

Роль ВПЛ у патології нижнього відділу генітального тракту у жінок з безпліддям

Н. П. Бондаренко, О. Д. Нікітін, І. В. Поладич, М. І. Антонюк
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є найбільш поширеною інфекцією, що передається статевим шляхом. Все більше наукових робіт присвячено вивченню ролі ВПЛ у порушеннях репродуктивної функції у подружніх пар із безпліддям. Цей вірус є однією з найпоширеніших статевих інфекцій серед чоловіків та жінок. Хоча більшість досліджень зосереджено на онкогенних властивостях ВПЛ, вплив вірусу на фертильність та здатність до відтворення залишається недостатньо вивченим. **Мета дослідження:** оцінювання клінічного значення впливу ВПЛ-інфікування у жінок з безпліддям на підставі клініко-лабораторних показників вірусного навантаження ВПЛ та стану мікробіому піхви.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 184 жінок репродуктивного віку (20–40 років, середній вік – 31–35 років) із безпліддям. З них 58 осіб, у яких діагностовано безпліддя, хронічні запальні процеси жіночих статевих органів та визначено позитивний ВПЛ-статус, увійшли до основної групи. Група порівняння включала 50 здорових жінок репродуктивного віку без інфікування ВПЛ.

Використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для виявлення ВПЛ, а також бактеріоскопічні, бактеріологічні методи і ПЛР для визначення мікробіологічного статусу. Результати аналізували за допомогою параметричних і непараметричних статистичних методів.

Результати. ВПЛ виявлено у 31,5% жінок з безпліддям, з яких 60,3% мали штами високого онкогенного ризику – найпоширенішими були ВПЛ-16, ВПЛ-31 та ВПЛ-53. У 63,8% випадків зафіксовано персистенцію ВПЛ. Вторинне безпліддя діагностували у 74,1% жінок основної групи, в той час як первинне безпліддя – у 25,9%. Показано зв'язок між наявністю ВПЛ та підвищеним ризиком виникнення ускладнень вагітності, таких як мимовільні викидні (20,7%) і звичне невиношування (8,6%).

Гінекологічні обстеження виявили у пацієток основної групи високий рівень хронічних запальних процесів статевих органів: вульвовагініт (51,7%), запалення придатків (31%), матки (17,2%), а також патології шийки матки, включаючи фонові захворювання (22,4%) та передракові стани (75,8%). ВПЛ-інфекція часто поєднувалася з іншими інфекціями, такими як *Chlamydia trachomatis* (8,6%), *Ureaplasma urealyticum* (24,1%), *Mycoplasma hominis* (27,6%). Дисбаланс вагінального мікробіому, що проявлявся зменшенням кількості *Lactobacillus* (87,9%) та збільшенням – умовно-патогенної мікрофлори (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*), корелював із персистенцією ВПЛ. У жінок із ВПЛ і бактеріальним вагінозом спостерігався найвищий ступінь мікробіомного дисбалансу.

Висновки. ВПЛ-інфекція та її персистенція суттєво впливають на перебіг хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів і репродуктивну функцію жінок. Інфікування ВПЛ асоційоване з підвищеним ризиком розвитку дисплазії шийки матки, запальних захворювань та акушерських ускладнень. Важливим є впровадження вакцинації проти ВПЛ для профілактики інфекції, а також корекція мікробіомного дисбалансу як складової комплексного лікування.

Ключові слова: безпліддя, папіломавірусна інфекція, хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів, мікробіом піхви, інтраепітеліальна неоплазія шийки матки.

The role of HPV in the pathology of the lower genital tract in women with infertility

N. P. Bondarenko, O. D. Nikitin, I. V. Poladych, M. I. Antonyuk

Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection. An increasing number of scientific works are devoted to studying the role of HPV in reproductive disorders in infertile couples. This virus is one of the most common sexual infections among men and women. Although most studies have focused on the oncogenic properties of HPV, the impact of the virus on fertility and reproductive capacity remains poorly understood.

The objective: to assess the clinical significance of the impact of HPV infection in women with infertility based on clinical and laboratory indicators of HPV viral load and the state of the vaginal microbiome.

Materials and methods. A survey of 184 women of reproductive age (20–40 years, mean age – 31–35 years) with infertility was conducted. 58 persons of them were diagnosed with infertility, chronic inflammatory processes of the female genital organs and positive HPV status (main group). The comparison group included 50 healthy women of reproductive age without HPV infection. Polymerase chain reaction (PCR) was used to detect HPV, as well as bacterioscopic, bacteriological methods and PCR to determine microbiological status. The results were analyzed using parametric and nonparametric statistical methods.

Results. HPV was found in 31.5% of women with infertility, of which 60.3% had high-risk oncogenic strains – the most common were HPV-16, HPV-31 and HPV-53. HPV persistence was determined in 63.8% of cases. Secondary infertility was diagnosed in 74.1% of women in the main group, while primary infertility was diagnosed in 25.9%. A relationship was established between the presence of HPV and an increased risk of pregnancy complications, such as spontaneous abortions (20.7%) and recurrent miscarriage (8.6%). Gynecological examinations revealed a high level of chronic inflammatory processes of the genital organs in patients in the main group: vulvovaginitis (51.7%), inflammation of the appendages (31%), uterus (17.2%), as well as cervical pathologies,

including background diseases (22.4%) and precancerous conditions (75.8%). HPV infection was often combined with other infections, such as Chlamydia trachomatis (8.6%), Ureaplasma urealyticum (24.1%), Mycoplasma hominis (27.6%). Imbalance of the vaginal microbiome, manifested by a decreased number of Lactobacillus (87.9%) and an increased amount of opportunistic microflora (Staphylococcus spp., Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis), correlated with HPV persistence. Women with HPV and bacterial vaginosis had the highest degree of microbiome imbalance.

