

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ДИСБІОЗІВ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ ПАЦІЄНТІВ З ПАПІЛОМАВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Папіломавірусна інфекція (HPV) є однією з найпоширеніших груп інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом [1]. Вірус папіломи людини інфікує проліферативні епітеліальні клітини базального шару епідермісу слизових оболонок і шкіри органів сечостатевої системи та характеризується високим ступенем тропізму до відповідного типу клітин. Інфіковані вірусом клітини базального шару в подальшому є постійним джерелом інфікування інших епітеліальних клітин, що проходять послідовні стадії розвитку з персистуючим вірусом. Захворювання сечостатевих органів і тканин, асоційовані з вірусом папіломи людини, є однією з актуальніших проблем охорони здоров'я населення планети у зв'язку зі значним зростанням інфікованості цим збудником та високою його контагіозністю, а також здатністю трансформувати епітеліальні клітини, спричинюючи злоякісну патологію. За результатами епідеміологічних досліджень було встановлено, що папіломавірусні інфекції часто зустрічаються з іншими захворюваннями, що передаються статевим шляхом, і як мікст-інфекції виявляються в 71% випадків. При цьому з генітальним кандидозом папіломавірусні інфекції поєднуються в 33,3% випадків, з бактеріальним вагінозом – в 66,7% випадків, генітальним герпесом і цитомегаловірусом – в 37% випадків, хламідійної і мікоплазменної інфекцією – в 46,3% випадків [2]. Асоціація з іншими інфекціями, які передаються статевим шляхом (ІПСШ) істотно посилює перебіг аногенітальної папіломавірусної інфекції, підвищує ризик розвитку цервікальної дисплазії, раку шийки матки в інфікованих жінок й сприяє рецидивуванню папіломатозних новоутворень [3]. Адекватне лікування супутніх ІПСШ перед деструкцією вірусіндукованих осередків дозволяє досягти стійкого терапевтичного ефекту [4].

Для визначення тенденції розповсюдження представників родини *Papillomaviridae* серед різних верств населення м. Дніпро і Дніпропетровської області були проведені дослідження по виявленню маркерів папіломавірусів у

репродуктивному тракту пацієнтів незалежних діагностичних лабораторій методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Протягом 2019 року було обстежено 743 пацієнтів, із яких у 502 осіб при дослідженні клінічного матеріалу із уrogenітальної системи встановлено факт наявності папіломавірусної інфекції. Інфікування вірусом відбувається переважно при статевому контакті, часто вже при першому, тому у більшості випадків зараження папілома-вірусами відбувається у осіб репродуктивного віку. Було доцільним провести порівняльний аналіз показників захворюваності на папіломавірусні інфекції у осіб різного віку та статі серед населення м. Дніпро і області (рис. 1).

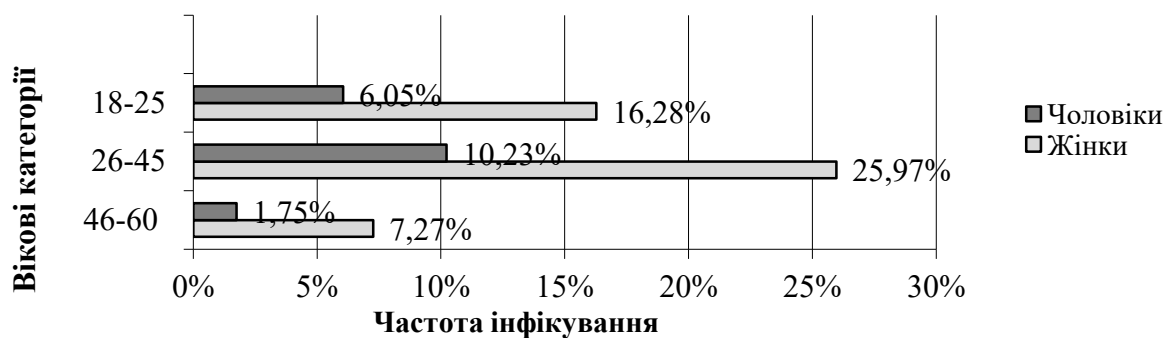


Рис. 1 Порівняльний аналіз показників інфікованості папіломавірусами пацієнтів різних вікових груп і статі

