клініко-кольпоскопічні, цитологічні обстеження шийки матки, брала участь в проведенні вірусологічних, гістологічних, імуногістологічних, обстежень 232 жінок, здійснювала диспансерний нагляд за пацієнтками в період з 2001 по 2003 роки. За ініціативою та участю автора розроблена та обґрунтована методика комплексного лікування ендocerвікоза із

використанням сучасних імуномодуляторів із оцінкою ефективності та статистичним аналізом.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на науково-практичній конференції „Сучасні принципи діагностики та лікування візуальних форм геніального раку у жінок. Якість життя” (м. Львів, 2002 р.), на науково-практичній конференції з міжнародною участю „Актуальні питання патології шийки матки” (м. Тернопіль, 2003 р.), на Вченій Раді НДІ Канцерогенезу РОНЦ ім. М. М. Блохіна РАМН (м. Москва, 2003), на засіданнях Полтавського товариства акушер-гінекологів (2003 р.), на засіданні апробаційної ради №1 Української медичної стоматологічної академії (27. 04. 2004).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 11 друкованих робіт, із них 7 опубліковані у журналах, затверджених ВАК України, (3 – статті без співавторів), 1 – у міжнародному електронному журналі, 1 – тези у збірнику матеріалів конференції, один патент на корисну модель та інформаційний лист.

**Обсяг і структура дисертації.** Роботу виконано на 162 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 26 таблицями та 34 рисунками. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, з них 127 кирилицею і 99 латиною.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи досліджень.** В основу роботи покладено матеріали досліджень шийки матки 232 жінок віком від 18 до 38 років, середнім віком  $26,9 \pm 5,2$  р., яких розподілено на 4 групи. Для визначення впливу ВПЛ-інфекції на слизову оболонку ШМ контрольними вважали I та III групи, до яких увійшли пацієнтки без ВПЛ-інфекції: 84 із візуально здоровою ШМ (Iгр.) та 48 із ендocerвікозом (IIIгр.). Групи порівняння склали ВПЛ-носії: 35 із візуально здоровою ШМ (IIгр.) та 65 із ендocerвікозом (IVгр.). Групи рандомізовані за віком, анамнезом, клінічною характеристикою та гормональним статусом. Обсяг обстеження складався із мікробіологічного, вірусологічного, кольпоскопічного, цитологічного, патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень ШМ. Для виключення дії побічних факторів, насамперед, статевих інфекцій, спочатку проводилась антибактеріальна протизапальна терапія до нормалізації мікрофлори піхвового середовища, після чого здійснювалось первинне дослідження. Визначення онкогенних 16 та 18 типів папіломавірусу та бактеріальної мікрофлори проводилося методом полімеразної ланцюгової реакції. Кольпоскопічне дослідження виконувалось за допомогою кольпоскопу

Kolposcop-E („Carl Zeiss, Німеччина) та оцінювалось за клініко-ендоскопічною класифікацією Є. В. Коханевич і К. П. Ганіної (1997) та міжнародною термінологією кольпоскопічних термінів (Рим, 1990). Цитологічне дослідження мазків проводили за методикою Папенгейма та класифікацією Папаніколау. При оцінці морфологічної структури цервікобіоптатів керувалися класифікацією І. А. Яковлевої і Б. Г. Кукуте (1977). Клітинні імунні фактори слизової оболонки ШМ (CD4+, CD8+, CD19+, HLA-DR+клітин) досліджували в цервікобіоптатах непрямим біотин-екстравідін пероксидазним методом з елементами власного модифікування (патент 2530 А 61 В17/42 Україна). Надана паралельна характеристика морфологічної структури ектоцервіксу та кількісно-якісних параметрів локальних CD4+, CD8+, CD19+, HLA-DR+клітин. Кількість імуноцитів з'ясовувалась морфометричним методом стандартних площ у 5 полях зору ( $\times 60$ ). З метою ідентифікації елементів цитоонкотрансформації в перехідній зоні епітелію при ектоцервікозі проводився імуногістохімічний тест на білок p16INK4a у цервікобіоптатах за методикою R. Klaes et al. (Німеччина, 2001). При інтерпретації результатів виділяли 5 типів забарвлення тест-позитивних клітин: від 0 до 25%. Для виявлення етіопатогенетичних зв'язків між змінами морфологічної структури та локального клітинного імунітету ШМ проводився кореляційний аналіз рівня атипичних клітин у цитограмах та імуноцитів у цервікобіоптатах.

108 пацієнткам призначалось комплексне лікування із поетапним використанням імуномодуляторів: неовіру, протекфлазиду, віферону, які використовувались до та після деструкції патологічного вогнища шляхом кріо-, хіміо- та діатермоелектровпливу. Решті жінкам застосовували традиційну тактику ведення ектоцервікозу із санацією піхви та деструкцією ШМ за показаннями згідно наказу №503 МОЗ України. Для оцінки ефективності запропонованої терапії порівнювали результати обстеження до та після імуномодуляції, а також зіставляли цитоморфологічні параметри ШМ, терміни епітелізації ектоцервіксу, частоту ускладнень та рецидивів протягом року, залежно від способу лікування.

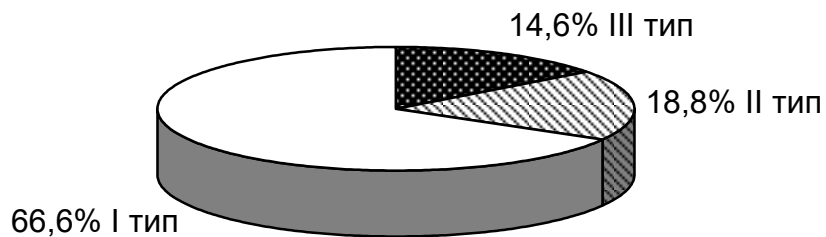
Отримані кількісні результати досліджень оброблені за допомогою методів варіаційної статистики, включаючи кореляційний аналіз. Порівняння вірогідності відмінностей здійснювалось за критерієм Стьюдента. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Отримані дані свідчать про високу латентну та субклінічну ВПЛ-інфікованість жінок із ектоцервікозом ( $57,5 \pm 9,3\%$ ), яка була у 2 рази більшою ніж пацієток із клінічно здоровою ШМ ( $29,4 \pm 8,4\%$ ). Епідеміологічні дослідження дозволили доповнити „традиційні” фактори ризику ВПЛ-інфікованості, які мали місце у наших пацієток (раннє статеве життя, високий проміскуїтет, часті пологи та аборти, супутні статеві