Conclusions. HPV infection and its persistence significantly affect the course of chronic inflammatory diseases of the female genital organs and the reproductive function of women. HPV infection is associated with an increased risk cervical dysplasia, inflammatory diseases and obstetric complications. It is important to introduce HPV vaccination to prevent infection, as well as correct the microbiome imbalance as a component of complex treatment.

Keywords: infertility, papillomavirus infection, chronic inflammatory diseases of the female genital organs, vaginal microbiome, cervical intraepithelial neoplasia.

Безпліддя є важливою проблемою здоров'я людини, його діагностують приблизно в 16% пар у світі, а на сьогодні в Україні – майже в 20%, від загальної кількості подружніх пар. У 20–60% випадків жіноче безпліддя спричинене інфекціями, що передаються статевим шляхом, які призводять до запалення органів малого таза та непрохідності труб [1].

Загально визнано, що інфекції, що передаються статевим шляхом, такі як Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae та Treponema pallidum, можуть призвести до змін фертильності або навіть безпліддя [2, 3]. Також спостерігаються репродуктивні порушення внаслідок впливу вірусів, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), цитомегаловірус та вірус простого герпесу.

Інфекції статевих шляхів у чоловіків також можуть уражати різні ділянки чоловічого репродуктивного тракту, такі як яєчко, придаток яєчка та додаткові статеві залози, наслідком яких у 15% випадків є чоловіче безпліддя. На сьогодні доведено, що самі сперматозоїди згодом можуть бути уражені урогенітальними мікст-інфекціями на різних рівнях їхнього розвитку, дозрівання та транспортування.

Все більше наукових досліджень стосовно безплідності подружніх пар присвячено вивченню впливу ВПЛ на репродуктивну функцію людини, оскільки цей вірус є найбільш поширеною інфекцією, що передається статевим шляхом, серед чоловіків і жінок. Численні дослідження вивчають онкогенний вплив ВПЛ, але відносно небагато зосереджено на його впливі на фертильність і репродукцію.

Незважаючи на ліцензування вакцин проти ВПЛ у більш ніж половині країн світу, глобальну поширеність ВПЛ оцінювали у 12% у 2012 р. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), поширеність інфекції, спричиненої ВПЛ, становить від 9% до 13% населення світу, і лише в Сполучених Штатах Америки щороку понад 6,2 млн інфікованих є позитивними [4].

Майже кожен третій чоловік у світі інфікований принаймні одним генітальним типом ВПЛ, а приблизно кожен п'ятий чоловік інфікований одним або кількома типами високого ризику ВПЛ. Поширеність ВПЛ є високою серед чоловіків віком понад 15 років, і це підтверджує те, що сексуально активні чоловіки незалежно від віку є потенційними носіями генітальної інфекції ВПЛ. Деякі дослідження показали U-подібну криву щодо інфікування ВПЛ у жінок, тобто пік захворюваності припадає на жінок віком до 30 років, а також жінок віком 55–64 роки [5].

Загалом, ризик інфікування ВПЛ зростає зі збільшенням кількості нещодавніх статевих партнерів та ста-

тевих партнерів протягом життя [6]. Доведено, що ВПЛ є можливою причиною безпліддя – чоловічого фактора або подружньої пари, найімовірніше через його згубний вплив на якість сперми, включаючи значну поширеність антиспермальних антитіл у сім'яній рідині та знижену рухливість сперматозоїдів (астенозооспермія) [7]. Попередні дослідження встановили наявність дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВПЛ у статевому члені, сечівнику, придатку яєчка і яєчку [8, 9]. В одному дослідженні у 111 чоловіків, чий інтимні партнерки були інфіковані ВПЛ, його ДНК була виявлена в спермі 23,4% з них [10].

Загалом інфекції, що передаються статевим шляхом, можуть впливати на якість сперми через індукування орхіту, епідидиміту, уретриту або липкості сечівника [11]. І все ж точні механізми, за допомогою яких ВПЛ змінює якість сперми, залишаються недостатньо зрозумілими. Часто спостерігається порушення рухливості сперматозоїдів, пов'язане з ВПЛ, у чоловіків з ідіопатичним безпліддям порівняно зі здоровими (фертильний контроль) [12]. Також відомо, що ВПЛ збільшує кількість сперматозоїдів за рахунок фрагментації ДНК і зумовлює зміни рН сперми [13].

Існує припущення, що вакцинація може потенційно протидіяти погіршенню якості сперми. F. Saint та співавтори оцінили вплив вакцинації проти ВПЛ на фертильність чоловіків зі спермою ВПЛ+ і спостерігали підвищення рухливості сперматозоїдів і циркулюючих антитіл проти ВПЛ [14]. Крім того, рівень настання вагітності у партнерок вакцинованих чоловіків був значно вищий порівняно з контрольною групою (38,9% проти 15,0%). Загалом, роль вірусної інфекції, а особливо супутніх інфекцій, як причини погіршення якості, рухливості та функції сперми потребує подальшого вивчення [15].

Дослідження у великій популяційній когорті данських жінок визначали, чи пов'язана інфекція ВПЛ високого ризику, що вимірюється як одноразовим позитивним тестом на ВПЛ, так і персистенцією ВПЛ певного типу, з ризиком безпліддя [16]. Персистенція ВПЛ певного типу пов'язана з подальшим жіночим фактором безпліддя. Шість досліджень повідомляли про тісний зв'язок між ВПЛ-інфекцією та жіночим безпліддям (відношення шансів (ВШ) 2,33; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,42–3,83; $p = 0,0008$; $R^2=92\%$), що свідчить про більш значну її поширеність серед безплідних жінок [16].