За 2019 рік для проведення досліджень по виявленню папіломавірусних інфекцій до незалежних діагностичних лабораторій звернулось 576 жінки і 268 чоловіків, із яких інфікованими виявились 49,52% жінок і 18,03% чоловіків. Найвищі показники інфікованості зареєстровано для осіб репродуктивного віку від 18 до 45 років: 42,25% жінок і 16,28% чоловіків. Відповідно, найменша частота інфікованості показана для представників старшого покоління і складає 7,27% жінок і 1,75% чоловіків.

Папіломавіруси розподіляють більш як на 150 серотипів, за особливостями антигенних детермінант, які визначаються структурою капсидних і мінорних білків [5]. Онкогенні властивості різних серотипів широко варіюють у здатності викликати трансформацію клітин макроорганізму певної локалізації (табл. 1). Відповідно, до представленої філогенетичної та епідеміологічної класифікації,

серотипи з онкогенним потенціалом розподілили на три групи в залежності від ступеню прояву здатності викликати злоякісну трансформацію клітин. До першої групи віднесли 18 та 16 серотипи, які найчастіше спричинюють ракові захворювання: пласкоклітинний рак у 11,27% -54,38% та аденокарциному у 37,3% -41,62% випадків.

Таблиця 1

Філогенетична та епідеміологічна класифікація ВПЛ[6]

Тип	16	18	31	33	35	45	52	58	39	51	56	59	66	68
Пласкоклітинний рак %	54,38	11,2	3,8	2,0	1,2	5,2	2,2	1,7	0,8	0,7	1,0	1,0	0,1	0,3
Аденокарцинома %	41,62	37,3	1,0	0,5	1,0	5,9	0,5	0,5	0,5	0,5	-	2,1	-	-

До другої групи ввійшли 31, 33, 35, 45, 52, 58 серотипи, які мають менший ступінь онкогенності порівняно з першою групою: у 1,27-5,21% випадків вони спричинюють пласкоклітинний рак і у 0,54-5,95% випадків – аденокарциному. Серотипи третьої найменш онкогенної групи 39, 51, 56, 59, 66, 68 викликають пласкоклітинний рак лише у 0,19-1,09% випадків та аденокарциному – у 0,54-2,16% випадків. У зв'язку з цим було актуально проаналізувати частоту виявлення серотипів з різним ступенем прояву онкогенності у досліджених пацієнтів (рис. 3.2.).

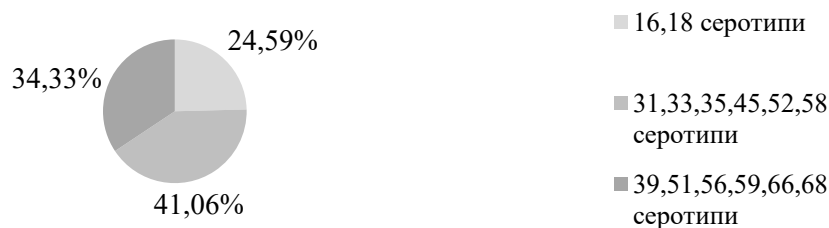


Рис. 2. Частота виявлення маркерів серотипів папіломавірусів з різним ступенем онкогенності від інфікованих пацієнтів

Найбільший відсоток 41,06% вірусоносійства встановлено для пацієнтів, інфікованих серотипами папіломавірусів з середнім рівнем прояву онкогенних властивостей. Дещо менша частота інфікування показана для серотипів вірусів з найнижчим онкогенним потенціалом, яка складає 34,33% випадків.

Було проведено дослідження по виявленню мікст-інфекційного ураження збудниками інших уrogenітальних інфекцій на фоні розвитку HPV у 502

пацієнтів за допомогою методу ПЛР у реальному часі, що дозволяло оцінити за якісними показниками склад мікробіоценозу репродуктивного тракту (рис. 3).