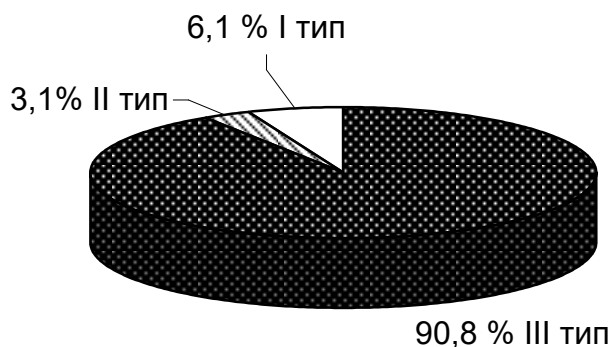
інфекції), такими як захворюваність на ендocerвікоз та екстрагенітальна патологія, пов'язана із імунодефіцитом та дисбактеріозом (часті ГРВІ та хронічні захворювання травної системи).

Аналіз кольпоскопічної семіотики показав, що ектопія циліндричного епітелію супроводжувалась кольпоскопічними ознаками дисплазії у перехідній зоні у кожному 4-му випадку, причому за умов ВПЛ-інфекції – у 4 рази частіше. Осередки ЦІН містили ацедобільний епітелій (маркер ВПЛ-інфекції) у 82,1% ВПЛ-носіїв, що характеризує зону трансформації шийкового епітелію як імовірні „ворота” вірусної інвазії. Ацедобільний епітелій реєструвався у 5 разів частіше у ВПЛ-носіїв із ендocerвікозом, ніж із візуально нормальною ШМ, що надає ендocerвікозу статус сприятливого фону для вірусної інвазії.

Аналізуючи результати цитологічного дослідження ШМ, ми відзначили перевагу „цитологічної” дисплазії (33,3%) перед „цитологічним” запаленням (19%) у 1,7 рази, що пояснювали високою частотою ВПЛ-інвазії у популяції, що вивчається. Суттєвою ця перевага зареєстрована у IV групі, із ВПЛ-позитивним ендocerвікозом, при якому питома вага мазків III та IV типів була у 6 разів більшою ніж при ВПЛ-негативному в III групі (рис.1).



**III група**



**IV група**

**Рис. 1. Розподіл цервікоцитогам за типами Папаніколау**



III та IV типи цервікоцитогам зумовлювались переважно цитологічними маркерами ВПЛ-інфекції, які визначалися навіть при відсутності її клінічних проявів. Абсолютна кількість атипових клітин у мазках на фоні ендocerвікозу зростала порівняно із таковою при незмінній ШМ: у 2,1 рази (дискаріоцитів) і у 3,7 рази (двохядерних клітин).

Із патогістологічних проявів ВПЛ-інфекції відзначені лімфоцитарно-плазмоцитарна інфільтрація стромы ШМ, парабазальна проліферація, койлоцитоз та поліморфна гістологічна картина ЦН.

Частота лімфоцитарних інфільтратів у ВПЛ-позитивних цервікобіоптатах була більшою у 4,6 рази ніж у ВПЛ-негативних. Цей феномен корелював із підвищенням кількості дендритних імуніцитів у гістологічних зразках ендocerвікозу, підкреслюючи імуніологічний характер лімфоцитарної інфільтрації, яка взаємопов'язана із процесами епітеліальної трансформації та проліферації. Іншими українськими дослідниками також спостерігалось підвищення щільності лімфоцитарно-плазмоцитарного інфільтрату поверхневих та глибоких шарів стромы при ендocerвікозі, поєднаному із ЦН (Сельский П. Р. та інш., 2003), але кількісної характеристики імунікомпетентних клітин ними не наводилось.

Парабазальна інфільтрація констатувалась у 1,9 рази частіше на фоні ВПЛ-інфекції, ніж за умов відсутності папіломавірусу.

Койлоцитоз ми зареєстрували тільки у ВПЛ-носіїв, що підкреслює специфічну природу цього явища.

Із 3-х типів ендocerвікозу, що вивчались, потенційно передпухлинним виявився епідермізуючий, бо у 52,2% зразків епідермізуючого ендocerвікозу морфологічна структура епітелію була у „гіршому” стані, ніж у біоптатах із звичайним та проліферуєчим ендocerвікозом: ускладнювалась інтраепітеліальною неоплазією у 5,3 та 1,9 разів частіше, відповідно. Тропність папіломавірусу до метапластичного епітелію під час епітелізації пояснює, чому епідермізуючий ендocerвікоз дав найбільшу частоту ознак вірусіндукованої ЦН. Це заперечує статусу ендocerвікоза, як фізіологічного процесу. Імовірно, що хронічно персистуючий папіломавірус індукує не запальний, а диспластичний процес у шийковому епітелію.

При співставленні кольпоскопічного, цитологічного та патоморфологічного діагнозів визначена розбіжність між цитологічним та гістологічним заключенням у ВПЛ-позитивній групі у 52,3%,  $p < 0,05$  (феномен цитологічної гіпердіагностики) та відсутність цієї розбіжності у ВПЛ-негативній групі. Кольпоскопічні дані співпадали із гістологічними у 96,8% (у ВПЛ-негативних) та 97,9% (у ВПЛ-носіїв), що підкреслило високу діагностичну цінність кольпоскопічного дослідження ШМ (рис. 2).