Сучасна класифікація ВПЛ поділяє їх на типи низького ризику (low-risk – LR) і високого ризику (high-risk – HR) відповідно до їхньої здатності індукувати пухлини [17]. Існує більше 100 типів ВПЛ, серед яких два серотипи (16-й і 18-й) пов'язані з 70% випад-

ків раку шийки матки і передракових уражень шийки матки. Під час життєвого циклу ВПЛ у клітинах хаяїна може бути індукована клональна трансформація або шлях виробництва інфекційного віріона, що призводить до пухлин і безпліддя або раннього абортів.

Нещодавні дослідження інформують, що інфікування ВПЛ може впливати на наслідки вагітності, включаючи викидень та передчасні пологи. Останні дані свідчать про те, що ВПЛ-інфекція може знижувати ефективність допоміжних репродуктивних технологій. Позитивний аналіз на ВПЛ під час лікування безпліддя асоціюється з негативним впливом на результати екстракорпорального запліднення, включаючи зниження частоти настання вагітності та підвищений ризик втрати вагітності на ранніх термінах.

Незважаючи на те що вірус є дуже поширеним, лише невелика кількість жінок мають стійку інфекцію ВПЛ, яка впливає на розвиток клінічно значущого захворювання. Найчастіше інфікування ВПЛ має безсимптомний перебіг або проявляється маніфестацією аногенітальними бородавками. Часто інфікування ВПЛ супроводжується мікст-інфекціями, розвивається клінічна картина хронічних запальних урогенітальних захворювань [18].

Загальна важливість ураження шийки матки ВПЛ для безпліддя все ще дискутується. Вчені вивчали імунотулювальний вплив ВПЛ-інфекцій, а саме – визначали зміни 20 цитокінів у цервіковагінальних зразках, зібраних у молодих жінок, які пройшли тестування на ВПЛ і які самі повідомили про генітальне запалення та симптоми інфекції. Багатофакторний статистичний аналіз засвідчив, що підвищені концентрації IL-1Alpha та IL-12/IL-23p40 були зумовлені з інфекцією ВПЛ і що запальні білки макрофагів були пов'язані, зокрема, з інфекціями ВПЛ високого ризику [19].

Вагінальна мікробіота може відігравати значну роль у ВПЛ-інфікуванні та генезі пухлин шийки матки, спричинених ВПЛ. Крім того, бактерії тісно пов'язані з вагінальним запаленням і онкогенними мутаціями в клітинах людини. З'являються докази, що вагінальна мікробіота може модулювати чутливість до інфекцій ВПЛ, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* та *Mycoplasma genitalium* [19].

Збільшення різноманітності вагінальної мікробіоти в поєднанні зі зменшеною відносною кількістю *Lactobacillus spp.* впливає на інфікування та персистенцію ВПЛ, а також на розвиток передраку та раку шийки матки. Існує можливий зв'язок між інфікуванням *Chlamydia trachomatis*, яка є причиною безпліддя, та персистенцією ВПЛ, але генітальні інфекції *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium* пов'язані із запальним захворюванням органів малого таза та подальшим безпліддям.

Зменшення чисельності видів *Lactobacillus* і *Gardnerella vaginalis* пов'язано з ВПЛ; *Gardnerella vaginalis* (анаеробна бактерія), яка є компонентом природної вагінальної флори, може бути асоційована з бактеріальним вагінозом (БВ), коли вона починає надмірно рости та стає домінуючим видом [20]. Також, виходячи з даних деяких досліджень, проведених у минулому, можна сказати, що БВ та ВПЛ пов'язані з розвитком раку матки, але кореляція між БВ, ВПЛ і розвитком інтраепітеліальної неоплазії шийки матки (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) досі не встановлена.

Цікавим є вивчення характеристики ВПЛ-статусу та цитологічних змін шийки матки при безплідді у жінок, оскільки клінічне значення цієї інфекції при безплідді на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів залишається недооціненим.

Мета дослідження: оцінювання клінічного значення впливу ВПЛ-інфікування у жінок з безпліддям на підставі клініко-лабораторних показників вірусного навантаження ВПЛ та стану мікробіому піхви.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети було проведено обстеження на інфікування ВПЛ у 184 жінок репродуктивного віку, які спостерігалися з приводу безпліддя на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 та кафедри урології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ) у 2018–2024 рр.

Діагностика запальних процесів базувалася на аналізі анамнезу, скарг пацієнок і результатів клініко-мікробіологічних досліджень. Вік обстежених жінок варіював від 20 до 40 років, середній вік становив 31–35 років.

На підставі результатів лабораторних обстежень серед усіх пацієнок була виділена основна група (58 жінок) із позитивним ВПЛ-статусом, які страждали на безпліддя на тлі хронічних запальних захворювань статевих органів (ХЗЗСО). Жінки вважалися ВПЛ-позитивними за наявності позитивного результату щодо одного або більше штамів ВПЛ під час першого візиту. Для порівняння створили контрольну групу, яка включала 50 здорових жінок репродуктивного віку без інфікування ВПЛ.

Критерії виключення: безпліддя, зумовлене виключно чоловічим фактором; онкологічні захворювання; імунна супресія; рак шийки матки іншого походження.

Обстеження пацієнок включало:

- Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу.
- Комплексне клініко-лабораторне обстеження відповідно до протоколів МОЗ України № 787 від 9 вересня 2013 р. [21].
- Анкетування для оцінювання скарг, даних анамнезу та об'єктивного стану.
- Оцінювання репродуктивної функції (наявність первинного або вторинного безпліддя). У разі вторинного безпліддя досліджували перебіг попередніх вагітностей, пологів та їхніх ускладнень.

Проводили інфекційний скринінг: бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження, ідентифікація збудників методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням матеріалу з каналу шийки матки, сечівника і заднього склепіння піхви.

