

Роль мікст-інфекції в генезі цервікальних інтраепітеліальних неоплазій

В.О. Бенюк ¹, д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 3;

В.М. Гончаренко ², д.мед.н., професор, керівник центру жіночого здоров'я;

Л.Д. Ластовецька ¹, к.мед.н., доцент; О.С. Неймарк ¹

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

² Клінічна лікарня «Феофанія»

*У статті представлено дані ретроспективного аналізу результатів лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій в умовах мікст-інфекції. Встановлено, що асоційовані з вірусом папіломи людини цервікальні неоплазії супроводжуються розвитком вираженого дисбіозу піхви, спричиненого переважно облигатними анаеробами з *Trichomonas vaginalis*.*

Мета дослідження. *Визначення ролі мікст-інфекції в розвитку цервікальних інтраепітеліальних неоплазій і оцінка ефективності лікування CIN I.*

Матеріали і методи. *Обстежено і проліковано 101 жінку з CIN I. Із них 49 пацієнткам (I група) проведена культуральна бактеріологічна діагностика урогенітального трихомоніазу і запропонована нами терапія з використанням метронідазолу та індуктора інтерферону тилорон; 52 хворих на CIN I (II група) були стандартно обстежені та проліковані. До контрольної групи увійшли 50 практично здорових жінок.*

Результати. *Через 6 міс після лікування пацієнток з CIN I одужання настало у 91,8% хворих I групи, а у II групі – у 63,5% осіб.*

Висновок. *Проведені нами дослідження вказують на необхідність перегляду точки зору на роль мікст-інфекцій в генезі цервікальних інтраепітеліальних неоплазій.*

Ключові слова: *CIN I, трихомоніаз, бактеріальний вагіноз, мікробіоценоз, мікст-інфекція.*

Останніми десятиріччями в усьому світі вивчення проблеми цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) та їх ускладнень залишається актуальним у сучасній гінекологічній практиці. Великою кількістю досліджень доведено, що папіломавірусна інфекція відіграє вирішальну роль у виникненні передпухлинних захворювань шийки матки у жінок репродуктивного віку [1-4, 8, 10, 11]. За епідеміологічними даними встановлено, що вона виявляється більш ніж у 90% хворих. При цьому основний спектр мікроорганізмів, який може сприяти виникненню раку шийки матки, становить мікст-інфекція, або мікробно-протозойно-вірусні асоціати, що передаються статевим шляхом. Вони характеризуються якісно новими властивостями, особливостями клінічного перебігу і не є сумою патологічних складових окремих інфекційних компонентів [4, 5]. За даними дослідників, у різних країнах трихомонади виявляють у 12-65% жінок, які звернулися

з приводу уретритів та інших запальних захворювань сечостатевої системи. Учені пояснюють таку різницю в показниках точністю лабораторної діагностики трихомоніазу. Результати дослідження показують, що полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) має меншу чутливість, ніж культуральний метод, – близько 88-97% [8], а за деякими даними – від 55 до 95% [9].

Загальновідомим є біологічний феномен – здатність вагінальних трихомонад захоплювати й резервувати різні патогенні й умовно-патогенні мікроорганізми. У 80% випадках хронічних рецидивуючих запальних захворювань жіночих внутрішніх статевих органів діагностують приховану трихомонадну інфекцію. Недіагностовані трихомонади часто призводять до відсутності успіхів у лікуванні інших інфекцій і трактуються як реінфекція [4, 6].

Останніми роками почали широко вивчатися питання патології слизових оболонок в умовах

інфекційного процесу [3, 9, 10]. За допомогою методу електронної мікроскопії встановлено наявність специфічно організованих біологічних плівочок, які утворюються на поверхні слизових оболонок різними збудниками у 99% випадків. Від 5 до 35% маси біоплівки становлять самі бактерії, решту – міжклітинний матрикс, що зв'язує клітини, органічні і неорганічні субстрати, які підвищують адгезію мікроорганізмів до епітелію. Захищені матриксною плівкою бактерії здебільшого недосяжні для антибактеріальних засобів та факторів імунної системи, відтак резистентність мікроорганізмів у біоплівках зростає у 10-1000 разів [1].

Сучасні клінічні дослідження і спостереження свідчать про те, що частота позитивних результатів лікування вагінальних інфекцій залежить не тільки від якості проведення етіотропної терапії та елімінації збудника, а в основному від нормалізації і відновлення мікрофлори піхви.