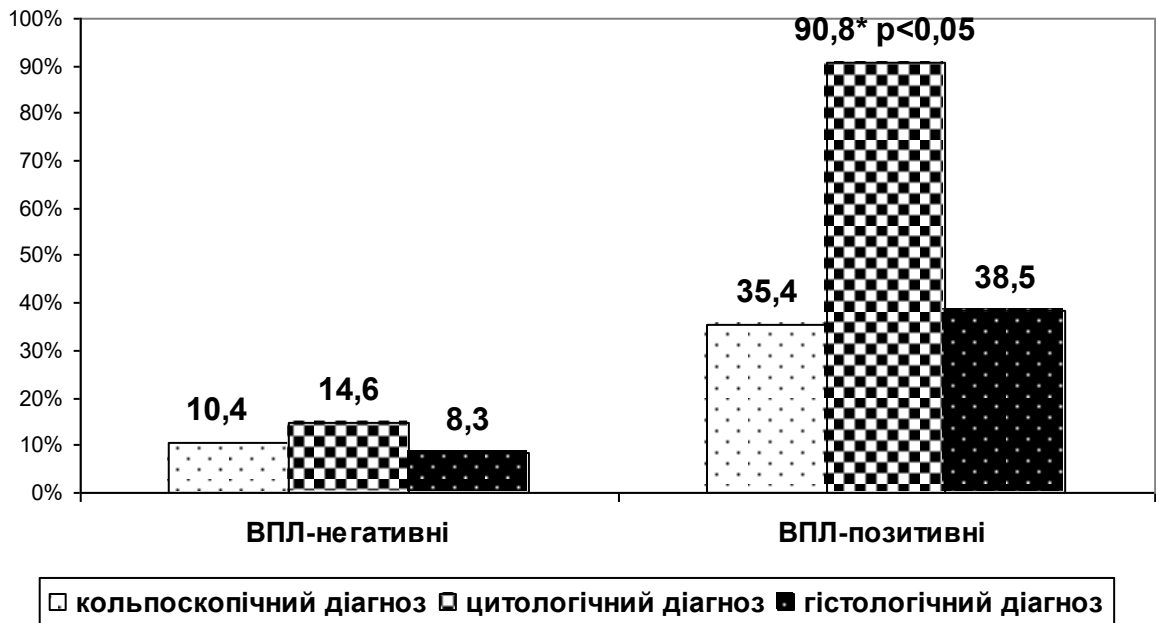


Рис.2. Частота ЦІН на фоні ендочервікозу

Цитологічна „гіпердіагностика” свідчила про необхідність диференціювання атипичних клітин за походженням, що не передбачає класифікація Папаніколау.

Результати молекулярно-біологічного дослідження ШМ були на користь верифікації. Білок p16INK4a (специфічний імуногістохімічний маркер цитоонкотрансформації) дав гіперекспресію у 19,1% зразків ендочервікозу за рахунок тих цервікобіоптатів, які містили осередки дисплазії. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія після верифікації підтвердилась маркером цитотрансформації у 53,3%. Забарвлення гістологічних зразків на білок p16INK4a посилювалось тільки у диспластично „пошкоджених” клітинах, прямо пропорційно ступеню атипії. Отримані результати узгоджувались із даними інших дослідників (R. Klaes, 2000, Ф. Л. Киселев, 2002), які відзначають тенденцію до посилення експресії p16INK4a при дисплазіях, порівняно із епітелієм без диспластичних уражень. У ВПЛ-позитивних комбінованих біоптатах, де ЦІН поєднувалась із ендочервікозом, глибоки білка p16INK4a були знайдені нами у цитоплазмі атипичних клітин, тоді як у зразках Ca in situ (взятих для порівняння із архіву) забарвлювались ядра епітеліоцитів. Цей феномен ми пояснювали тим, що ВПЛ-інфекція у наших пацієнток мала субклінічний та латентний характер і папіломавірус персистував, скоріше, в епісомальній формі, не реалізуючи свій онкогенний потенціал у повній мірі, тоді як при малігнізації ДНК вірусу інтегрує з ядром клітини-„хазяїна”.

Відомо, що „утриманню” вірусу в латентному стані сприяє напруження цервікального імунітету і, навпаки, дисемінація ВПЛ-інфекції в організмі розвивається на тлі імунодефіциту. При дослідженні локального клітинного

імунітету до лікування при ВПЛ-позитивному енцефалітичному ектоцервікозі ми зареєстрували достовірне зниження рівня CD4+ та CD8+імуноцитів у цервікобіоптатах порівняно із ВПЛ-негативними зразками ( $p < 0,05$ ) і розцінювали це як послаблення імунно-захисних властивостей ектоцервіксу, зумовлене колонізацією слизової оболонки ШМ папіломавірусом та несприятливим для імунокомпетентних клітин передпухлинним мікрооточенням у зонах ЦН. Таблиця 1 відображає кількісний рівень локальних імуноцитів, з'ясований морфометричним методом стандартних площ у 5 полях зору (x 60).

Таблиця 1

### Імуногістохімічне дослідження шийки матки

Клітинні імунні фактори		ВПЛ-негативні, N=24		ВПЛ-позитивні, N=32	
		До лікування	Після імунокорекції	До лікування	Після імунокорекції
CD4+	число	5,5±0,3	7,9±0,2*	2,6±0,2**	6,1±0,3*
CD8+	число	17,4±0,3	40,6±0,9*	10,7±0,5**	30,2±1,2*
HLA-DR+	число	17,7±0,5	11,6±0,7*	24,7±0,7**	16,3±0,3*
	відростки	хаотично	біполярно	хаотично	біполярно

Примітки: 1.\* – порівняно із даними до лікування;

2.\*\* – порівняно із ВПЛ-негативними ( $p < 0,05$ ).

Розташовувались CD4+, CD8+клітини переважно у камбіальних відділах епітелію ШМ. Явище кількісного дефіциту стосувалось, насамперед, CD4+імуноцитів, поодиноких у полі зору. Висновок про локальний імунодефіцит ми обґрунтовували верифікацією вірусіндукованої ЦН у біоптатах із меншою кількістю хелперних та цитотоксичних імуноцитів. Рівень антигенпрезентуючих HLA-DR+клітин, навпаки, підвищувався на фоні ВПЛ-інфекції. HLA-DR+імуноцити мали зіркоподібно розвинені цитоплазматичні відростки (для поширення активної площі), скупчувались побіля базальної мембрани (у зоні із максимальним антигенним „навантаженням”). Локалізація цих імуноцитів відображала "ворота" вірусної інвазії та патологічної проліферації епітеліоцитів у базальному і парабазальному шарах епітелію. Враховуючи властивість папіломавірусу інфікувати, насамперед, камбіальні епітеліоцити, базальні скупчення дендритних клітин ми розцінювали як адекватне залучення їх у зону вторгнення вірусу для "утримання" його в базальному шарі епітелію, як у "резервному сховищі". Про такі властивості дендритних клітин існують поодинокі повідомлення (Ю.О. Гантиєвська, 2001, В.П. Макаренкова, 2002). Але наявність осередків ЦН у камбії епітелію при

ендоцервікозі давала нам привід розцінювати функцію імунітетів як факультативну.

