

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОПТИМАЛЬНУ ТЕРАПІЮ ВПЛ-АСОЦІЙОВАНОЇ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ВАГІНАЛЬНОГО ДИСБІОЗУ



О.А. ТАРАН

д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова
ORCID: 0000-0002-8808-7539

О.В. БУЛАВЕНКО

д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова
ORCID: 0000-0003-1207-9046

Д.Г. КОНЬКОВ

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова
ORCID: 0000-0002-9375-7509

Т.В. ЛОБАСТОВА

к. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова
ORCID: 0000-0002-4480-5957

Контакти:

Таран Оксана Анатоліївна
НМУ ім. М.І. Пирогова, кафедра акушерства і гінекології №1
21018, Вінниця, Пирогова, 56
Тел.: +38 (097) 538 12 06
E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Рак шийки матки (РШМ) є однією з найпоширеніших форм онкологічної патології в жінок, займаючи 7 місце серед усіх злоякісних пухлин. Щорічно в світі реєструється 529,4 тис. хворих на РШМ і 274,9 тис. померлих [8, 13]. У структурі онкогінекологічної патології в світі РШМ становить 15%, а смертність від нього сягає 8% [14]. РШМ та цервікальна інтраепітеліальна неоплазія ШМ (ЦІН) обумовлені високоонкогенними штамами вірусу папіломи людини (ВПЛ). Існує більше 100 підтипів ВПЛ, деякі з них визначені як такі, що мають високий онкогенний ризик та спричиняють РШМ [2, 3, 15]. Найбільш онкогенними та поширеними є ВПЛ-16 та ВПЛ-18, які відповідають приблизно за 70% випадків РШМ [4]. Більше 90% ВПЛ-інфекцій є тимчасовими, вони зникають спонтанно протягом 6–18 місяців. Хоча вірус дуже поширений, лише невелика кількість жінок має постійну ВПЛ-інфекцію, що призводить до клінічно значущого захворювання [5, 12].

При цитологічному дослідженні епітелію ШМ ВПЛ-позитивних пацієнток виявляється велика кількість випадків ASCUS (клітини плоского епітелію з атипією неясного генезу) та LSIL (плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня) з відносно низьким ризиком розвитку РШМ. Але за наявності певних кофакторів, які сприяють персистенції ВПЛ-інфекції, ризик розвитку РШМ в таких жінок значно зростає [17].

Достатньо великий інтерес являє взаємозв'язок мікробіоценозу генітального тракту та стану цервікального клітинного матриксу [16]. Звісно ж, важливою є еволюція мікробного фактора. Причинами його можуть бути як інфекції, що передаються статевим шляхом, так і захворювання з недоведеною трансмісивністю (бактеріальний вагіноз, кандидоз). Існують нові дані, які змушують нас зробити висновок про роль у підвищенні ризику інфікування ВПЛ та персистенції інфекції до розвитку РШМ патогенної та умовно-патогенної флори піхви в поєднанні зі зниженням вмісту *Lactobacillus spp.* у вагінальному секреті [11, 16].

Сприятливим тлом для формування ЦІН є тривале інфікування, порушення тканинного гомеостазу внаслідок взаємопов'язаних дисбалансів резидентної мікрофлори, місцевого імунітету і клітинних змін епітеліального пласта.

В роботах багатьох авторів відзначено, що важливу роль в генезі розвитку онкологічних процесів при ВПЛ-асоційованій патології ШМ відіграє система імунітету, в першу чергу, локальний захист репродуктивного тракту жінки [1, 6, 7, 10]. ВПЛ-обумовлена інфекція супроводжується глибоким пригніченням механізмів локального імунітету (клітинного та гуморального), а також відсутністю віремії та активного запалення. Було виявлено, що підвищений показник вагінального рН (> 4,5) корелює зі ступенем важкості цервікальних неоплазій. Велике популяційне дослідження також показало, що підвищення вагінального рН пов'язано з високоонкогенними штамами ВПЛ. Все вищенаведене спонукає нас до наступного висновку: збільшення різноманітності вагінальної мікробіоти в поєднанні зі зменшенням відносної кількості *Lactobacillus spp.* сприяє персистенції ВПЛ та розвитку РШМ [17].