Тому повільне, але невпинне зростання захворюваності на цервікальну онкопатологію змушує постійно шукати нові підходи для ранньої та ефективної діагностики передпухлинних процесів шийки матки, оскільки діагностика значною мірою залежить від об'єктивних факторів. Так, нітрозаміни, які є продуктами метаболізму облигатно-анаеробних бактерій, є коферментами канцерогенезу та можуть бути однією з причин розвитку раку шийки матки.

Мета дослідження: визначення ролі мікст-інфекції в розвитку CIN і оцінка ефективності лікування CIN I.

Матеріали і методи

Ретроспективно обстежено 101 жінку з CIN. Із загальної кількості 49 пацієнток (I група) з CIN I були обстежені на наявність захворювань, що передаються статевим шляхом, із включенням культуральної бактеріологічної діагностики урогенітального трихомоніазу за допомогою тест-приладу In Pouch TV. Перевага цієї методики полягає в тому, що для виконання дослідження використовується тільки один цей прилад і як транспортне середовище, і як середовище для культивування збудника. Високоселективне середовище інгібує зростання інших мікроорганізмів, крім *Trichomonas vaginalis*, що істотно полегшує інтерпретацію результатів. Жінки цієї групи отримали запропоновану нами терапію за схемою, що включала метронідазол 0,25 мг 2 рази на добу протягом 5 днів та пероральний індуктор інтерферону тилорон, який призначали у стандартних дозах всередину після їди по 0,125 г/доб у перші дві доби, а надалі кожні 48 год по 0,125 г. Всього на курс 2,5 г (20 таблеток). До II групи дослідження увійшли 52 пацієнтки з CIN I, які були стандартно обстежені, включаючи дослідження на *Trichomonas vaginalis* за допомогою ПЛР, та проліковані відповідно до наказу МОЗ України від 31.12.2006 р. № 676. До контрольної групи включили 50 практично здорових жінок.

Включені в дослідження пацієнтки порівнянні за віком, паритетом. Середній вік всіх обстежених жінок становив $32 \pm 3,2$ року.

Верифікацію діагнозу проводили на підставі клінічних даних, імуноферментного аналізу та ПЛР. Мікробіологічне обстеження та облік результатів здійснені згідно з наказами МОЗ України. Оцінка персистенції вірусу папіломи людини (ВПЛ) ґрунтується на визначенні його при ре-тестуванні через 12 міс.

Критеріями виліковування вважали зникнення скарг, відсутність виділень та контактних кровотеч, негативний цервікальний тест на ВПЛ високого ризику і нормалізацію рН піхви протягом 3 міс після лікування.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проводилась на персональному комп'ютері з використанням таблиць Excel 2007 і статистичної програми Statistica for WINDOWS v. 6.0 (StatSoft, USA). Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Вік обстежених жінок з CIN коливався від 18 до 45 років, середній вік становив $32 \pm 3,2$ року. Включені в дослідження пацієнтки порівнянні за віком, паритетом.

За даними анамнезу пацієнток у 46% випадків встановлено репродуктивні втрати, з них артифіціальні аборти – у 14%, мимовільні аборти – у 28%, позаматкова вагітність – у 4%. Патологічні пологи визначені у 48% жінок, з них передчасні – у 27,2%. Серед гінекологічних захворювань значне місце займали бактеріальний вагіноз (50%) та бактеріальний вагіноз у поєднанні з ендocerвіцитом (65%). У кожній восьмій жінки в анамнезі діагностували трихомонадний кольпіт. Серед супутніх захворювань у обстежених осіб переважали хронічний гепатит, хронічний пієлонефрит, хронічний цистит (рисунок).

Аналіз скарг у обстежених пацієнток представлено у таблиці 1.



Рисунок. Характеристика анамнестичних даних у жінок з CIN

Таблиця 1. Структура скарг у обстежених пацієнток до і після лікування (n = 101)

Скарги	До лікування				Після лікування			
	I група, абс.ч.	I група,%	II група, абс.ч.	II група,%	I група, абс.ч.	I група,%	II група, абс.ч.	II група,%
Дискомфорт у піхві	36	73	37	71,1	3	6,1	33	63
Свербіж і печіння у піхві	29	59,1	31	59,6	-	-	21	40,3
Контактні кровотечі	2	4	19	36,6	-	-	3	5,7
Білі	43	87,7	46	88,4	-	-	24	46,1
Диспареунія	31	63,2	37	71,1	1	2	9	17,3
Відсутність скарг	6	12,2	6	11,5	45	91,8	19	36,5

Як видно з таблиці 1, скарги після лікування втричі переважали у жінок II групи, які не отримали повного обсягу обстеження, а саме на патогенні мікроорганізми, що нами було оцінено як неефективність проведеного обстеження і подальшого лікування. Відомо, що гонорейна, трихомонадна, кандидозна, хламідійна, міко-, уреаплазмова та вірусна інфекції можуть персистувати в організмі людини довічно, бути причиною періодичного загострення сальпінгофоритів, цервіцитів, кольпітів, бартолінітів, циститів тощо.