Кількість CD19+клітин (попередників В-лімфоцитів) та їх локалізація (субепітеліальна строма) не залежала від ВПЛ-інфікованості. Присутність незрілих В-лімфоцитів у цервікобіоптатах свідчила про резервні можливості імунітологічного апарату ШМ для гуморального імунного захисту.

Підсумовуючи дані стосовно цервікального клітинного імунітету при ендоецервікозі на фоні папіломавірусної інфекції, були відзначені відносний дефіцит Т-лімфоцитів паралельно із підвищенням рівня HLA-DR+імунітетів та наявністю дисплазії, що не дозволило вважати імунний протівірусний захист ектоцервіксу достатнім за умов ектопії призматичного епітелію.

Важливим результатом проведеної роботи було виявлення сильних та значимих кореляційних зв'язків ( $p < 0,05$ ) між числом імунітетів у біоптатах і кількістю атипичних клітин у мазках-відбитках із ектоцервіксу.

При ВПЛ-негативному ендоецервікозі був зареєстрований зворотній корелятивний взаємозв'язок між цитологічними маркерами ЦН та лімфоцитами CD4+, CD8+, CD19+ (табл. 2). Це означає, що зменшення рівня імунітетів у тканині ШМ супроводжується збільшенням атипичних епітеліоцитів у цервікоцитограмах, притаманних ЦН.

При ВПЛ-позитивному ендоецервікозі вище зазначені кореляційні зв'язки також мали місце (табл. 3). Цитологічні маркери ВПЛ-інфекції (койлоцити, двохядерні клітини) були у достовірно зворотній кореляційній взаємозалежності ( $p < 0,05$ ) з CD4+ імунітетами („хелперами“) та CD8+імунітетами (цитотоксичними). Така кореляція вказувала на вибірккову участь локального клітинного Т-імунітету у протівірусному захисті, дефіцит якого сприяє ВПЛ-інфікованості шийки матки.

Спільною для обох груп, незалежно від ВПЛ-інфікованості, виявився характер зв'язку дендритних та атипичних клітин. Кількість дендритних HLA-DR+імунітетів корелятивно підвищувалась разом із числом диспластично „ушкоджених“ клітин, що свідчило про відносну напругу антиген-презентуючої ланки місцевого імунітету при ендоецервікозі у відповідь на з'явлення передпухлинної трансформації епітеліоцитів.

Таким чином, встановлені кореляційні зв'язки свідчили про єдиний патогенетичний механізм імунітопатичних та патоморфологічних змін в епітелії ШМ при ендоецервікозі та про подвійний вплив папіломавірусної інфекції як на імунітологічний апарат, так і морфологічну структуру ектоцервіксу. Виявлена кореляція вказала на етіопатогенетичне значення діагностики стану клітинно-опосередкованого локального імунітету в цервікобіоптатах із перехідної зони ектоцервіксу для з'ясування ступеню патоморфологічних змін і відповідного лікування.

**Кореляційні зв'язки локальних імуніцитів з атипovими епітеліоцитами при ВПЛ-негативному ендoцервікозі,  
n=24**

	Дискаріоцити					
Дискаріоцити		2-х ядерні				
2-х ядерні	$r = 0,95 \pm 0,01^*$ ( $p < 0,001$ )		CD4+			
CD4+клітини	$-0,90 \pm 0,06$ ( $p < 0,001$ )	$-0,81 \pm 0,10$ ( $p < 0,001$ )		CD8+		
CD8+клітини	$-0,99 \pm 0,006$ ( $p < 0,001$ )	$-0,95 \pm 0,04$ ( $p < 0,001$ )	$0,81 \pm 0,10$ ( $p < 0,001$ )		CD19+	
CD19+клітини	$-0,90 \pm 0,06$ ( $p < 0,001$ )	$-0,94 \pm 0,05$ ( $p < 0,001$ )	$-0,74 \pm 0,18$ ( $p < 0,001$ )	$0,95 \pm 0,01$ ( $p < 0,001$ )		HLA-DR+
HLA-DR+ клітини	$0,92 \pm 0,05$ ( $p < 0,001$ )	$0,86 \pm 0,09$ ( $p < 0,001$ )	$-0,89 \pm 0,06$ ( $p < 0,001$ )	$-0,89 \pm 0,06$ ( $p < 0,001$ )	$-0,84 \pm 0,11$ ( $p < 0,001$ )	

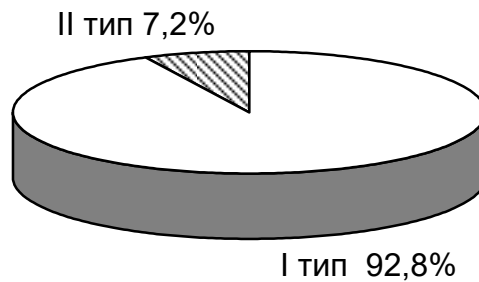
Примітка. \* – тут і далі r–коефіцієнт кореляції