ВПЛ-індуковані патологічні процеси ШМ диктують необхідність терапевтичної корекції уражень її слизової, і в той же час не втрачає актуальності застосування хірургічних методів лікування патологічних процесів ШМ [9]. Сучасне клінічне використання вагінальних препаратів із пробіотичною активністю засноване на принципах замісної терапії. Процес замісної терапії здійснюється шляхом імплантації та персистенції нешкідливої пробіотичної культури, яка здатна конкурентно виключити або обмежити надмірну колонізацію мікроорганізмів без істотного порушення балансу навколишньої мікробної екосистеми. Зазначений феномен базується на переконаності в існуванні конкурентного усунення одних бактерій іншими. Іноді його називають бактеріальною інтерференцією. На сьогодні переважно використовують штами лактобацил індигенного походження [10]. Пробиотичні культури лактобацил активно застосовують у терапії різних дисбіотичних процесів та інфекційних захворювань ШМ. Лактобацили пригнічують ріст та розвиток умовно-патогенних мікроорганізмів за допомогою створення несприятливих для них умов: кислої рН, синтезу бактерицидних та антифунгальних речовин (супернатантів). Крім того, лактобацили конкурують за рецептори на епітеліоцитах, що також стримує зайву колонізацію ШМ та піхви іншими мікроорганізмами.

Концепція використання пре- та пробіотиків розглядається як реальна перспектива у покращенні якості лікування ВПЛ-асоційованої патології ШМ. Саме в цьому аспекті нашу увагу привернуло використання вагінального пробіотика Лактожиналь®, який містить живі ферментативно активні лактобацили *Lactobacillus casei rhamnosus* (більше 10^{11} КОЕ/мл), що здатні до адгезії на епітеліальні клітини піхви та до активного розмноження у вагінальній біоті [18]. Відмінною особливістю препарату Лактожиналь® є захищений патентом процес виробництва, завдяки якому лактобацили штаму LCR®35, що в ньому містяться, мають певні відмінні властивості, зокрема здатність до прямого пригнічення росту і розмноження патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. У дослідженні F. Atassi та співавт. (2006) було показано, що досліджуваний штам володіє бактерицидною активністю стосовно *Prevotella bivia* і *Gardnerella vaginalis*. Бактерицидна активність LCR®35 по відношенню до двох вказаних мікроорганізмів проявлялася вже протягом перших годин сумісного культивування [19].

Лактожиналь® дійсно можливо віднести до нового класу трибіотичних продуктів, оскільки крім пробіотичного штаму LCR®35 в його складі міститься пребіотик, який підсилює колонізаційні властивості лактобацил. В певних дослідженнях описана також властивість штаму LCR®35 до утворення бактерицидів (зокрема лактоцину-160) – речовин із вираженими антимікробними властивостями [20]. Все це підтверджує наявність у препарату Лактожиналь® так званої постбіотичної активності (здатності до утворення в піхві біологічно активних компонентів) та пояснює високу ефективність його застосування.

Таким чином, широка розповсюдженість ВПЛ-асоційованої патології ШМ, імовірність розвитку важких ускладнень, в тому числі злоякісної патології, труднощі, пов'язані з поєднанням вагінального дисбіозу і ЦІН та можливість використання вагінального трибіотика для швидкого і стійкого відновлення біоценозу ШМ і піхви з метою попередження прогресування ВПЛ-асоційованої патології та створення умов для елімінації ВПЛ визначили актуальність нашого проспективного дослідження.