Мікроскопічне дослідження виконували із застосуванням світлового мікроскопа з імерсійною системою. Для ідентифікації анаеробних мікроорганізмів застосовували набори MicroLaTest «Анаеротест 23» (Erba Lachema, Чехія). Для виявлення ВПЛ використовували реактиви виробництва Biosan (Латвія): набори для ПЛР-аналізу на основі гібридизаційно-флуоресцентної детекції (люмінесцентний аналізатор АЛА-1/4).

Під час бактеріологічного дослідження визначали кількісний склад лактобактерій після інкубації (24–48 год, 37 ± 1 °С).

Таблиця 1

Віковий діапазон жінок з безпліддям на тлі ХЗЖСО, інфікованих ВПЛ, абс. число (%)

Показник	Вік, роки			
	20–25	26–30	31–35	36–40
Основна група, n = 58	2 (3,5)	14 (24,1)	30 (51,7)	12 (20,7)

Виявлення та диференціювання ДНК ВПЛ виконували методом ПЛР із гібридизаційно-флуоресцентною детекцією в реальному часі (люмінесцентний аналізатор АЛА-1/4, Biosan, Латвія). Результати виражали в логарифмах копій вірусної ДНК на 10⁵ клітин. Вірусне навантаження оцінювали як:

- < 3,5 Lg – клінічно малозначуще;
- 3,5–6,5 Lg – клінічно значуще;
- 6,5 Lg – межа прогресії.

Цитологічне дослідження проводили за класифікацією Папаніколу CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia) і системою Бетесда TBS (The Bethesda system, 2014) для визначення інтраепітеліальних уражень низького – LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) і високого – HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) ступеня.

ВПЛ-персистенцію визначали при повторному виявленні одного й того самого специфічного типу ВПЛ високого онкогенного ризику під час першого і другого візитів.

Статистичний аналіз виконали з використанням програмного комплексу MedStat. Критичний рівень значущості (p) при перевірці гіпотез дорівнював 0,05 з урахуванням множинних порівнянь.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою двобічного t-критерію Стюдента та з використанням загальноприйнятих параметричних і непараметричних методів дослідження. Для обчислення ВПШ та ДІ використовували метод логістичної регресії. Значення ВПШ більше 1 свідчить про підвищений ризик або ймовірність події в досліджуваній групі порівняно з контрольною, менше 1 – про зниження ризику. Якщо ДІ не включає 1, це свідчить про статистично значущий зв'язок між досліджуваними змінними.

Залежності між показниками визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона для нормального розподілу та коефіцієнта Спірмена для ненормального. Кореляцію оцінювали за напрямком (пряма або зворотна) та силою: коефіцієнт у діапазоні 0,0–0,29 свідчив про слабкий зв'язок, 0,30–0,69 – про середній, 0,70–0,99 – про сильний.

За висновком комісії з біоетики № 137 від 20.10.2020 р. матеріали дослідження відповідають вимогам, прийнятим міжнародним співтовариством, та чинним нормативно-правовим актам України, вимогам Етичного кодексу лікаря України.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 184 обстежених на ВПЛ жінок репродуктивного віку, які звертались з приводу безпліддя, у 45 (24,5%) випадках було виявлено безпліддя, пов'язане з відсутністю овуляції, у 78 (42,4%) жінок – безпліддя трубного походження, безпліддя маткового походження діагностували у 36 (19,6%) жінок і лише у 25 (13,6%) жінок виявлено безпліддя неуточненого генезу.

У ході дослідження було виявлено 58 (31,5%) жінок з інфікуванням одним або декількома штамами ВПЛ, з них 35 (60,3%) – носії ВПЛ високого онкогенного ризику. Середній віковий діапазон пацієток основної групи становив від 31 до 35 років (табл. 1).

У пацієток (n=58) при дослідженні на наявність ВПЛ методом ПЛР у реальному часі найбільш поширеним генотипом був ВПЛ-16, виявлений у 16 (27,6%) жінок. На другому місці – ВПЛ-31 (11 випадків, 18,9%), на третьому – ВПЛ-53 (8 випадків, 13,7%). Асоціацію двох високоонкогенних генотипів ВПЛ виявлено у 23 (39,6%) жінок, а поєднання трьох і більше різних штамів – у 9 (15,5%). У 21 (36,2%) жінки ВПЛ був виявлений вперше, у 37 (63,8%) – повторно, що може свідчити про персистенцію ВПЛ.

Найбільший рівень інфікування високоонкогенними генотипами спостерігався у жінок віком 30–35 років, що було пов'язано з персистенцією вірусу, розвитком дисплазії епітелію шийки матки та високим вірусним навантаженням. Жодна пацієтка з цієї групи не була вакцинована, хоч доведено, що вакцинація проти ВПЛ є найефективнішим методом профілактики цієї інфекції.

Вважається, що 80% сексуально активних жінок будуть інфіковані у якийсь момент до 50 років. Понад 90% інфекцій ВПЛ є транзиторними, їх нейтралізує неповністю вивчена імунна відповідь протягом 6–18 міс. [22, 23], хоча може статися повторне зараження тим самим або іншими підтипами ВПЛ.

Під час аналізу акушерсько-гінекологічного анамнезу встановлено, що не вибіркова інфекція ВПЛ була в більшості випадків пов'язана з вторинним безпліддям: 43 (74,1%) жінки мали вторинне безпліддя (ВПШ = 8,22, 95% ДІ: 3,58; 18,87). Первинне безпліддя діагностовано у 15 (25,9%) пацієток груп спостереження.

Середня тривалість безпліддя становила 5,8±0,5 року.

Звичне невиношування вагітності (2 і більше мимовільних абортів у терміні до 22 тиж.) спостерігалось у 5 пацієток, які проходили обстеження з метою підготовки до запліднення з використанням допоміжних репродуктивних технологій. Відзначено підвищений ризик викиднів у жінок з ВПЛ (ВПШ = 4,09, 95% ДІ: 1,08; 15,44) (табл. 2).