**Кореляційні зв'язки локальних імуніцитів з атиповими епітеліоцитами при ВПЛ-позитивному ендцервікозі,  
n=32**

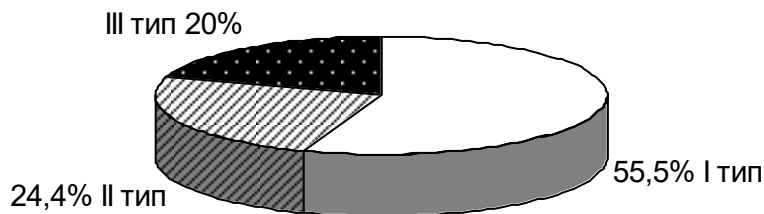
	Койлоцити					
Койлоцити		Дискаріоцити				
Дискаріоцити	$r=0,91\pm 0,02^*$ ( $p<0,001$ )		2-х ядерні			
2-х ядерні	$0,92\pm 0,07$ ( $p<0,001$ )	$0,91\pm 0,02$ ( $p<0,001$ )		СД4+		
СД4+клітини	$-0,65\pm 0,14$ ( $p<0,01$ )	$-0,65\pm 0,14$ ( $p<0,01$ )	$-0,75\pm 0,12$ ( $p<0,01$ )		СД8+	
СД8+клітини	$-0,49\pm 0,09$ ( $p<0,05$ )	$-0,43\pm 0,21$ ( $p<0,5$ )	$-0,60\pm 0,16$ ( $p<0,05$ )	$0,88\pm 0,05$ ( $p<0,0001$ )		СД19+
СД19+клітини	$-0,48\pm 0,19$ ( $p<0,5$ )	$-0,59\pm 0,17$ ( $p<0,05$ )	$-0,49\pm 0,19$ ( $p<0,5$ )	$0,62\pm 0,15$ ( $p<0,01$ )	$0,39\pm 0,21$ ( $p<0,5$ )	
HLA-DR+ клітини	$0,65\pm 0,14$ ( $p<0,01$ )	$0,60\pm 0,16$ ( $p<0,05$ )	$0,70\pm 0,13$ ( $p<0,01$ )	$-0,89\pm 0,05$ ( $p<0,001$ )	$-0,87\pm 0,05$ ( $p<0,001$ )	$-0,52\pm 0,18$ ( $p<0,5$ )

Примітка. \* – тут і далі  $r$  – коефіцієнт кореляції

Запропонований нами поетапний імуномодулюючий терапевтичний комплекс з використанням неовіру, протекфлазиду, віферону сприяв елімінації папіломавірусу майже у кожній третій із пролікованих ВПЛ-носіїв (33,8%), що у 3 рази частіше, ніж при використанні традиційного противірусного засобу, ацикловір ( $p < 0,05$ ). Стосовно морфологічної структури ШМ – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія на тлі ендцервікозу виявилась нестійкою під впливом імуномодуляторів: зникли ознаки дисплазії як у ВПЛ-негативних так і у ВПЛ-позитивних хворих: кольпоскопічно у 100% і 70,6% пролікованих, цитологічно – у 100% та 77,5%, гістологічно – у 100% та 75%, відповідно. Відбувся перерозподіл цервікоцитогам за Папаніколау (рис.3).



**III  
група**



**IV  
група**

**Рис. 3. Цитологічний контроль після I етапу імуномодуляції**

Результати цитологічного дослідження при ВПЛ-негативному (III група) та при ВПЛ-позитивному ендцервікозі (IV група) вказують на позитивну динаміку цитоморфологічної структури ШМ на фоні імуномодулюючої терапії (порівняно з рис.1). Після імунокорекції досягнуто співбіжності цитологічного та гістологічного діагнозів у 94,5%, що сприяло підвищенню діагностичної

цінності цитологічного дослідження.

Доцільність такого комплексу підтверджена на імуногістохімічному рівні, на фоні якого зареєстровано така кількість імуноцитів у тканині ШМ, що супроводжувалась нормалізацією морфологічної структури епітелію (табл.1). Після імуномодуляції відмічались достовірно підвищення рівня CD4+, CD8+, CD19+клітин, та зниження кількості HLA-DR+імуноцитів у цервікобіоптатах. Після імуномодуляції були зафіксовані ознаки активної міграції імуноцитів, наприклад, біполярна орієнтація відростків дендритних клітин вертикально до базальної пластинки, яка забезпечує сприятливі умови для руху. Зміни форми, локалізації та числа імуноцитів одночасно із зникненням морфологічних ознак ВПЛ-індукованої дисплазії та початком спонтанної епітелізації вогнища ектопії розцінювались як ознака послаблення антигенної "завантаженості" ШМ та регресу патологічного процесу. Зона локалізації імуноцитів розширилась за межі камбію епітелію: у поверхневі шари та у строму. Були знайдені фолікулоподібні скупчення та лімфоцитарні інфільтрати з підвищеною щільністю.

Клінічна оцінка ефективності імуномодулюючої комплексної терапії ендocerвікозу графічно представлена на рис.4.