Мета дослідження – оцінка клінічної ефективності використання вагінального трибіотика Лактожиналь®, що містить культури живих лактобактерій LCR®35, які володіють посиленою дією проти патогенів, у комплексному лікуванні ВПЛ-асоційованої патології ШМ на тлі вагінального дисбіозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження було проведено протягом 2016–2017 років на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: кабінетів патології шийки матки Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру, міського клінічного пологового будинку №1 м. Вінниця та Житомирського обласного онкологічного диспансеру. Були обстежені та проліковані 66 пацієнток із ВПЛ-асоційованою патологією ШМ.

У залежності від способу лікування пацієнтки з ASCUS та LSIL були розділені на дві групи: до групи I увійшли 32 жінки, які отримували лише базову стандартну терапію, до групи II –

34 пацієнтки, які додатково до базисної терапії отримували препарат Лактожиналь® вагінально по 1 капсулі на добу курсами по 14 днів, одразу після закінчення менструації, 3 місяці поспіль. До контрольної групи увійшли 36 здорових жінок, які звернулись для підбору засобів контрацепції. Формування груп спостереження здійснювалося методами суцільного та вибіркового аналізу. Всім пацієнткам були проведені дослідження стану ШМ, що включали традиційне цитологічне дослідження епітелію ШМ, ВПЛ-тестування та кольпоскопію.

Для визначення стану мікробіоценозу піхви та наявності ВПЛ використовували метод ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу. Під час дослідження показників локального імунітету визначали цитокіни: інтерферон-альфа (ІФН- α), інтерферон-гамма (ІФН- γ), фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП- α) в цервікальному слизі методом імуоферментного аналізу. Для визначення інтерферонового статусу були вивчені показники рівня ІФН- α та ІФН- γ . Кількісне визначення інтерферонів проводилося імуоферментними наборами BenderMedSystems (США). Концентрації імуноглобулінів А, М, G (IgA, IgM, IgG) у цервікальному слизі визначали методом імуоферментного аналізу за допомогою відповідних тест-систем.

Клінічну ефективність перевіряли після 3 та 6 місяців від закінчення терапії на підставі комплексу методів обстеження (цитологічного, лабораторного).

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою програми STATISTICA 10 Enterprise Portable (2011, ENG) із визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність одержаних результатів визначалась за допомогою критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час вивчення результатів мікробіологічного дослідження інфікованих жінок нами було встановлено, що дисбіотичні процеси виявлені в усіх учасниць проспективного дослідження. Стан вираженого дисбіозу генітального тракту діагностувався в I клінічній групі у 43,7% пацієнток та в 47,1% жінок II групи. Випадки значно зниженої кількості лактобацил ($< 10^5$ КОЕ/мл) були діагностовані в обох групах: I група – 34,4%, II – 38,2%.

У жінок I групи із ВПЛ-асоційованою патологією ШМ анаеробний варіант дисбіозу відзначався у 46,9% випадках, у II групі анаеробний дисбіоз був виявлений у 44,1% пацієнток. Етіологічну структуру дисбіозу складали ентеробактерії, стрептококи та стафілококи.

У пацієнток I групи найчастіше були діагностовані такі групи факультативно та облигатно анаеробних бактерій, як *Gardnerella vaginalis* (78,1%), *Eubacterium spp.* (75,0%), *Atopobium vaginae* (56,3%); у II групі – *Gardnerella vaginalis* (79,4%), *Eubacterium spp.* (73,5%), *Atopobium vaginae* (55,9%), *Mobiluncus* (47,1%).

Під час дослідження нами було виявлено, що у I групі пацієнток із ASCUS та LSIL найчастіше зустрічалися ВПЛ 16 типу – 53,1% та 56 типу – 37,5%. У хворих жінок II клінічної групи 16 тип ВПЛ виявлявся в 52,9% випадків, 33 тип – у 41,2%, 56 тип – у 29,4%.

У жінок I групи із ВПЛ-асоційованою патологією ШМ клінічно значуща концентрація ДНК вірусу (> 3 Іg геномів ВПЛ на 100 тис. клітин людини) була виявлена у 53,1%, у жінок II групи – у 52,9%.

Характер локальних імунологічних порушень при ВПЛ-асоційованій патології ШМ має особливості, що були обумовлені продуктивною та інтегративною стадіями папіломавірусної інфекції (ПВІ). В нашому дослідженні було виявлено підвищені концентрації ІФН-α, ІФН-γ у всіх жінок обох груп. Експресія ФНП-α у жінок I та II клінічних груп (216,8 ± 31,4 пг/мл та 244,2 ± 34,5 пг/мл відповідно) також мала достатньо високе значення відносно аналогічних показників жінок контрольної групи (94,2 ± 15,6 пг/мл).

У хворих із ASCUS та LSIL були відзначені достовірні підвищення (p < 0,05) концентрації ІgG у цервікальному слизі відносно показників жінок контрольної групи. Також спостерігалася тенденція до підвищення ІgA в пацієнок із ВПЛ-асоційованою патологією ШМ (p < 0,05) порівняно з контрольною групою. Достовірне підвищення рівня ІgM у цервікальному слизі не відзначалося.

Бактеріологічне дослідження, проведене через 3 місяці від закінчення лікування, вказувало на те, що в більшості обстежених жінок II групи нашого проспективного дослідження якості вагінального вмісту значно покращилася та відповідала показникам нормоценозу. У 30 (88,2%) пацієнок із LSIL, які додатково до основного лікування отримували вагінальний трибіотик Лактожиналь®, відзначався нормальний стан генітального біоценозу, при цьому подібний результат у I групі дослідження був діагностований у 21 (65,6%) пацієнтки із ВПЛ-асоційованою патологією ШМ (відносний ризик (ВР) 2,92, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,04–8,25, p = 0,04).

28 (82,3%) пацієнок II групи із ASCUS та LSIL після проведення комплексної терапії із залученням препарату Лактожиналь® мали майже достовірно більшу кількість лактобацил у вагінальному секреті порівняно з 17 (53,1%) учасницями I групи (ВР 2,66, 95% ДІ 1,18–6,0, p = 0,02) (табл. 1).

Таблиця 1. Вагінальна мікробіота жінок із ВПЛ-асоційованою патологією ШМ в залежності від виду терапії через 3 місяці після закінчення лікування, абс. ч. (%)

Концентрація лактобактерій, КОЕ/мл	I група (основна), n = 32	II група (порівняння), n = 34
10 ⁶ –10 ⁸	17 (53,1)	28 (82,3)*
10 ⁵ –10 ⁶	7 (21,9)	6 (17,7)
< 10 ⁵	8 (25,0)	-

* відмінності між групами дослідження є статистично значущими, p < 0,05

При дослідженні мікробіоценозу піхви ми також звертали увагу на кількісний склад умовно-патогенних мікроорганізмів у цервікальному слизі (табл. 2). Нами було відзначено, що внаслідок комплексного лікування відбулося достовірне зменшення показників анаеробної умовно-патогенної флори у порівнянні з такими до початку терапії. По-перше, в обох групах дослідження значно знизилася частота форм *Gardnerella vaginalis* та ін.: з 78,1 до 18,7% у I групі та з 79,4 до 5,9% у II групі (p < 0,05) (ВР між групами проспективного дослідження в залежності від обраної терапії склав 3,19, 95% ДІ 0,69–14,66, p = 0,14).

Таблиця 2. Склад анаеробної умовно-патогенної флори в жінок із ВПЛ-асоційованою патологією ШМ через 3 місяці після завершення терапії, абс. ч. (%)

Аналізований показник	I група (основна), n = 32	II група (порівняння), n = 34
<i>Gard. vag. / Prev. Bivia / Porph. spp.</i>	6 (18,7)	2 (5,9)
<i>Eubacterium spp.</i>	5 (15,6)	1 (2,9)
<i>Sneathia spp. / Lepto. spp. / Fusobac. spp.</i>	8 (25,0)	-
<i>Mobiluncus / Corynebac. spp.</i>	4 (12,5)	2 (5,9)
<i>Peptostreptococcus</i>	3 (9,4)	2 (5,9)
<i>Atopobium vaginae</i>	6 (18,7)	-

Кількість випадків діагностики *Eubacterium spp.* також була достовірно нижчою після комплексного лікування, зменшившись із 75,0 до 15,6% (p < 0,05) у I групі та з 73,5 до 2,9% (p < 0,05) у II групі (ВР між групами проспективного дослідження склав 5,31, 95% ДІ 0,66–43,04, p = 0,12).

Також хотілося б відзначити зникнення після 3 місяців від початку терапії випадків комплексу *Sneathia spp. / Lepto. spp. / Fusobac. spp.* у пацієнок II групи, котрі отримували як додаткову терапію вагінальний трибіотик, що містить культуру *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* (LCR®35), поряд із 8 (25,0%) учасницями I групи, які отримували лише базисну терапію. Також у пацієнок, які отримували Лактожиналь®, не було виявлено жодного випадку *Atopobium vaginae*, що може бути маркером остаточного руйнування мікробної біоплівки.

При проведенні цитологічного дослідження після 3 місяців від завершення терапії було виявлено, що в усіх групах дослідження відзначалось достовірне поліпшення якості цитологічної картини: зменшення кількості спостережень цитологічної картини 3-го класу та збільшення цитологічних змін, характерних для 1–2-го класів. При цьому найбільш виражені позитивні зміни відзначалися в II клінічній групі у пацієнок, пролікованих з використанням *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* (LCR®35). Після 3 місяців лікування в II клінічній групі не було жодного випадку виявлення ASCUS чи LSIL, тоді, як у пацієнок із ВПЛ-асоційованою патологією ШМ, які отримували лише базисну терапію, виявлено 6 (18,75%) випадків ASCUS.

Збір матеріалу з цервікального каналу для визначення показників локального імунітету проводили в фазі секреції через 3 місяці від завершення терапії (табл. 3).

Хотілося б зазначити, що динаміка зниження ІФН-α (від 1260,5 ± 144,2 до 722,2 ± 82,4 пг/мл), ІФН-γ (від 1462,4 ± 121,3 до 656,8 ± 78,4 пг/мл) та ФНП-α (від 244,2 ± 34,5 до 122,2 ± 24,5 пг/мл) мала статистично достовірну відмінність (p < 0,05) у пацієнок II групи, які на додаток до основної терапії отримували трибіотик Лактожиналь®.

Показники наведених вище цитокінів у жінок I клінічної групи (ЦІН I) мали подібну тенденцію, проте достовірна відмінність (p < 0,05) була притаманна лише динаміці рівня ІФН-γ (від 1324,5 ± 114,5 до 884,6 ± 92,7 пг/мл). До того ж, ми визначили статистично значущі відмінності між групами дослідження за показниками ІФН-α та ФНП-α (p < 0,05).

Динаміка показників місцевого імунітету (ІgA, ІgM та ІgG) після 3 місяців лікування також мала напрямок наближення до референтних значень. Статистично вірогідні

Таблиця 3. Показники локального імунітету в цервікальному слизі жінок із ВПЛ-асоційованою патологією ШМ через 3 місяці після завершення терапії