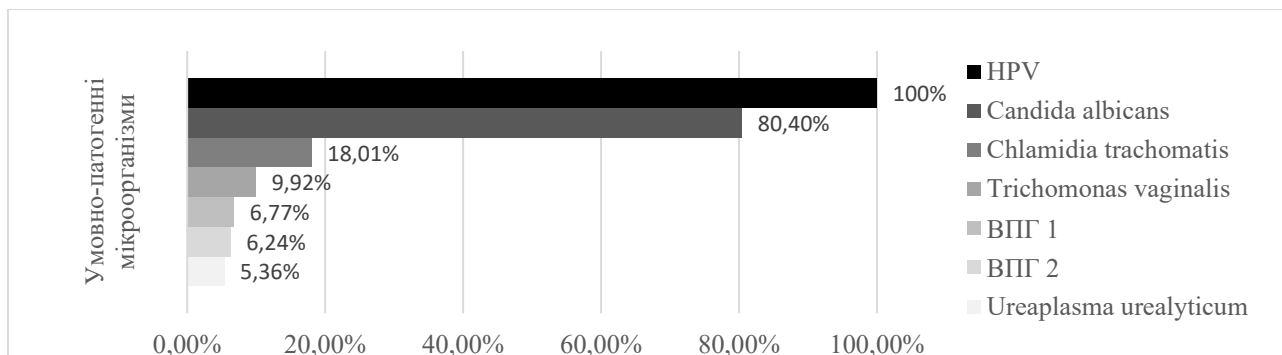


Рис. 3. Частота виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів у пацієнтів, інфікованих папіломавірусами з різним ступенем онкогенності

За результатами проведених досліджень в усіх пацієнтів на фоні папіломавірусних інфекцій встановлено дисбіотичні порушення різного ступеню. Високий ступінь контамінації дріжджеподібними грибами *Candida albicans* показаний у пацієнтів інфікованих папіломавірусами всіх трьох груп онкогенності – від 73,64% до 83,96% випадків. Досить з високою частотою виділялись внутрішньоклітинні паразити видів *Chlamydia trachomatis* – 16,66-20,28%, *Trichomonas vaginalis* – 9,6-10,37% випадків. У складі мікрофлори уrogenітального тракту обстежених пацієнтів з найменшою частотою виявлялись бактерії виду *Ureaplasma urealyticum* та віруси простого герпесу 1-го і 2-го типів – кількісні показники їх зустрічальності коливались в межах 3,04-8,01% випадків. Таким чином, при аналізі мікробіому репродуктивного тракту осіб, інфікованих папіломавірусами різних серотипів, показано дисбіотичні порушення, пов'язані з високою частотою колонізації дріжджеподібними грибами роду *Candida* та наявності інших збудників ПСШ бактеріальної, вірусної й протозойної етіології.

Лікування інфекцій, викликаних вірусом папіломи людини, повинно бути спрямовано не тільки на деструкцію пухлин, але й корекцію загального й місцевого імунного статусу, а також на усунення факторів, що сприяють розвитку супутніх захворювань уrogenітального тракту. Висока частота рецидивування елементів патологічних новоутворень протягом 3 місяців після

їх видалення є великою проблемою в лікуванні проявів HPV та не залежить від застосованого методу деструктивної терапії. Поєднання з іншими ПСШ істотно посилює перебіг аногенітальної папіломавірусної інфекції й сприяє рецидивуванню папіломатозних новоутворень. Адекватне лікування супутніх ПСШ перед деструкцією вірусіндукованих осередків дозволяє досягти стійкого терапевтичного ефекту. Тому при корекції дисбіозів у пацієнтів, інфікованих папіломавірусами з високим онкогенним потенціалом (16,18 серотипи), використовували комплексний підхід. На першому етапі проводили лікування супутніх інфекцій бактеріальної та грибової етіології за допомогою антибіотиків: доксициклін, азитроміцин, еритроміцин, рифампіцином, метронідазол, фуразолідон та антимікотичних препаратів: клотримазол, флуконазол, флуцитозин. Хірургічно чи за допомогою деструктивних методів терапії руйнували папіломатозні осередки, а також з метою пригнічення проліферативної здатності трансформованих клітин використовували цитотоксичні препарати: подофілін, 5-фторурацил. На другому етапі застосовували імуномодулюючі засоби, такі як інтерферон альфа-2b людини або Кагоцел. На третьому етапі для припинення розвитку інфекцій вірусної етіології проводили терапію противірусними препаратами: ацикловіром, валацикловіром, фамцикловіром.