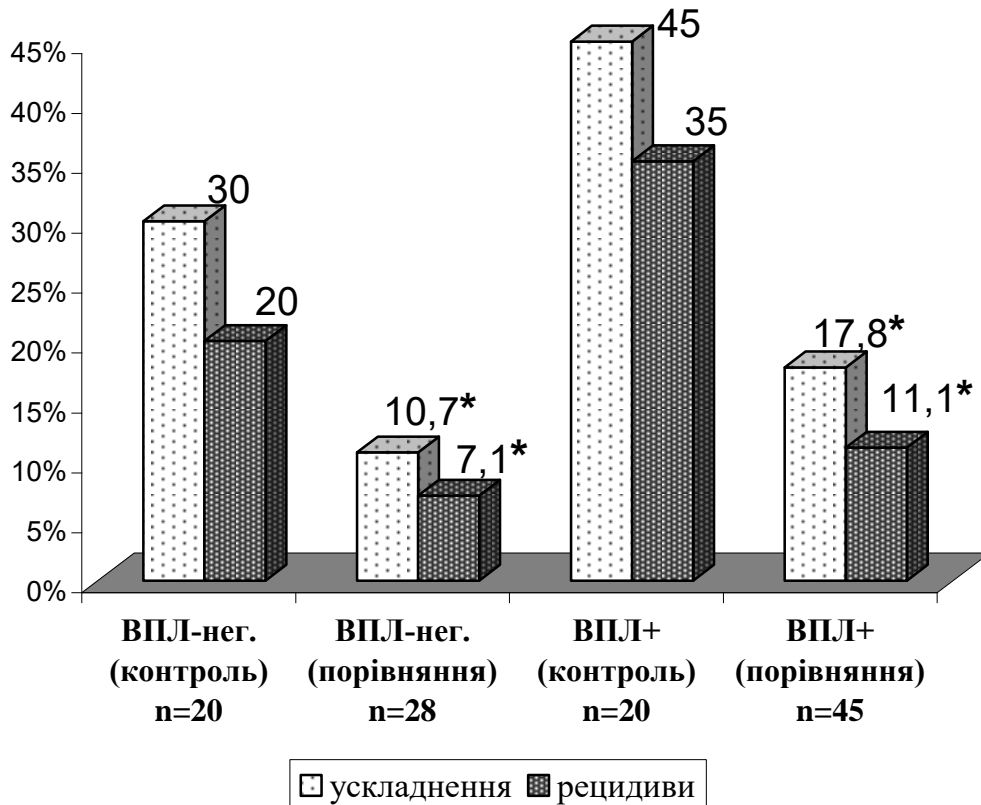


Рис. 4. Частота ускладнень і рецидивів ендocerвікозу (%) після традиційного лікування (контроль) та комплексної терапії (порівняння).

Примітка. \* – порівняно із контролем, (p<0,05).



Клінічні результати запропонованого нами лікування свідчать про скорочення термінів епітелізації вогнища ендocerвікозу на 10-12 діб, зменшення частоти ускладнень після деструкції ШМ (затримки епітелізації, кровотечі із ділянки некрозу, загострень хронічного аднекситу, болісних менструацій та овуляції) у 2,8 рази серед ВПЛ-негативних пацієнток та у 2,5 рази серед ВПЛ-носіїв, зниження рівня рецидивів протягом року у 2,8 та 3,2 рази, відповідно.

Були проаналізовані також клінічні результати деструктивного втручання на ШМ залежно від його методу. Наші спостереження вказали на те, що після електродеструкції при ендocerвікозі виникало більше ускладнень у 2,9 та у 3,2 рази порівняно із такими після кріо- та хіміодеструкції, відповідно, але менше рецидивів у 3,6 та 6,5 разів, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, враховуючи клінічну оцінку імуномодуляції, ми дійшли висновку, що використання електрохірургічного впливу на ШМ у комплексі із імуномодуляторами можна вважати переважливим при виборі лікарської тактики при ендocerвікозі.

## ВИСНОВКИ

В результаті проведеної роботи запропоновано нове рішення щодо діагностично-лікувального алгоритму при ендocerвікозі, спрямованого на усунення локального імунодефіциту та епітеліальної дисплазії, на основі виявлених етіопатогенетичних зв'язків між ступенем патоморфологічних змін шийкового епітелію, станом імунологічного апарату ШМ та ВПЛ-інфікованістю.

1. Папіломавірусна інфекція у жінок репродуктивного віку із ендocerвікозом виявляється у 57,6% і перебуває переважно у субклінічній формі, що вдвічі частіше ніж із візуально здоровою ШМ (29,4%) та характеризує ендocerвікоз як сприятливий фон для вірусної інвазії.

2. ВПЛ-позитивний ендocerвікоз ускладнюється цервікальною інтраепітеліальною неоплазією у 38,5%, що частіше у 4,6 разів ніж ВПЛ-негативний, і свідчить про вірусіндукований характер дисплазії. Підвищення частоти ЦН реєструється на фоні епідермізуючого ендocerвікозу порівняно із проліферуючим та звичайним у 1,9 та 5,3 рази, відповідно.

3. Кольпоскопічні та гістологічні діагнози співпадають у 97,4%, незалежно від інфікування папіломавірусом. Розбіжність результатів цитологічного дослідження із верифікацією зустрічається у 52,3% ВПЛ-позитивного ендocerвікозу, полягає у цитологічній гіпердіагностиці ЦН і усувається після комплексної імуномодуляції, тоді як на тлі ВПЛ-негативного ендocerвікозу така розбіжність – не достовірна.

4. Наявність епітеліоцитів у передраковому стані при ендocerвікозі підтверджується на біохімічному рівні у 19,1% цервікобіоптатів, де реєструється гіперекспресія імуногістохімічного маркера онкоцитотрансформації, білка p16INK4, при цьому локалізація тест-позитивних клітин співпадає із зонами ЦІН, а інтенсивність забарвлення прямопропорційна ступеню ЦІН.

5. При ВПЛ-позитивному ендocerвікозі, порівняно із ВПЛ-негативним, спостерігається підвищення кількості антигенпрезентуючих (HLA-DR+) та пониження рівня регуляторно-ефекторних (CD4+, CD8+) імуноцитів у цервікобіоптатах. Зона локалізації імунокомпетентних клітин знаходиться у базальному, парабазальному шарі епітелію ШМ і є одночасно „епіцентром” дисплазії та „воротами” вірусної інвазії. Це дозволяє вважати локальний цитоімунний дисбаланс етіопатогенетичним фактором розвитку передраку на тлі ендocerвікозу.

6. Має місце пряма кореляційна взаємозалежність між кількістю атипичних клітин у цервікоцитограмах та числом HLA-DR+імуноцитів у цервікобіоптатах, а також сильний зворотній кореляційний зв'язок між числом дискаріоцитів, койлоцитів та рівнем CD4+, CD8+клітин, що свідчить про єдиний механізм патологічних змін в імунологічному апараті та морфологічній структурі ШМ, незалежно від ВПЛ-інфікованості.

7. При комплексному використанні сучасних імуномодуляторів (протектазиду, неовіру, віферону) досягається ерадикація папіломавірусу у 33,8%, співбіжність цитологічного та гістологічного діагнозів у 94,5%, кількісно-якісні зміни локальних імуноцитів ШМ, регрес 75% епітеліальних дисплазій. Після комплексної терапії спостерігається скорочення термінів епітелізації шийки матки, в середньому, на 10-12 діб порівняно із „традиційними” термінами, а також зменшення частоти ускладнень у 2,8 рази, рецидивів протягом року у 2,8 рази при ВПЛ-негативному ендocerвікозі та у 2,5, у 3,2 рази, при ВПЛ-позитивному, відповідно.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Діагностику ендocerвікозу необхідно проводити поетапно, поглиблено і комплексно, з використанням сучасних методів дослідження (полімеразної ланцюгової реакції, імуногістохімічних тестів) з метою ідентифікації папіломавірусу, стану морфологічної структури, клітинного імунітету ШМ та уникнення гіпердіагностичних заключень.