Показники місцевого імунітету	Час визначення	I група (основна), n = 32	II група (порівняння), n = 34
ІФН-α, пг/мл	До лікування	1236,8 ± 164,5	1260,5 ± 144,2
	Після лікування	984,7 ± 88,5	722,2 ± 82,4*,**
ІФН-γ, пг/мл	До лікування	1324,5 ± 114,5	1462,4 ± 121,3
	Після лікування	884,6 ± 92,7*	656,8 ± 78,4*
ФНП-α, пг/мл	До лікування	216,8 ± 31,4	244,2 ± 34,5
	Після лікування	154,6 ± 26,1	122,2 ± 24,5*,**
IgA, г/л	До лікування	0,32 ± 0,03	0,30 ± 0,02
	Після лікування	0,21 ± 0,02*	0,18 ± 0,02*
IgM, г/л	До лікування	0,12 ± 0,02	0,14 ± 0,02
	Після лікування	0,08 ± 0,01	0,10 ± 0,01
IgG, г/л	До лікування	0,68 ± 0,08	0,66 ± 0,09
	Після лікування	0,52 ± 0,06	0,48 ± 0,09

* відмінності показників від початкових значень є статистично достовірними, $p < 0,05$;

** відмінності між групами дослідження є статистично значущими, $p < 0,05$

зміни ($p < 0,05$) були зафіксовані для динаміки змін IgA у пацієнок із ASCUS та LSIL: від $0,32 \pm 0,03$ г/л до $0,21 \pm 0,02$ г/л у жінок I групи та від $0,30 \pm 0,02$ г/л до $0,18 \pm 0,02$ г/л у пацієнок II групи.

Через 6 місяців після лікування при цитологічному дослідженні нами було діагностовано негатив щодо ASCUS та LSIL у 34 (100,0%) пацієнок II групи та у 30 (93,75%) жінок I групи із ВПЛ-асоційованою патологією ШМ, які були обстежені та проліковані в нашому проспективному клінічному дослідженні.

При контролі ВПЛ-статусу через 6 місяців після комплексного лікування ВПЛ був виявлений у 3 (8,8%) пацієнок II групи, де попередньо ВПЛ+ мали 34 пацієнтки, та у 12 (37,5%) пацієнок I групи, де попередньо 32 жінки мали ВПЛ+ (ВР 6,37, 95% ДІ 1,55–26,29, $p = 0,01$).

При скомпрометованій системі контролю клітинного циклу відбувається уповільнення диференціювання епітеліоцитів, персистування клітин із порушеною реплікацією в фазі проліферації. Тривала персистенція може призводити до «вислизання» вірусу від імунного нагляду, тому спонтанна ремісія малоімовірна, а лікування не завжди ефективне [37]. Додавання до стандартної терапії препарату Лактожиналь® протягом 3 місяців (14 днів на місяць) покращувало клінічний результат за рахунок достовірного зменшення випадків вагінального дисбіозу, вірогідного збільшення кількості лактобацил у вагінальному секреті, достовірного зниження різних асоціацій умовно-патогенної флори, покращення показників локального імунітету, що попередило подальше прогресування ВПЛ-інфекції та призвело до елімінації ВПЛ.

Достатньо перспективний з нашої точки зору вигляд має подальше дослідження пробіотика нової генерації з технологією контрольованого вивільнення Лактожиналь® LP для лікування ВПЛ-асоційованих захворювань ШМ. Використання нової форми препарату є зручнішим за рахунок технології контрольованого вивільнення, що забезпечує ефект протягом 4 днів при введенні в піхву кожної таблетки.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження біотичних факторів при цервікальних захворюваннях інфекційного генезу передбачає визначення методом полімеразно-ланцюгової реакції мікробіоценозу генітального тракту з урахуванням збереження лактофлори. Для об'єктивної оцінки розвитку ВПЛ-асоційованої цервікальної патології необхідно досліджувати стан локального імунітету з визначенням ІФН-γ, ФНП-α та IgA в слизі цервікального каналу.

2. Клінічне дослідження культури лактобактерій LCR®35 у складі препарату Лактожиналь® свідчить про доцільність і обґрунтованість її використання в режимі терапії дисбіотичних станів піхви при ВПЛ-асоційованій патології ШМ.

3. Призначення вагінального трибіотика Лактожиналь® по 1 капсулі на добу курсом по 14 днів одразу після закінчення менструації 3 місяці поспіль приводило до зменшення кількості вагінальних дисбіозів, зниження мікробних асоціацій умовно-патогенної флори, збільшення кількості лактобацил у вагінальному секреті та повної елімінації ВПЛ.

4. Видається перспективним подальше дослідження клінічної ефективності пробіотика нової генерації з технологією контрольованого вивільнення Лактожиналь® LP для лікування ВПЛ-асоційованих захворювань ШМ з метою створення сприятливих умов для елімінації ВПЛ та попередження прогресування патологічних змін.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brotman, R.M., et al. "Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection." *J Infect Dis* 210 (2014): 1723–33.
2. De Kok, I.M., van Rosmalen, J., Dillner, J., et al. "Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model." *Br Med J* 344 (2012): 670.
3. Einstein, M.H., Schiller, J.T., Viscidi, R.P., et al. "Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns." *Lancet Infectious Diseases* 9.6 (2009): 347–56.
4. Chauhan, S.C., et al. "Epidemiology of human papillomavirus (HPV) in cervical mucosa." *Meth in Mol Biol* 471 (2009): 439–56.
5. Franceschi, S., Plummer, M., Clifford, G. "Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level." *British Journal of Cancer* 101.5 (2009): 865–70.
6. Gao, W., Weng, J., Gao, Y., Chen, X. "Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study." *BMC Infect Dis* 13 (2013): 271.
7. Gillet, E., et al. "Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis." *BMC Infect Dis* 11 (2011): 10.
8. Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R.M., et al.; Global burden of disease cancer collaboration. "Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study." *JAMA Oncol* 3 (2017): 524–48.
9. Grimm, C., Polterauer, S., Natter, C. "Treatment of cervical intraepithelial neoplasia." *Obstet Gynecol* 120.1 (2012): 152–9.
10. Guo, Y.L., You, K., Qiao, J., et al. "Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection." *Int J STD AIDS* 23 (2012): 581–4.
11. Lee, J.E., et al. "Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort." *PLoS One* 8 (2013): e63514.
12. Maucort-Boulch, D., Plummer, M., Castle, P.E., Demuth, F. "Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology." *Int J Cancer* 126.93 (2010): 684–91.
13. Murphy, J., Kennedy, E.B., Dunn, S. "Cervical screening: a guideline for clinical practice in Ontario." *J Obstet Gynaecol Can* 34.5 (2012): 453–8.
14. Siegel, R. L., et al. "Cancer statistics for Hispanics/Latinos." *CA Cancer J Clin* 65 (2015): 457–80.
15. Viens, L.J., et al. "Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2008-2012." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65 (2016): 661–6.
16. Watts, D.H., et al. "Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women." *J Infect Dis* 191 (2005): 1129–39.
17. Mitra, A., MacIntyre, D.A., Marchesi, J.R., et al. "The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?" *Microbiome* 4 (2016): 58.
18. Savicheva, A., Rybina, E. "In vitro study of the growth, reproduction, antibiotic resistance and competitive relationships of a *Lactobacillus casei rhamnosus* strain." *Obstetrics and Gynecology* 7 (2014): 79–83.
19. Atassi, F., Brassart, D., Grob, P., et al. "Lactobacillus strains isolated from the vaginal microbiota of healthy women inhibit *Prevotella bivia* and *Gardnerella vaginalis* in coculture and cell culture." *FEMS Immunol Med Microbiol* 48.3 (2006): 424–32.
20. Dover, S.E., et al. "Safety study of an antimicrobial peptide lactocin 160, produced by the vaginal *Lactobacillus rhamnosus*." *Infect Dis Obstet Gynecol* (2007). Article ID 78248. DOI: 10.1155/2007/78248

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОПТИМАЛЬНУ ТЕРАПІЮ ВПЛ-АСОЦІЙОВАНОЇ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ВАГІНАЛЬНОГО ДИСБІОЗУ

О.А. Таран, д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова

О.В. Булаченко, д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова

Д.Г. Коньков, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова

Т.В. Лобастова, к. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є доведеною причиною передраку та раку шийки матки. Порушення вагінальної мікробіоти в жінок із ВПЛ-асоційованою патологією шийки матки може сприяти канцерогенезу. Дефіцит лактобацил сприяє росту та розвитку умовно-патогенних мікроорганізмів, зниженню синтезу бактеріцидних та антифунгальних субстанцій.

Проведено дослідження клінічної ефективності використання вагінального триботіка Лактожиналь®, що містив культури *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini*, у комплексному лікуванні ВПЛ-асоційованої патології шийки матки на тлі вагінального дисбіозу.

Результати дослідження свідчили про достовірне зменшення випадків вагінального дисбіозу, збільшення кількості лактобацил у вагінальному секреті, зниження мікробних асоціацій умовно-патогенної флори, покращення показників локального імунітету та повну елімінацію ВПЛ при додаванні до базової терапії препарату Лактожиналь®. Отримані результати дозволяють рекомендувати триботік Лактожиналь® для патогенетично обумовленої терапії передракових та фонових захворювань шийки матки.

Ключові слова: ВПЛ-асоційована патологія шийки матки, вагінальний дисбіоз, лактобацили, Лактожиналь.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОПТИМАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ВАГИНАЛЬНОГО ДИСБИОЗА

О.А. Таран, д. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова

О.В. Булаченко, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова

Д.Г. Коньков, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова

Т.В. Лобастова, к. мед. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – доказанная причина предрака и рака шейки матки. Нарушение вагинальной микробиоты у женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки может способствовать развитию канцерогенеза. Дефицит лактобацилл способствует росту и развитию условно-патогенных микроорганизмов, снижению синтеза бактеріцидных и антифунгальных субстанцій.

Проведено исследование клинической эффективности использования вагинального триботіка Лактожиналь®, содержащего культуры *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini*, в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки на фоне вагинального дисбиоза.

Результаты исследования свидетельствовали о достоверном уменьшении случаев вагинального дисбиоза, увеличении количества лактобацилл в вагинальном секрете, снижении микробных ассоциаций условно-патогенной флоры, улучшении показателей локального иммунитета и элиминации ВПЧ при добавлении к базовой терапии препарата Лактожиналь®. Полученные результаты позволяют рекомендовать триботік Лактожиналь® для патогенетически обусловленной терапии предраковых и фоновых заболеваний шейки матки.

Ключевые слова: ВПЧ-ассоциированная патология шейки матки, вагинальный дисбиоз, лактобациллы, Лактожиналь.

THE MODERN VIEW ON OPTIMAL THERAPY OF HPV-ASSOCIATED PATHOLOGY OF CERVIX AT THE VAGINAL DYSBIOSIS BACKGROUND

O.A. Taran, MD, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University

O.V. Bulavenko, MD, professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University

D.G. Konkov, MD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University

T.V. Lobastova, PhD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University

Human papillomavirus (HPV) is a proven cause of precancer and cervical cancer. Violation of the vaginal microbiota in women with HPV-associated cervical pathology may contribute to the development of carcinogenesis. Deficiency of lactobacillus contributes to the growth and development of opportunistic microorganisms, reducing the synthesis of bactericidal and antifungal substances.

The study of the clinical efficacy of the vaginal Lactoginal® (strain *Lactobacillus rhamnosus* LCR35), in the complex treatment of HPV-associated cervical pathology at the vaginal dysbiosis background's.

The results of the study showed a significant decrease in cases of vaginal dysbiosis, an increase in the number of lactobacilli in the vaginal secretion, a decrease in the microbial associations of relative pathogenic flora, an improvement in local immunity and complete elimination of HPV with the addition of the Lactoginal® to the basic therapy. The results obtained allow us to recommend the Lactoginal® for treatment of precancerous diseases of the cervix.

Keywords: HPV-associated cervical pathology, vaginal dysbiosis, lactobacilli, Lactoginal.