Гінекологічне обстеження жінок основної групи виявило ознаки хронічних запальних процесів статевих органів та супутні захворювання шийки матки. ЗЗЖСО характеризувались хронічними рецидивними вульвовагінітами у 51,7%, хронічними запальними захворюваннями придатків – у 31%, хронічними запальними захворюваннями матки – у 17,2% (табл. 3).

Як відомо, 6-й та 11-й типи ВПЛ є причинами доброякісних аногенітальних кондилом (бородавок). У 6(10,3%) пацієток з гострокінцевими кондиломами назовнішніх статевих органах виявляли поєднання 6,11,18-го штамів ВПЛ, а у 4 (6,9%) інфікованих ВПЛ пацієток помічені прояви вірусу простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) у вигляді пухирців і дрібних виразок. У 22,4% жінок діагностовано фонові захворювання шийки матки

Репродуктивний анамнез обстежених жінок з ХЗЖСО

Репродуктивний анамнез	Основна група, n = 58		Група порівняння, n = 50	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Не було пологів	36	62,1*	9	18,0
1 пологи	18	31,0	14	28,0
2 пологів	4	6,8	27	72,0
Первинне безпліддя	15	25,9*	-	-
Вторинне безпліддя	43	74,1*	-	-
Ектопічна вагітність	2	3,4	-	-
Мимовільні викидні	12	20,7*	3	6,0
Штучні аборти	1	1,7	2	4,0
Звичне невиношування	5	8,6*	-	-

Примітка. * – Різниця показників достовірна щодо показника групи порівняння, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Структура гінекологічних захворювань в обстежуваних групах

Показник	Основна група, n = 58		Група порівняння, n = 50	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Вульвовагініти	30	51,7*	3	6,0
Патологія шийки матки:				
- фоніві захворювання шийки матки	13	22,4*	5	10,0
- інтраепітеліальна неоплазія	44	75,8*	-	-
Хронічні запальні захворювання придатків матки	18	31,0*	2	3,4
Хронічні запальні захворювання матки	10	17,2*	-	-
Гострокінцеві кондиломи	6	10,3*	-	-

Примітка. * – Різниця показників достовірна щодо показника групи порівняння, $p < 0,05$.

(ерозії, ектопії), в одній з яких діагностований ерозований ектопіон. Слід відзначити, що у 44 (75,8%) жінок основної групи було виявлено передраковий стан шийки матки різного ступеня вираженості, з них у 8 (13,8%) пацієнток спостерігалась лейкоплакія, на відміну від неінфікованих жінок з групи порівняння (див. табл. 3).

Під час первинного огляду жінок основної групи їхній загальний стан був задовільним. При опитуванні 12 (20,7%) пацієнток відчували загальну слабкість, 7 (12,1%) скаржились на постійний помірний біль внизу живота, а 10 (17,2%) відзначали дискомфорт під час сечовипускання. Двадцять одна (36,2%) особа поскаржилася на значні серозно-слизові виділення, а 27 (46,6%) мали диспареунію. У 30 (51,7%) пацієнток спостерігали гіперемію слизової оболонки піхви та шийки матки. У 27 (46,6%) фіксували виділення з неприємним запахом, характерні для БВ, у 56,5% жінок спостерігалися контактні кров'янисті виділення після статевого акту.

Як встановило дослідження, виникнення та персистенції ВПЛ-інфекції тісно пов'язані з дисбалансом стану мікробіому піхви, що в першу чергу характеризується зменшенням кількості *Lactobacillus* та збільшенням різноманітності умовно-патогенної мікрофлори.

У здорових жінок мікробіом жіночої статеві системи характеризується наявністю 1 або кількох різновидів лактобактерій. Бактеріологічні дослідження продемонстрували зменшення кількості *Lactobacillus* spp. у 51 (87,9%) інфікованої ВПЛ пацієнтки. Серед умовно-патогенної мікрофлори домінували *St. epidermalis* (43,1%), *Peptococcus* spp. (29,3%), *Enterococcus faecalis* (32,7%) та *Escherichia*

coli (34,5%). Виявлено високий рівень *Mycoplasma hominis* (27,6%) та *Ureaplasma urealyticum* (24,1%), *Gardnerella vaginalis* – у 46,6% пацієнток (табл. 4).

Вагінальна флора пацієнток з ВПЛ-інфекцією демонструвала інший склад порівняно зі здоровими жінками. У ВПЛ-позитивних жінок частіше виявлялись *Bacteroidetes*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. на фоні зменшення кількості *Lactobacillus*. У жінок з ВПЛ і БВ мікробіота виявилася ще більш дисбалансованою.

Сучасні дані свідчать про те, що цервіковагінальна мікробіота відіграє значну роль у персистенції або регресії вірусу та подальшому захворюванні. Стійкість до вірусу є важливою для запобігання розвитку CIN високого ступеня та раку шийки матки [24, 25]. Так, було встановлено, що у жінок з безпліддям на тлі ЗЗЖСО спостерігається коінфекція ВПЛ з *Chlamydia trachomatis* у 8,6%, *Ureaplasma urealyticum* – у 24,1%, *Mycoplasma hominis* – у 27,6% випадків.

Отже, вагінальний мікробіом впливає на природу ВПЛ-інфекцій, що має важливе клінічне значення для здоров'я та профілактики захворювань репродуктивного тракту жінок. Нестача лактобактерій і супутній дисбактеріоз підвищує ризик статевих інфекцій [26, 27]. Ймовірно, що лактобацили можуть відігравати важливу захисну роль у підтримці гомеостазу жіночих статевих шляхів. Збільшення різноманітності вагінальної мікробіоти в поєднанні зі зменшеною відносною кількістю *Lactobacillus* spp. впливає на інфікування та персистенцію ВПЛ, а також на розвиток передраку та раку шийки матки [28–30].

Якісні показники мікрофлори статевих шляхів обстежуваних пацієнток

Показник, $\geq 10^4$ КУО	Основна група, n = 58		Група порівняння, n = 50	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Lactobacillus spp.	7	10,3*	47	94,0
Enterococcus faecalis	19	32,7*	2	4,0
Peptocostreptococcus spp.	17	29,3*	1	2,0
Staphylococcus spp.	25	43,1*	3	6,0
Echerichia coli	20	34,5*	7	14,0
Mobiluncus spp.	6	10,3*	1	2,0
Candida spp.	5	8,6	3	6,0
Mycoplasma hominis	16	27,6*	0	-
Chlamydia trachomatis	5	8,6*	0	-
Ureaplasma urealiticum	14	24,1*	0	-
Gardnerella vaginalis	27	46,6*	1	2,0
Fusobacterium	9	15,5*	1	2,0
Morganella	6	10,3*	1	2,0
Klebsiella	11	18,9*	0	-
Clostridiales	2	3,4	0	-

Примітка. * – Різниця показників достовірна щодо показника групи контролю, $p < 0,05$.

Таблиця 5

Показники цитологічного дослідження шийки матки залежно від якісної характеристики типів ВПЛ в обстежуваних пацієнток, абс. число (%)

Показник	Основна група, n = 58		
	ASCUS	LSIL	HSIL
Вірусне навантаження (Lg на 100 тис. клітин)			
Активність до 3,5 Lg	10 (17,3)	8 (13,8)	5 (8,6)
Активність 3,5 Lg – 6,5 Lg	2 (3,4)	5 (8,6)	11 (19,0)
Активність більше 6,5 Lg	1 (1,7)	3 (5,2)	13 (22,4)

Дослідження встановило, що підвищений ризик ВПЛ-інфекції був пов'язаний зі зменшеною кількістю виявлення Lactobacillus spp. (ВІП = 0,009, 95% ДІ: 0,002; 0,036), CIN (ВІП = 340,41, 95% ДІ: 19,67; 5890,84). Обидва результати статистично значущі, враховуючи межі довірчих інтервалів.

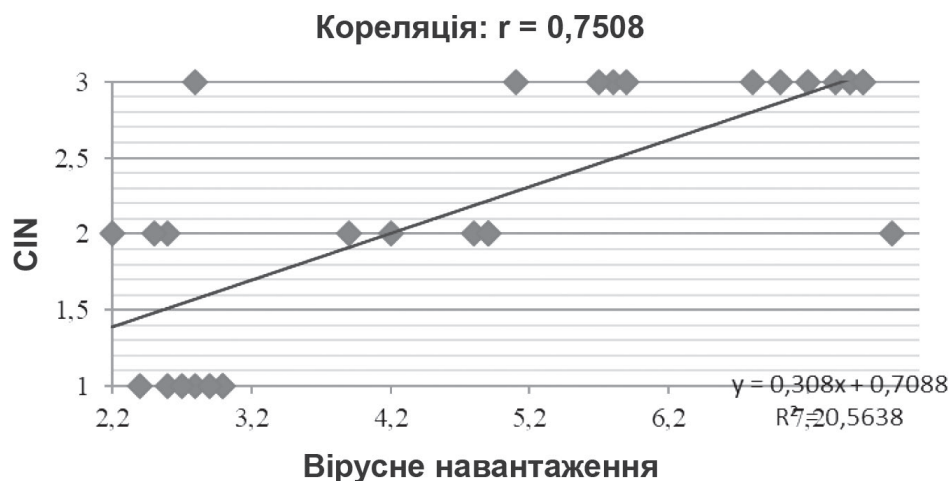
Під час аналізу розподілу рівня вірусного навантаження ВПЛ у пацієнток з ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance), LSIL та HSIL виявлено, що вірусне навантаження нижче межі клінічного значення фіксували у 17,2% жінок з ASCUS, що відрізнялось від показників пацієнток з LSIL та з HSIL (13,8% – 8 випадків і 8,6% – 5 випадків відповідно). Клінічно значуще вірусне навантаження констатували у 11 (18,9%) жінок з HSIL, що перевищувало показники у жінок з ASCUS та з LSIL (3,4% – 2 випадки та 10,3% – 6 випадків відповідно). Показники вірусного навантаження вище межі прогресії у жінок з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями на тлі ВПЛ також мали значущі розбіжності: в 22,4% (13 випадків) у жінок з HSIL, на відміну від показників жінок з ASCUS – 1,7% (1 випадок) та в 5,2% (3 випадки) у жінок з LSIL (табл. 5).

Аналіз варіантів поєднання різних типів ВПЛ при цитологічному дослідженні у пацієнток з ASCUS, LSIL

(CIN I) і HSIL (CIN II), асоційованих з ВПЛ, виявив, що в групі пацієнток з LSIL один тип ВПЛ виявляли в 1,6 раза рідше, два типи – в 1,5 раза частіше, три типи – у 2,0 раза частіше, ніж у жінок з ASCUS. Отже, при порівнянні частоти моно- і множинної ВПЛ-інфекції встановлено превалювання моноінфекції у пацієнток з ASCUS і LSIL, на відміну від жінок з HSIL, у яких достовірно частіше діагностували множинне інфікування ВПЛ.

Було встановлено, що у жінок основної групи спостереження фіксували пряму пропорційну залежність між ступенем тяжкості інтраепітеліального ураження шийки матки і кількістю наявних, зокрема високоонкогенних, типів ВПЛ (рисунок).

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать про наявність сильного прямого зв'язку ($r = 0,7508$) між вірусним навантаженням ВПЛ та ступенем тяжкості ураження шийки матки (див. рисунок), що вочевидь негативно впливає не тільки на стан репродуктивного здоров'я жінок, але є потенційною загрозою для розвитку раку шийки матки. Не виключено, що ВПЛ, пошкоджуючи імунний та епітеліальний бар'єри шийки матки, підвищують сприйнятливості до збудників, що передаються статевим шляхом, та відносного прогресування уражень шийки матки та ЗЗЖСО.



Прямий кореляційний зв'язок сильної дії ($r = 0,7508$) між вірусним навантаженням ВПЛ і ступенями цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок-партнерів безплідного подружжя

Своєю чергою, зменшення кількості домінуючих *Lactobacillus* у піхві, дисбаланс мікробіому, патогенні інфекції можуть бути потенційними факторами, які посилюють патогенність ВПЛ та зумовлюють розвиток уражень шийки матки. Ймовірно, що більш чітке розуміння імунної регуляції мікрооточення шийки матки та значення цервіковагінальної мікробіоти може сприяти прогресу в діагностичних і терапевтичних підходах до різних захворювань, що передаються статевим шляхом. Змінена вагінальна мікробіота може впливати на ВПЛ-інфекцію шийки матки, її прогресування та виведення, що стимулює розроблення нових пробіотиків.

ВИСНОВКИ

Дослідження виявило, що 31,5% жінок із безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів були інфіковані одним або декількома штамми вірусу папіломи людини (ВПЛ), серед яких 60,3% належали до штамів високого онкогенного ризику.

Найбільш поширеним генотипом був ВПЛ-16 (27,6%), за ним – ВПЛ-31 (18,9%) і ВПЛ-53 (13,7%). Асоціація кількох генотипів була виявлена у 55,1% випадків.

Вторинне безпліддя було діагностовано у 74,1% пацієнток основної групи, тоді як первинне – у 25,9%.

У 8,6% жінок виявлено звичне невиношування вагітності, що свідчить про вплив ВПЛ-інфекції на репродуктивну функцію.

У 75,8% інфікованих жінок діагностовано передракові стани шийки матки, зокрема лейкоплакія (13,8%) та інтраепітеліальна неоплазія різного ступеня вираженості.

У 87,9% інфікованих пацієнток фіксували значне зменшення кількості *Lactobacillus* spp., що супроводжувалося зростанням рівня умовно-патогенної флори, зокрема *Gardnerella vaginalis* (46,6%), *Enterococcus faecalis* (32,7%), *Mycoplasma hominis* (27,6%) та *Ureaplasma urealyticum* (24,1%).

Підвищене вірусне навантаження ВПЛ асоціювалося з підвищенням ступеня цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN). Жінки з HSIL (CIN II) мали найвищі показники вірусного навантаження, включаючи поєднання кількох генотипів ВПЛ.

Найчастіші скарги включали наявність диспареунії (46,6%), серозно-слизових виділень (36,2%), болю у нижній частині живота (12,1%) та інших проявів запальних процесів.

Отримані результати свідчать про необхідність інтегрованого підходу до діагностики, лікування та профілактики ВПЛ-інфекції, включаючи вакцинацію, нормалізацію вагінального мікробіому та своєчасне лікування передракових станів шийки матки.

Відомості про авторів

Бондаренко Наталія Петрівна – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 404-41-77. *E-mail: nataliabondareno@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3302-7560

Нікітін Олег Дмитрович – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 209-42-22. *E-mail: o.nikitin@i.ua*

ORCID: 0000-0002-6563-7008

Поладич Ірина Володимирівна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 466-88-72. *E-mail: iren.poladich@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8494-2534

Антонюк Мар'яна Іванівна – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 298-25-85. *E-mail: kozar-17@ukr.netkozar-17@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-7159-784X

Information about the authors

- Bondarenko Nataliia P.** – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 404-41-77. *E-mail: nataliabondareno@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3302-7560
- Nikitin Oleg D.** – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 209-42-22. *E-mail: o.nikitin@i.ua*
ORCID: 0000-0002-6563-7008
- Poladych Iryna V.** – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 466-88-72. *E-mail: iren.poladich@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8494-2534
- Antonyuk Mariana I.** – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 298-25-85. *E-mail: kozar-17@ukr.netkozar-17@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-7159-784X

ПОСИЛАННЯ

- Bondarenko N, Nikitin OD, Osadchuk S, Yasynetskiy M, Grytsai V, Samchuk P. Clinical and statistical characteristics of patients with infertility on the background of chronic pelvic inflammatory diseases of the genital organs. *Reprod Health Woman.* 2024;(5):32-44. doi: 10.30841/2708-8731.5.2024.310393.
- Nøhr B, Kjaer SK, Soyul L, Jensen A. High-risk human papillomavirus infection in female and subsequent risk of infertility: a population-based cohort study. *Fertil Steril.* 2019;111(6):1236-42. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.001.
- Xu X, Zhang Y, Yu L, Shi X, Min M, Xiong L, et al. A cross-sectional analysis about bacterial vaginosis, high-risk human papillomavirus infection, and cervical intraepithelial neoplasia in Chinese women. *Sci Rep.* 2022;12(1):6609. doi: 10.1038/s41598-022-10532-1.
- Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome.* 2016;4(1):58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0.
- Selinger C, Rahmoun M, Murall CL, Bernat C, Boué V, Bonneau M, et al. Cytokine response following perturbation of the cervicovaginal milieu during HPV genital infection. *Immunol Res.* 2021;69(3):255-63. doi: 10.1007/s12026-021-09196-2.
- Buckley N, Huber A, Lo Y, Castle PE, Kemal K, Burk RD, et al. Association of High-Risk Human Papillomavirus with Genital Tract Mucosal Immune Factors in HIV-Infected Women. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(2):146-54. doi: 10.1111/aji.12461.
- Gholizadeh O, Yekanipour Z, Kivi S, Farahbod F, Aqayinejad M, Tasoujizade Y, et al. Review of the evidence of the effects of human papillomavirus infection and Gardnerella vaginalis, and their co-infection on infertility. *Microb Pathog.* 2023;175:105980. doi: 10.1016/j.micpath.2023.105980.
- Liu Y, Li T, Guo R, Chen T, Wang S, Wu D, et al. The vaginal microbiota among the different status of human papillomavirus infection and bacterial vaginosis. *J Med Virol.* 2023;95(3):e28595. doi: 10.1002/jmv.28595.
- Ahmadi K, Moosavian M, Mardaneh J, Pouresmael O, Afzali M. Prevalence of Chlamydia trachomatis, Urea-plasma parvum and Mycoplasma genitalium in Infertile Couples and the Effect on Semen Parameters. *Ethiop J Health Sci.* 2023;33(1):133-42. doi: 10.4314/ejhs.v33i1.17.
- Pereira N, Kucharczyk K, Estes JL, Gerber RS, Lekovic J, ISLAM Rony T, et al. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes. *J Pathogens.* 2015;(4):1-8 doi: 10.1155/2015/578423.
- Santella B, Schettino MT, Franci G, De Francis P, Colacurci N, Schiattarella A, et al. Microbiota and HPV: The role of viral infection on vaginal microbiota. *J Med Virol.* 2022;94(9):4478-84. doi: 10.1002/jmv.27837.
- Jeršovičienė V, Gudlevičienė Ž, Rimienė J, Butkauskas D. Human Papillomavirus and Infertility. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):377. doi: 10.3390/medicina55070377.
- Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, Di Sante S, Gravina GL, Carosa E, et al. Life-styles and sexuality in men and women: the gender perspective in sexual medicine. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):10. doi: 10.1186/s12958-019-0557-9.
- Saint F, Huyghe E, Methorst C, Priam A, Seizilles de Mazancourt E, Bruyère F, et al. Infections and male infertility. *Prog Urol.* 2023;33(13):636-52. doi: 10.1016/j.purol.2023.09.015.
- Hsu LC, Tsui KH, Wei JC, Yip HT, Hung YM, Chang R. Female Human Papillomavirus Infection Associated with Increased Risk of Infertility: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):6505. doi: 10.3390/ijerph17186505.
- Pebdeni PH, Saffari F, Mollaei HR, Mirshekari TR, Sadat RH, Habibzadeh V, et al. Increased Risk of Infertility in Women Infected with Human Papillomavirus. *J Reprod Infertil.* 2023;24(3):188-97. doi: 10.18502/jri.v24i3.13275.
- Philipyuk DO. Chronic viral diseases as a cause of inflammatory processes of female genital organs and infertility. *Obst Gynecol.* 2016;(2):106-09.
- Aidin G, Salmanov AD, Dyndar OA, Nykoniuk TR, Bozhko N, Golianovsky OV. Prevalence of postpartum endometritis and antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: results a multicenter study (2015-2017). *Wiad Lek.* 2020;13(6):1177-83.
- Zhang Z, Ma Q, Zhang L, Ma L, Wang D, Yang Y, et al. Human papillomavirus and cervical cancer in the microbial world: exploring the vaginal microecology. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;(14):1325500. doi: 10.3389/fcimb.2024.1325500.
- Zeng M, Li X, Jiao X, Cai X, Yao F, Xu S, et al. Roles of vaginal flora in human papillomavirus infection, virus persistence and clearance. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;(12):1036869. doi: 10.3389/fcimb.2022.1036869.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. 2013. Order № 787; 2013 Sep 09. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
- Wei S, Wang K, Cheng F, Chang Z, Ren X, Liu Z, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in the Female Partner of Infertile Couples Undergoing IVF/ICSI-ET and Subsequent Reproductive Outcomes. *J Clin Med.* 2022;11(23):7185. doi: 10.3390/jcm11237185.
- Susidko, O, Lubkovska O, Kovalishin O. Biocenosis of the vaginal tract in patients with fertility on the background of chronic endometritis. *Reprod Health Woman.* 2023;(4):74-8. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285768.
- Kondratiuk V, Horban N, Nikitina I, Kondratiuk K. Injuries of the cervix on the background of human papilloma virus infection: aspects of prevention, diagnostics and treatment. *Reprod Health of Woman.* 2023;(6):68-75.
- Castanheira CP, Sallas ML, Nunes RAL, Lorenzi NPC, Termini L. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology.* 2021;88(2):187-97. doi: 10.1159/000511477.
- Tamarelle J, Thiébaud ACM, de Barbeyrac B, Bébéar C, Ravel J, Declarocque-Astagneau E. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):35-47. doi: 10.1016/j.cmi.2018.04.019.
- Norenhag J, Du J, Olovsson M, Verstraalen H, Engstrand L, Brusselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2020;127(2):171-80. doi: 10.1111/1471-0528.15854.
- Sereda K. Pathology of cervical epithelium in women with various forms of infertility. *Reprod Health Woman.* 2023;(4):44-9. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285764.
- Beniuk V, Goncharenko V, Laskava T, Shcherba O, Lastovetska L, Nykoniuk T, et al. Peculiarities of the vagina microbiome and functional activity of epithelial cells in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix in women of perimenopausal age. *Reprod Health Woman.* 2023;(4):66-73. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285767.
- Shurpyak S, Yarmola I, Pyrohova V. Study of the cervical and vaginal microbiota in women with intrauterine pathology and infertility. *Reprod Health Woman.* 2023;(6):76-81. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.290000.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2024. – Дата першого рішення 09.12.2024. – Стаття подана до друку 10.01.2024