2. На першому етапі рекомендується обстежувати жінок кольпоскопічно, цитологічно, бактеріологічно, вірусологічно.

На другому етапі – потрібне протизапальне, антибактеріальне лікування з урахуванням чутливості мікрофлори та послідуною імуномодуляцією. Імуномодулятори (неовір, протекфлазид) доцільно застосовувати комбіновано: загально та вагінально. Неовір – по 2 мл 12,5% розчин в/м через 2 доби (6-8 ін'єкцій), одночасно протекфлазид – вагінальні тампони з 3 мл протекфлазиду і 20 мл фізрозчину 2 рази на добу, протягом 20 діб. По завершенню другого етапу – бажаний кольпоскопічний та цитологічний контроль із послідуною гістологічним дослідженням цервікобіоптатів.

На третьому етапі – потрібна деструкція патологічного вогнища ШМ із урахуванням верифікації (хіміо- кріодеструкція, діатермокоагуляція, діатермоексцизія). У ВПЛ-носіїв доцільно використовувати електродеструкцію, на фоні якої зменшується число рецидивів у 3,6 та 6,5 разів порівняно із рівнем рецидивів після кріо- та хіміодеструкції, відповідно.

На четвертому етапі – пропонується продовжувати підтримуючу імунокорекцію протягом 1 – 1,5 місяця протекфлазидом per os 3 рази на добу по 8 крапель з одночасним використанням вагінальних супозиторіїв „віферон” по 2 рази на добу 20 діб.

Такий підхід дозволяє скоротити тривалість епітелізації на 10-12 діб та зменшити кількість ускладнень та рецидивів, в середньому, у 3 рази.

## **СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Громова А.М., Крутікова Е.І. Частота захворювань шийки матки в Полтавській області. – // Вісник проблем біології і медицини. – 2002, №1. – С.5–9. (Автором зібрано фактичний матеріал та здійснено його статистичний аналіз)
2. Крутікова Е.І. Клініка та діагностика фонових і передракових захворювань шийки матки в залежності від факторів ризику їх розвитку. // Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2002. – Т.2, вип.1. – С.78–80.
3. Громова А.М., Крутікова Е.І., Білаш А.В. Патоморфологічна характеристика фонових і передракових захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією // ПАГ. – 2002. – № 6. – С.86–91. (Автором особисто проводилась більшість досліджень та статистична обробка результатів)
4. Крутікова Е.І. Клітинні фактори локального імунітету шийки матки при фонових та передракових захворюваннях, асоційованих із папіломавірусною інфекцією // ПАГ. – 2003. – №4. – С.100–104.

5. Крутікова Е.І. Патогенетичне обґрунтування імуномодулюючої терапії ендocerвікозу // Ліки України. – 2004. – №2. – С.19-22.
6. Иммуногистохимическое исследование слизистых оболочек / И.П. Кайдашев, В.И. Шинкевич, В.В. Рябенко, Д. М. Король, И.М. Ткаченко, Э.И. Крутикова // Лабораторная диагностика. – 2003. – №3. – С.15–20. (Автор приймала участь у проведенні досліджень та аналізі отриманих результатів)
7. Громова А.М., Крутікова Е.І. Кореляційний взаємозв'язок цитологічних маркерів локального клітинного імунітету та інтраепітеліальної неоплазії при ендocerвікозі. – // Вісник проблем біології і медицини. – 2004, №3. – С. 11-16. (Автором проведено статистичний аналіз та узагальнення даних фактичного матеріалу)
8. Патент 2530 А 61 В17/42 Україна Спосіб оцінки функціонального стану слизової оболонки шийки матки / І.П. Кайдашев, А.М. Громова, Е.І. Крутікова, В.І. Шинкевич. – МПК 20021210055; Заявл. 13. 12. 2002; Опубл. 06. 04, Бюл. №6. (Автор прийняла участь у розробці та впровадження нової методики)
9. Громова А.М., Крутікова Е.І. Метод комплексного етіопатогенічного лікування фонічних та передракових захворювань шийки матки: Інформаційний лист, Випуск 4 з проблем „Акушерство та гінекологія” Протокол № 3, від 24. 04. 2003 р. (Автором розроблено новий діагностично-лікувальний алгоритм при ендocerвікозі)
10. Крутікова Е.І. Комплексне етіотропне лікування ендocerвікозів: „Сучасні принципи діагностики та лікування візуальних форм геніального раку у жінок. Якість життя”: Збірка науков. робіт // Матеріали наук.-практичної конференції – Львів, 2002.– С. 80-81. (Автором зроблена стендова доповідь на конференції)
11. Protein p 16 as a marker of dysplastic and neoplastic alterations in cervical epithelial cells / G. Volgareva, L. Zavalishina, Y. Andreeva, G. Frank, E. Krutikova, D. Golovina, A. Bliev, D. Spitkovsky, V. Ermilova and F. Kissel'ov // BMC Cancer. – 2004, 4:58 doi: 10.1186/1471-2407-4-58 (Дисертантом відібрано фактичний матеріал для дослідження та взята участь в аналізі отриманих результатів).

## АНОТАЦІЯ

Крутікова Е. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексної терапії ендоцервікозів, ускладнених папіломавірусною інфекцією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14. 01. 01 – акушерство і гінекологія. – Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2004.