На нашу думку, трихомонадна інфекція, яка змінила свої властивості в умовах мікст-інфекції і яка зараз рідко діагностується рутинними методами, потребує внесення змін щодо ролі мікст-інфекції в генезі CIN та розробки особливих підходів до її лікування.

Кольпоскопічні характеристики після лікування у пацієнток досліджуваних груп наведено у таблиці 2.

Під час аналізу результатів проведеного кольпоскопічного дослідження після лікування у пацієнток II групи встановлена незакінчена зона доброякісної трансформації майже у 33 (63,5%) випадках, що нами розцінено як незадовільний результат лікування на фоні недостатнього обсягу обстеження без врахування змін в колі асоціатів.

Вважаємо, що трихомонадна інфекція на сьогодні набула поширеності серед певних верств населення і є обов'язковим етіологічним фактором, який слід враховувати під час обстеження осіб з передраковими захворюваннями шийки матки.

Серед цитологічних ознак ураження епітелію шийки матки при папіломавірусній інфекції у 16% пацієнток I та II груп переважала наявність койлоцитозу і дискератозу. Через 6 міс у жінок I групи не виявлено ознак пошкодження плоскоклітинного епітелію у зішкрібах з шийки матки на наявність ВПЛ, а у жінок II групи у 3% випадків встановлено ознаки койлоцитозу та відмічено дисбіотичні порушення піхви ($p > 0,05$).

На нашу думку, розвиток дисбіозу у цієї категорії хворих певною мірою підтверджує факт участі мікрофлори піхви у механізмі запуску неопластичних процесів в присутності ВПЛ.

При ретроспективному аналізі структури мікробіоценозу піхви були виявлені істотні відмінності між групами обстежених жінок в залежності від стану епітелію шийки матки та інфікування ВПЛ.

У пацієнток I та II груп нормоценоз виявляли статистично достовірно рідше, ніж у контрольній групі: критерієм абсолютного нормоценозу відповідав склад мікробіоти у 23 (22,7%) жінок, умовного нормоценозу – у 31 (30,6%). У 47 (46,4%)

Таблиця 2. Динаміка кольпоскопічної картини після лікування у обстежених хворих (n = 101)

Показники	I група (n = 49)		II група (n = 52)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Ектопія призматичного епітелію	3	6,2	4	7,7
Незакінчена зона доброякісної трансформації	1	2,0	33	63,5%
Закінчена доброякісна зона трансформації	45	91,8%	13	25
Ніжна мозаїка і ніжна пунктуація	-	-	2	3,8
Всього хворих	49	100	52	100

пацієнток стан мікробіоценозу дорівнював критеріям дисбіозу, в т.ч. помірного в 11 (10,8%) випадках, вираженого у 36 (35,6%). У структурі виражених дисбіозів у 35 (35,6%) жінок I та II груп переважав анаеробний дисбіоз над аеробним ($p > 0,05$). У 29 (28,7%) пацієнток відповідно діагностували змішаний аеробно-анаеробний дисбіоз. Отримані дані узгоджуються з думкою інших авторів, які вказують на наявність кореляції між CIN і бактеріальним вагінозом [10].

У 98,0% клінічно здорових жінок (контрольна група) стан вагінальної мікробіоти відповідав критеріям нормоценозу, в т.ч. у 33 (66,0%) пацієнток був виявлений абсолютний нормоценоз, у 16 (32,0%) – умовний нормоценоз, зумовлений присутністю *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Candida spp.* Помірний дисбіоз був визначений в однієї (2,0%) жінки за даними ПЛР.

Слід відмітити, що частота дисбіозу у пацієнток I та II груп була статистично достовірно вища, ніж у жінок контрольної групи, що може свідчити про роль мікст-інфекції в прогресуванні диспластичного процесу в шийці матки (табл. 3).

Виявлений виражений дисбіоз, на нашу думку, у 90,1% випадків був зумовлений домінуванням облігатних анаеробів у складі мікробіоценозу, в той час як при помірному дисбіозі мали значення і факультативні анаероби. Наявність окремих видів мікробіоценозу піхви у жінок з CIN представлено в таблиці 4.

Таким чином, якісний і кількісний склад мікробіоценозу піхви у пацієнток з інтраепітеліальною неоплазією шийки матки і у здорових жінок значно розрізняється. Отримані дані вказують на взаємозв'язок між інтраепітеліальною неоплазією і ступенем дисбіозу у пацієнток з патологією шийки матки ($p > 0,05$).

Таблиця 3. Мікробіоценоз піхви у обстежених пацієнток

Вид біоценозу	I та II групи (n = 101), абс.ч. (%)	Контрольна група (n = 50), абс.ч. (%)
Абсолютний нормоценоз	23 (22,7)	33 (66,0)
Умовний нормоценоз	31 (30,6)	16 (32,0)
Помірний дисбіоз	11 (10,8)	1 (2,0)
Виражений дисбіоз	36 (35,6)	-

Таблиця 4. Видові характеристики мікробіоценозу піхви у пацієнток з CIN

Вид мікроорганізмів	К-сть жінок	
	I та II групи (n = 101), абс.ч. (%)	Контрольна група (n = 50), абс.ч. (%)
Нормофлора		
<i>Lactobacillus spp.</i>	6 (5,9)	10 (20,0)
Факультативно-анаеробні (аеробні) мікроорганізми		
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3 (2,9)	9 (18,0)
<i>Streptococcus spp.</i>	4(3,9)	11 (22,0)
<i>Staphylococcus spp.</i>	5 (4,9)	8 (16,0)
Облігатно-анаеробні мікроорганізми		
<i>Gardnerella vaginalis /Porphyromonas spp.</i>	7 (6,9)	-
<i>Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.</i>	4 (3,9)	1(2,0)
<i>Megasphaera spp./Veillonella spp.</i>	5(4,9)	1 (2,0)
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	4(3,9)	3 (6,0)
Мікоплазма		
<i>Mycoplasma hominis</i>	1(0,9)	-
<i>Ureaplasma</i>	5 (4,9)	6 (12,0)
Трихомонада		
<i>Trichomonas vaginalis</i>	54 (53,4)	-
Дріжджоподібні гриби		
<i>Candida spp.</i>	3 (2,9)	1 (2,0)

Разом із тим залишається відкритим питання, що первинно в даному випадку: чи наявність дисбіотичного процесу у піхві є чинником, що сприяє формуванню більш виражених патоморфологічних змін в цервікальному епітелії, інфікованому ВПЛ, чи персистенція ВПЛ, що створює сприятливий фон для проліферації умовно-патогенної облигатно-анаеробної мікрофлори у піхві з розвитком тяжкого дисбіозу. Встановлено, що і трихомонадна інфекція змінила свої властивості в умовах мікст-інфікування, що зумовлює необхідність перегляду ролі мікст-інфекції в генезі СІН і розробки стратегічних підходів щодо її діагностики та лікування. Можливо, вивчення вагінальної мікрофлори при СІН і персистенції ВПЛ є важливим для розуміння генезу передракових станів шийки матки.

Результати досліджень через 6 міс після лікування хворих на СІН свідчать, що за даними клініко-лабораторного обстеження одужання настало у 91,8% хворих І групи в порівнянні з 63,5% випадків неефективності лікування пацієнок ІІ групи. Це, можливо, пояснюється недостатньо повним обсягом обстеження жінок з СІН на наявність захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи уrogenітальний трихомоніаз.

Таким чином, оцінка якості проведення обстеження жінок репродуктивного віку з передпухлинними захворюваннями шийки матки зумовлює необхідність перегляду точки зору на генез СІН та розробки відповідного алгоритму діагностики і лікування.

Висновки

1. Результати ретроспективного аналізу показали, що мікст-інфекція займає провідне положення в генезі СІН, що диктує необхідність проведення комплексного дослідження мікробіоценозу піхви у пацієнок з передраковою патологією шийки матки.

2. ВПЛ-асоційовані СІН супроводжуються розвитком виражених дисбіотичних процесів у піхві з переважною участю *Trichomonas vaginalis*.

3. Обстеження жінок з СІН слід проводити з урахуванням етіопатогенетичної ролі *Trichomonas vaginalis*. Це є порівнянним з ефективністю лікування та стандартом обстеження. Проведеними дослідженнями встановлено, що у хворих на СІН у 63,5% випадків зафіксовано неефективність лікування у разі їх недообстеження та проведення невідповідної терапії.

Список використаної літератури

1. Бенюк В.О., Щерба О.А. Мікроекосистема піхви у жінок репродуктивного віку і методи її корекції. *Здоров'я жінки*. 2017. 8 (124): 44-50.
2. Бенюк В.О., Бу Вейвей, Дронова В.Л. та ін. Сучасні аспекти мікробного пейзажу піхви та гуморальної імунної відповіді організму у жінок з

хламідійно-вірусним цервіковагінітом, корекція порушень. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. 6: 46-49.

3. Бенюк В.О., Ластовецька Л.Д., Никонюк Т.Р. та ін. Пути оптимизации лечения предопухолевых заболеваний шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции. *Здоровье женщины*. 2010. 8 (54): 54-57.

4. Бойчук А.В. Мікст-інфекція в акушерстві і гінекології та сучасні підходи до її лікування. *Здоров'я жінки*. 2006. 3 (27): 43-46.

5. Гончарова Я.А. Патогистология образований, обусловленных папилломавирусной инфекцией. *Український морфологічний альманах*. 2008. 3: 96-98.

6. Неймарк С.Л., Неймарк О.С. Дискуссионные проблемы диагностики и лечения трихомонадной инфекции. *Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2014. 1: 236-239.

7. Рыкова О.В., Богомаз Т.П. Цитологическое заключение в соответствии с терминологической системой The Bethesda system 2014 года: что нового? *Здоровье женщины*. 2017. 1 (117): 132-134.

8. Кисина В.В., Вавилов В.А. Урогенитальный трихомониаз: современный взгляд на проблему. *Врач*. 2010. 1: 18-20.

9. Чураков А.А., Дерюгина Л.В., Блюмберг Б.И. и др. Трихомониаз – актуальные вопросы лабораторной диагностики. *Современные проблемы науки и образования*. 2012. 2: 83-93.

10. Gillet E., Meys J.F., Verstralen H. et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervix human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2011. 11 (10): 1287-39.

11. Klomp J.M., Boon M.E., Van Haaften M. et al. Cytologically diagnosed Gardnerella vaginalis infection and cervical (pre) neoplasia established in population-based cervical screening. *Am.J. Obst. Gynecol.* 2008. 199: 480-485.

Роль микст-инфекции в генезе цервикальных интраэпителиальных неоплазий

В.А. Бенюк, В.М. Гончаренко, Л.Д. Ластовецкая, О.С. Неймарк

В статье представлены данные ретроспективного анализа результатов лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий в условиях микст-инфекции. Установлено, что ассоциированные с вирусом папилломы человека цервикальные неоплазии сопровождаются развитием выраженного дисбиоза влагалища, вызванного преимущественно облигатными анаэробами с *Trichomonas vaginalis*.

Цель исследования: определение роли микст-инфекции в развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий и оценка эффективности лечения СІН І.

Материалы и методы. Обследованы и пролечены 101 женщина с СІН І. Из них 49 пациенткам (І группа) проведена культуральная

бактериологическая диагностика урогенитально-го трихомониаза и предложенная нами терапия с использованием метронидазола и индуктора интерферона тилорон; 52 больных (II группа) CIN I были стандартно обследованы и пролечены. В контрольную группу вошли 50 практически здоровых женщин.

Результаты. Через 6 мес после лечения выздоровление наступило у 91,8% больных I группы, во II группе – у 63,5% пациенток.

Заключение. Проведенные нами исследования указывают на необходимость пересмотра точки зрения на роль микст-инфекций в генезе цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Ключевые слова: CIN I, трихомониаз, бактериальный вагиноз, микробиоценоз, микст-инфекция.

The role of mixed infection in the genesis of cervical intraepithelial neoplasia

V.A. Benyuk, V.N. Goncharenko, L.D. Lastovetskaya, O.S. Neymark

The article presents the data of retrospective analysis of the results of treatment of cervical intraepithelial

neoplasia in mixed infection conditions. It was found that HPV-associated cervical neoplasia is accompanied by the development of severe vaginal dysbiosis caused mainly by obligate anaerobes with *Trichomonas vaginalis*.

Objective: to determine the role of mixed infection in the development of cervical intraepithelial neoplasia and to evaluate the effectiveness of CIN I treatment.

Materials and methods. We examined and treated 101 women with CIN I, of them 49 patients (I group) received culture medium bacteriological diagnosis of urogenital trichomoniasis and the proposed therapy with the use of metronidazole and interferon inducer tiloron; 52 patients (II group) were examined and treated with standard methods. The control group included 50 healthy women.

Results. 6 months after treatment of patients with CIN I recovery occurred in 91,8% of patients in I group, in II group – in 63,5% of patients.

Conclusion. Our study indicate the need to reconsider the point of view on the role of mixed infections in the genesis of cervical intraepithelial neoplasia.

Keywords: CIN I, trichomoniasis, bacterial vaginosis, microbiocenosis, a mixed infection.