В результаті проведення лікувальних і коригуючих процедур було проаналізовано ступінь ефективності терапевтичних заходів за показниками елімінації збудників урогенітальних інфекцій та відновлення мікрофлори репродуктивної системи у пацієнтів, інфікованих папіломавірусами з високим ступенем онкогенності (рис.4). Одержані дані свідчать, що елімінація збудників ПСШ відбувалась з високою частотою у пацієнтів – носіїв папіломавірусів з високим онкогенним потенціалом, оскільки вони одержували весь комплекс терапевтичних заходів.

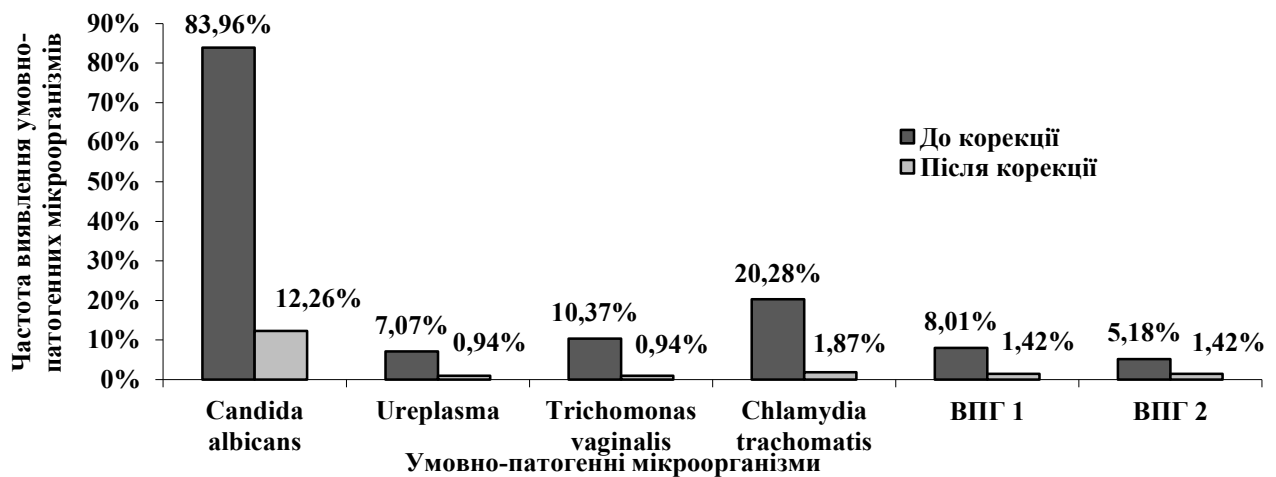


Рис. 4. Частота виявлення збудників ЗПСШ до і після корекції дисбіотичних порушень у осіб інфікованих папіломавірусами з високим ступенем онкогенності (16, 18 серотипи)

Так, контрольні аналізи проведені по завершенні лікування показали, що із 178 осіб – носіїв грибів роду *Candida* тільки у 26 осіб не відбулась елімінація збудника, тобто ефективність терапії склала 85,39%; бактерії *U. urealyticum* не виділялись після корекції у 13 пацієнтів із 15 інфікованих – ефективність склала 86,66%; тільки у двох осіб із 22 уражених після терапії виділялись *T. vaginalis*: ефективність – 90,9%; внутрішньоклітинні паразити виду *Ch. trachomatis* не виявлялись у 39 пацієнтів із 43 інфікованих: ефективність терапії – 90,69%; маркери герпесвірусів ВПГ 1-го і ВПГ 2-го типу не виявлялись у пацієнтів-носіїв з ефективністю терапії – 82,35% і 72,72% випадків відповідно.

Лікування пацієнтів з папіломавірусними інфекціями, викликаними вірусами з середнім онкогенним потенціалом (31,33, 35, 45, 52, 58), потребувало іншого підходу (рис. 5). Терапевтичні заходи включали проведення антимікробної терапії протибактеріальними та протигрибковими препаратами, застосування деструктивних технологій і на останньому етапі призначення протівірусних та імуномодулюючих препаратів. Потреби в безпосередньому оперативному втручанні не було, оскільки папіломатозні осередки були незначних розмірів і їх видалення адекватно проводилось деструктивними способами: фізичними методами кріотерапії, лазеротерапії, електрохірургії (електрокоагуляція, електроакустика, електроекзиція) та хімічним методом – застосування препарату колломак.

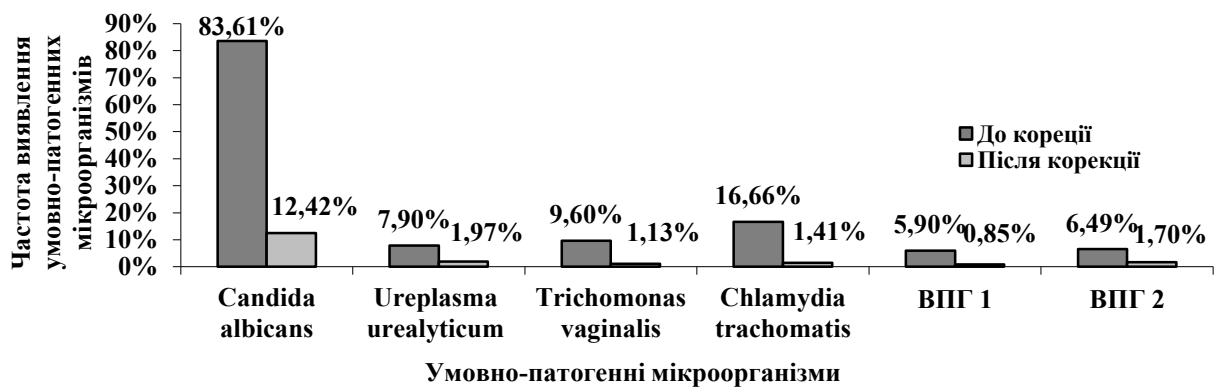


Рис. 5. Частота виявлення збудників ЗПСШ до і після корекції дисбіотичних порушень у осіб, інфікованих папіломавірусами з середнім ступенем онкогенності (31,33,35,45,52,58 серотипи)

Ступінь ефективності терапевтичних процедур при лікуванні пацієнтів цієї групи теж виявився досить високим: елімінація *Ch. trachomatis* відбулась у 91,52% випадків, *T. vaginalis* – у 88,23%, ВПГ 1-го типу – у 85,71%, *C. albicans* – у 85,13%, *U. urealyticum* – у 75,0%, ВПГ 2-го типу – 73,91% випадків.

Терапія хворих на папіломавірусні інфекції з низьким онкогенним потенціалом (серотипи 39,51,56,59,66,68) була спрямована на усунення супутніх інфекцій за допомогою противірусних, протимікотичних та антибактеріальних препаратів. Знищення папіломатозних осередків за допомогою хірургічних та деструктивних методів не проводилось, тому що віруси цих серотипів, якщо і здатні викликати злоякісну трансформацію клітин, то в дуже низькому ступені, а також підтверджена висока можливість їх самоелімінації.

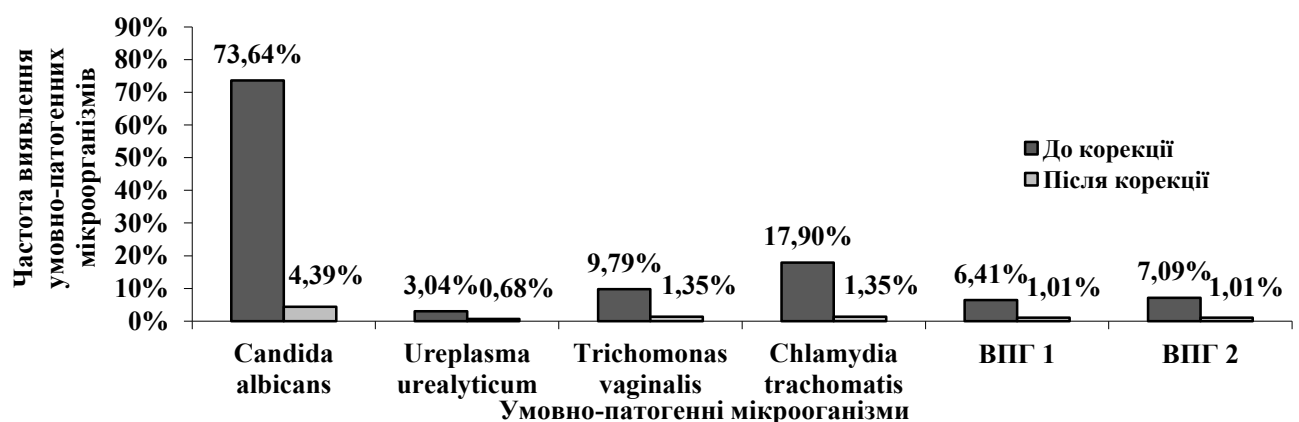


Рис. 3.8. Частота виявлення збудників ЗПСШ до і після корекції дисбіотичних порушень у осіб інфікованих папіломавірусами з низьким ступенем онкогенності (39,51,56,59,66,68 серотипи)

За допомогою інтерферонів та противірусних засобів відновлювали імунну відповідь організму та стимулювали специфічну реакцію спрямовану на нейтралізацію вірусу. На останньому етапі лікування проводили неспецифічну терапію із застосуванням десенсибілізуючих препаратів, вітамінів В₆ і С, озонотерапії та адаптогенів.

За результатами впровадження цих терапевтичних і коригуючих заходів у пацієнтів, інфікованих папіломавірусами з низьким онкогенним потенціалом, спостерігалась нормалізація мікробіому репродуктивного тракту з досить високим ступенем ефективності: у 94,03% випадків не було виявлено грибів роду *Candida*; у 92,45% – бактерій виду *Ch. trachomatis*; у 86,2% – найпростіших *T. vaginalis*; у 85,71% і 84,21% – вірусів простого герпесу II і I типу відповідно; та у 77,77% випадків – бактерій роду *U. urealyticum*.

В результаті проведених досліджень показана висока ефективність терапевтичних процедур при використанні адекватно підібраного комплексу хірургічних, деструктивних, імуностимулюючих і антимікробних заходів в лікуванні папіломавірусних інфекцій, викликаних вірусами різних онкогенних серотипів, яка заключалась в нормалізації мікробіоценозу та у 72-94% випадків призводила до елімінації патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів – збудників захворювань, що передаються статевим шляхом.

Література

1. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция.— М.: Медицинская книга, 2006.— 80 с.
2. Ключарева С.В., Лялина Л.В. Данилов С.И., Кяткявичене Е.В. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. – 2017. – № 4. – С. 66-70.
3. Козаченко В. П. Рак шейки матки / В. П. Козаченко // Совр. онкол. – 2011. – Т.2(2). – С. 2-4 .
4. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дермато-косметология.— М.: Медицина, 2008.— 400 с.
5. Коколина В.Ф., Харбина Е.И., Карталишев А.В. Эффективность комбинированного лазерного воздействия и противовирусной терапии в комплексном лечении онкогенитальных кондилом у девочек // Рос. вестн. акушеров-гинекологов. – 2015.— № 5. – С. 49-51.
6. Recio F.O., Sahai Srivastava B.L., Wong C. The clinical value of digene hybrid capture HPV DNA testing in a referral based population with abnormal pap smears // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2008. – Vol. 19, N 3. – P. 203-208.