Дисертація присвячена розробці комплексу поетапних заходів, спрямованих на підвищення ефективності діагностики та лікування ендоцервікозу. Діагностика включала традиційні клініко-морфологічні дослідження шийки матки, і, додатково, ідентифікацію онкогенних типів вірусу папіломи людини та імуногістохімічне дослідження цервікобіоптатів для визначення маркерів цитоонкотрансформації та локального клітинного імунітету. Для комплексного лікування використовувались сучасні імуномодулятори: неовір, протекфлазід, віферон. На глибокому структурному рівні доведено, що ектопія призматичного епітелію являється сприятливим фоном для папіломавірусної інфекції, на тлі якої ендоцервікоз варто розцінювати як передраковий стан шийки матки із цервікальною інтраепітеліальною неоплазією та місцевим клітинним імунодефіцитом. Комплексна імуномодуляція запобігає уникненню діагностичних помилок, відновленню морфологічної структури шийкового епітелію, особливо в осередках дисплазії, скороченню термінів епітелізації після деструкції патологічного вогнища на 10-12 діб, зниженню рівня ускладнень та рецидивів, в середньому, у 3 рази.

**Ключові слова:** ендоцервікоз, папіломавірусна інфекція, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, імуномодуляція, локальний імунітет.

## Annotation

Krutikova E. I. Clinico-pathogenetic grounding of complex therapy of endocervicosis complicated by papillomaviral infection. – A manuscript.

A thesis in search for the degree of Candidate of medical sciences on the speciality 14. 01. 01. – Obstetrics and Gynecology. National Medical University named after A. A. Bogomolets, Public Health Ministry of Ukraine, Kyiv, 2004.

The thesis is dedicated to the working out the complex of staged measures directed on increasing of efficiency of diagnosis and treatment of endocervicosis. The diagnosis included traditional clinic morphological investigations of cervix uteri and additionally, identification oncogenic types of the human papillomavirus and immunohistochemical investigation cervicobiopats for determining the markers of cytooncotransformation and local cellular immunity. For complex treatment there

were used modern immunomodulators: Neovir, Proteflazid, Viferon. On the deep structural level it was proved that ectopia prismatic epithelium is a favorable background for papillomaviral infection on background of which endocervicosis needs to be evaluated as precancerous condition of cervix of uteri with cervical intraepithelial neoplasia and local cellular immunodeficiency. Complex immunomodulation prevents diagnostic mistakes, renovation morphological structure of epithelium of cervix uteri especially in concentration of dysplasia, shortening the terms of epithelization after destruction of pathogenical focus on 10-12 days, lowering of the level of complications and recurrences in 3 times on average.

Key words: endocervicosis, papillomaviral infection, cervical intraepithelial neoplasia, immunomodulation, local immunity.

## АННОТАЦИЯ

Крутикова Э.И. Клинико-патогенетическое обоснование комплексной терапии эндоцервикозов, осложнённых папилломавирусной инфекцией. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14. 01. 01 – акушерство и гинекология. – Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца МОЗ Украины, Киев, 2004.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности диагностики и лечения эндоцервикоза. Поставленные задачи решались путём углублённой диагностики, направленной на идентификацию вируса папилломы человека (ВПЧ) и детальное изучение морфологической структуры шейки матки (ШМ): кольпоскопической семиотики, клеточного состава цервикцитогрaмм, патоморфологической картины, маркера цитоонкотрансформации, белка p16INK4a, и локальных клеточных иммунных факторов (CD4+, CD8+, CD19+, HLA-DR+) в цервикобиоптатах. Предложен 4-х-этапный диагностично-терапевтический комплекс при эндоцервикозах с использованием указанной диагностики, современных иммуномодуляторов (неовира, протефлазида, виферона) и деструкции шейки матки согласно верификации. Обследовано и пролечено 232 женщины: 119 с визуально здоровой шейкой матки и 113 с эндоцервикозом, из которых было сформировано 4 группы, разнящихся по наличию ВПЧ-инфекции и состоянию эпителия шейки матки, а также 2 подгруппы, разнящихся по методу лечению.

Эндоцервикоз охарактеризован как благоприятный фон для онкогенной папилломавирусной инфекции, осложнённый цервикальной интраэпителиальной неоплазией в 38,5%, рецидивирующий при несвоевременной монодеструкции ШМ. Дисплазия шеечного эпителия в зоне трансформации сопровождается эндоцервикоз на фоне ВПЧ-инфекции чаще, чем

при отсутствии вирусной инвазии в 4,6 раза. При этом отмечается несовпадение цитологических и гистологических диагнозов в 52,3%. На глубоком структурно-молекулярном уровне показано, что у каждой пятой пациентки с эндоцервикозом эпителий ШМ несёт высокий потенциал к малигнизации, о чём свидетельствует положительный тест на маркер цитоонкотрансформации, белок p16INK4a, в 19,1% цервикобиоптатов. В основном, тест-позитивные образцы были получены от ВПЧ-носителей, у которых имел место цервикальный клеточно-иммунный дисбаланс, проявившийся достоверным снижением числа CD4+ и CD8+ иммуноцитов (аферентно-эффektorного звена) и повышением уровня HLA-DR+иммуноцитов (антигенпрезентирующего звена). Выявлены корреляционные связи между уровнями атипических клеток в цервикоцитограммах и иммуноцитов в цервикобиоптатах, что свидетельствует о едином механизме нарушений морфологической структуры и иммунологического аппарата шейки матки.

Используя комплекс иммуномодуляторов, удалось достичь совпадения результатов цитологической и гистологической диагностики в 94,5%, эрадикации папилломавируса в 33,8%, регресс эпителиальной дисплазии в 75%, достоверные изменения количества локальных иммуноцитов в сочетании с нормализацией морфологической структуры эпителия шейки матки. Клинически на фоне комплексной терапии зарегистрировано снижение частоты осложнений после деструкции в 2,8 раза у ВПЧ-негативных пациенток и в 2,5 раза у ВПЧ-носителей, а также снижение частоты рецидивов в течение года – в 2,8 раза, 3,2 раза, соответственно.

Таким образом, показана роль папилломавирусной инфекции и цервикального иммунодефицита как осложняющих факторов эндоцервикоза, что обуславливает необходимость их своевременной диагностики и целесообразность комплексного лечения с использованием иммуномодуляторов.

**Ключевые слова:** эндоцервикоз, папилломавирусная инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, иммуномодуляция, локальный иммунитет.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

**ВПЛ** – вірус папіломи людини

**ШМ** – шийка матки

**ЦІН** – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія