

©А. М. СЛЄПІЧКО¹, І. М. ДЕЙКАЛО²

Державний заклад "Луганський державний медичний університет"¹
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України²

Поліморфізм екзофітних форм папіломавірусної інфекції у хворих на гострокінцеві конділоми аногенітальної ділянки

Мета роботи: визначення патоморфологічних особливостей і клінічних форм вірусу папіломи людини у хворих на гострокінцеві конділоми аногенітальної ділянки.

Матеріали і методи. Обстежено та надано хірургічну допомогу 105 хворим на гострокінцеві конділоми аногенітальної ділянки: 63 (60 %) жінки та 42 (40 %) чоловіки. Конділоми висікали методом електрокоагуляції з використанням апарата BOWA (Німеччина) з обов'язковою гістологічною верифікацією видалених тканин. Вперше зверталися до лікаря 67 (63,81 %) хворих. Серед 38 (36,19 %) хворих із рецидивами захворювання 26 (68,42 %) раніше проходили деструктивну терапію, 12 (31,58 %) – противірусну та деструктивну. Усі хворі не вакциновані проти вірусу папіломи людини.

Результати досліджень та їх обговорення. Серед обстежених хворих поодинокі гострокінцеві конділоми діагностовано у 36 (34,29 %), множинні – у 66 (62,86 %), конділоми Бушке – Левенштейна – у 3 (2,86 %). У 77 (73,33 %) хворих спостерігали поєднання гострокінцевих конділом аногенітальної ділянки з іншими вегетативними формами вірусу папіломи людини, які розташовувалися в аногенітальній та інших частинах тіла, що свідчить про інфікування декількома типами вірусу папіломи людини. Поєднання вірусу папіломи людини, бактеріальної та грибової контамінації встановлено у 62 (59,05 %) випадках, що сприяло реалізації альтеративного запального процесу та підвищувало вірогідність ускладнень в перебігу післяопераційного періоду. При гістологічному дослідженні спостерігали койлоцити – великі світлі (майже білі) балоноподібні клітини, що є резервуаром вірусу папіломи людини, гіперкератоз, дискаріоз та гіперхроматоз ядер.

Ключові слова: вірус папіломи людини; гострокінцеві конділоми; койлоцити.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Вірус папіломи людини (ВПЛ) належить до групи ДНК-вірусів, родини Папіломавірусів (Papillomaviridae), що вражають велику кількість хребетних, птахів та людину. На даний час ідентифіковано та повністю секвеновано більш ніж 200 видів вірусів папіломи, кожному з яких притаманна видова та тканинна специфічність з високим рівнем тропності до епітеліальної тканини. Серед них більш ніж 150 типів здатні вражати людину [7, 9]. ВПЛ індукує широкий спектр захворювань передпухлинного та пухлинного генезу: вражає епітелій шкіри та слизових оболонок респіраторного тракту людини, аногенітальної ділянки, ротової порожнини, стравоходу, має різноманітні форми [1, 2, 5]. Нині виявлено 45 типів, які зустрічаються при ураженні аногенітальної ділянки [4]. Інфікування людини відбувається при контакті з хворим через ушкоджений шар епітелію, глибина якого досягає базального шару. Дія ВПЛ на клітини базального шару може бути продуктивною або трансформівною. В першому випадку виникають утворення у вигляді конділом або папілом. В другому – дисплазія тяжкого ступеня [4], що в подальшому реалізується в інвазивний рак [10]. За типом онкогенності типи ВПЛ, що вражають аногенітальну ділянку, розподілено на три групи – низького, середнього та високого онкоген-

ного ризику [4]. До високого ризику онкогенності віднесено типи 16, 18, 48, 56; до середнього – 31, 33, 35, 51, 52, 58; до низького – 6, 11, 42, 43, 44. У подальшому рівень онкогенного ризику ВПЛ впливає на перебіг патологічного процесу [8]. Більш ніж 90 % гострокінцевих конділом (ГК) зумовлені саме 6 та 11 серотипом ВПЛ [6, 8].

Особливістю ВПЛ є його високий тропізм та інфікування лише проліферуючих епітеліоцитів. Інтенсивна реплікація і вихід вірусу відбувається у диференційованих кератиноцитах, що знаходяться у верхніх шарах тканини [3, 7]. ВПЛ внутрішньоклітинно може існувати у двох формах – зовні хромосом (епісомальна форма) або бути інтегрований до геному клітини хазяїна. Епісомальна (неінтегрована) форма є продуктивною формою інфекційного процесу, за рахунок якої відбувається синтез неушкоджених вірусних часток, а також саме вона призводить до клінічної картини типових ГК з їх різновидами та аногенітальною локалізацією [3, 4]. Згідно з епідеміологічними даними ВПЛ притаманна висока контагіозність. За даними літератури зараження, навіть при одному захищеному контакті, коливається від 40 – 60 % [6] та залежить від низки факторів, як-то довготривалість статевих відношень, частота статевих контактів, використання засобів захисту, кількість статевих партнерів. У свою чергу, існують дані,

що свідчать про дисонанс між інфікуванням та реалізацією клінічних проявів, що призводить до зростання інфікування та носійства. Нині доведено наявність гендерних відмінностей щодо швидкості інфікування ВПЛ. Згідно з останніми даними літератури ризик передачі будь-якого типу ВПЛ від чоловіка до жінки нижчий, ніж від жінки до чоловіка, що пояснюють з позиції більш високого рівня елімінації інфекції, зниженням вірусного навантаження та низьким рівнем сероконверсії у чоловіків порівняно з жінками. У свою чергу, вагітним, що інфіковані ВПЛ, притаманний вертикальний шлях інфікування новонароджених [6]. На перебіг захворювання, окрім відомих факторів, як імуносупресія, супутня соматична патологія, високий інфекційний індекс, використання цитостатиків, наявність інфекцій зі статевим шляхом передачі, впливають мікротравми, операційна травма, що супроводжує післяопераційний період. У свою чергу, нині не існує ефективного методу лікування, окрім хірургічного висікання кондилом, не існує чіткого розуміння, як сучасні методи впливають на поширення або рецидив захворювання, а фізіологічний процес загоєння рани (проліферація епітелію) сам по собі може провокувати рецидив захворювання [7, 8].

Мета роботи: визначення патоморфологічних особливостей і клінічних форм ВПЛ у хворих на гострокінцеві кондиломи аногенітальної ділянки.

Матеріали і методи. Обстежено та надано хірургічну допомогу 105 хворим на гострокінцеві кондиломи аногенітальної ділянки: 63 (60 %) жінки та 42 (40 %) чоловіки. Усі хворі раніше не були вакциновані. Висікання кондилом здійснювали за методом електрокоагуляції з використанням апарата BOWA (Німеччина) з обов'язковою гістологічною верифікацією видалених тканин. Вперше зверталися до лікаря 67 (63,81 %) хворих. Серед 38 (36,19 %) хворих із рецидивами захворювання 26 (68,42 %) раніше проходили деструктивну терапію, 12 (31,58 %) – противірусну та деструктивну.

Діагноз встановлювали на підставі клініко-візуального методу обстеження, мікроскопії мазків-відбитків (за показаннями) та обов'язкової патоморфологічної верифікації після хірургічного втручання. Мікроскопію препаратів проводили за стандартною рутинною схемою при збільшенні 200, 300 та 600 разів. Після видалення матеріал фіксували в формаліні, обробляли в парафіновій заливці, фарбували гематоксилін-еозином (г-к). Стан мікроценозу промежини визначали рутинним бактеріологічним методом. Забір матеріалу

здійснювали при первинному огляді. У жінок проводили бактеріоскопічне обстеження вагінальних виділень.

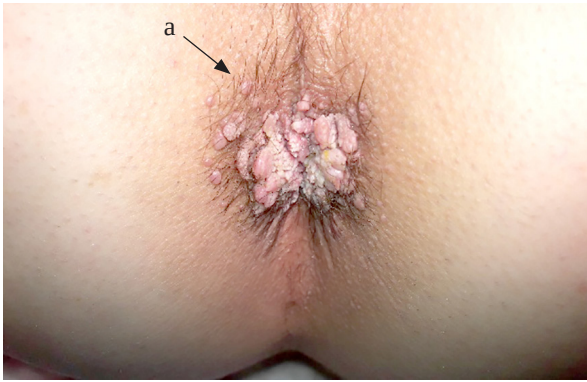
Результати досліджень та їх обговорення. Серед обстежених пацієнтів діагностовано поодинокі ГК у 36 (34,29 %), множинні ГК – у 66 (62,86 %), кондиломи Бушке – Левенштейна – у 3 (2,86 %). Поодинокі ГК являли собою розростання у вигляді чисельних епітеліальних виростів на тонкій ніжці або широкій основі розмірами 0,2–0,6 см. Їх колір варіював від кольору шкіри до рожевого, а при травмі, коричневого. Вони локалізувалися у жінок в аногенітальній ділянці, в ділянці задньої спайки, на слизових оболонках вульварного кільця. У чоловіків поодинокі ГК локалізувалися періанально, на шкірі промежини та на головці статевого члена. Їх кількість було обмежено від однієї до трьох (рис. 1).



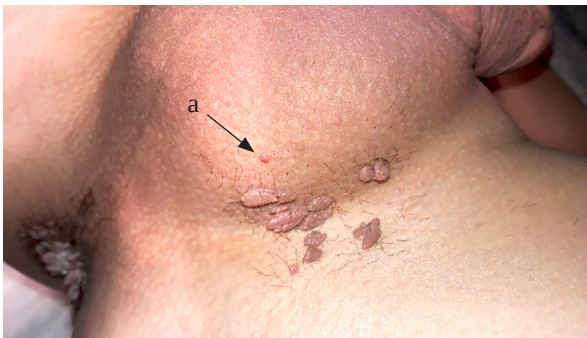
Рис. 1. Поодинокі гострокінцеві кондиломи у пацієнтки 30 років (особисте спостереження).

Множинні ГК утворювали вогнища з широкою основою та площею ураження шкіри від 5 до 15 см². Вони являли собою гребнеподібні або пальцеподібні скупчення блідо-рожевого або сірого кольору. У жінок розповсюджені в періанальній ділянці та в анальному каналі по анодермальній лінії, на великих статевих губах в ланці вульварного кільця. У чоловіків в періанальній ділянці та в анальному каналі по анодермальній лінії, на шкірі статевого члена, калитці (рис. 2).

Гігантські кондиломи Бушке – Левенштейна – це екзофітні пухлиноподібні утворення, які займають усю періанальну ділянку з переходом на анальний канал. Їх розміри варіювали від 10,0 до 18,5 см. Вони характеризувалися наявністю



А



Б

Рис. 2. Множинні гострокінцеві конділоми у пацієнта 23 років (особисте спостереження): А – множинні гострокінцеві та папілярні конділоми періанальної ділянки та анального каналу; по периферії – папілярні конділоми (а); Б – множинні гострокінцеві конділоми пахової ділянки та калитки; по периферії – папілярні конділоми (а).

перифокального запалення та вираженою інфільтрацією тканини промежини (рис. 3), відрізнялись дуже повільним ростом із персистенцією вірусу впродовж 3, 4, та 35 років.

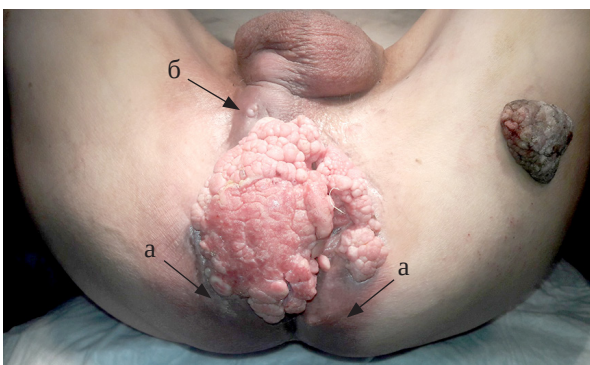


Рис. 3. Гігантські конділоми Бушке – Левенштейна у поєднанні з гігантським папіломатозним невусом на внутрішній поверхні стегна у пацієнта 63 років: а – ділянки некрозу; б – флегмона промежини з норницею (особисте спостереження).

У 77 (73,33 %) хворих ми спостерігали поєднання ГК аногенітальної ділянки з іншими вегетативними формами ВПЛ. Серед них папульозні та пласкі конділоми в аногенітальній ділянці діагностували у 31 (29,5 %); папіломи аногенітальної ділянки – 9 (8,57 %); папіломи та конділоми інших частин тіла – у 37 (35,24 %), що з урахуванням етіологічних чинників свідчить про інфікування декількома типами ВПЛ.

Папульозні конділоми у періанальній ділянці, що супроводжували ГК, були розташовані по периферії вогнища, на малих статевих губах, на головці статевого члена. Пласкі – в ділянці лобка, внутрішньої поверхні сідниць рідко – періанально. Пласкі конділоми мали широку основу, колір від світлого до коричневого (рис. 4). Папіломи – на шкірі пахової ділянки. В одному випадку у хворого з гігантською конділомою Бушке – Левенштейна було виявлено гігантський папіломатозний невус на внутрішній поверхні стегна.



Рис. 4. Множинні пласкі конділоми періанальної ділянки та анального каналу (особисте спостереження).

При клініко-візуальному вивченні локального статусу лише у 41 (39,05 %) хворих процес мав перебіг суто хронічного, проліферативного (без ознак гострого та підгострого запалення), що в більшості випадків зустрічався у пацієнтів із поодинокими ГК. При розповсюдженому процесі у 64 (60,95 %) були наявні порушення цілісності епітелію, скарифікати, больовий синдром при контакті або пальпації, бактеріальна контамінація, що реалізувалася в перифокальне запалення.

При бактеріальній верифікації з ділянки ураження у 81 (77,14 %) пацієнта виявлено *Escherichia coli*; 33 (31,43 %) – *Streptococcus epidermalis*; 58 (55,24 %) – *Staphylococcus epidermidis et aureus*; 64 (60,95 %) – гриби роду *Candida*. Асоціації мікроорганізмів та грибів становили 62 (59,05 %) ви-

падки. Величина колонієутворювальної одиниці коливалася в інтервалі 10^3 – 10^5 КОУ.

Мікроскопічна картина препаратів після хірургічного видалення була типовою. При гістологічному дослідженні у зрізах ГК представлені сопочками зі сполучною тканиною з розташованими центральні судинами, поверхню яких вкривали дискератизовані поверхневі клітини, що розташовувались поодинокі або групами. Були присутні гіперкератоз, зміни клітин шипуватого та зернистого шарів дерми, дискератоз, гіперкератоз, лімфогістіоцитарна інфільтрація (рис. 5).

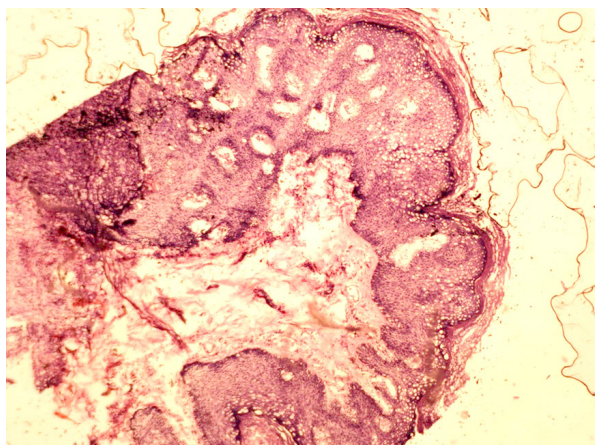


Рис. 5. Мікрофото гострокінцевих кандилом, забарвлення г-к ($\times 300$): візуалізується дискератоз, гіперкератоз, лімфогістіоцитарна інфільтрація (особисте спостереження).

Типовими для ГК були клітини-койлоцити, що виникають внаслідок інвазії вірусу в клітину з подальшою його репродукцією. Койлоцити візуалізувалися як великі світлі (майже білі) клітини з невеликими гіперхромними ядрами, що розташовані ексцентрично, великим “гало” навколо ядра, яке виникає внаслідок дегенеративних змін у цитоплазмі та створює зону просвітлення. В багатьох випадках симптом “гало” займав всю клітину. Така мікроскопічна картина характеризує ВПЛ з екзофітним ростом та доброякісним перебігом, і саме вони, згідно з даними літератури, зумовлюють рівень вірусемії та сприяють розповсюдженню патологічного процесу (рис. 6, 7) [1].

За умов травматизації або бактеріальної / грибкової контамінації гістологічна картина доповнювалась набряком поверхневого шару, лейкоцитарною інфільтрацією тканин, повнокрів'ям судин.

Таким чином, у 77 (73,4%) хворих на ГК аногенітальної ділянки ми спостерігали поліморфізм клінічних форм ВПЛ – інфікування: папульозні та плескаті кандиломи в аногенітальній ділянці –

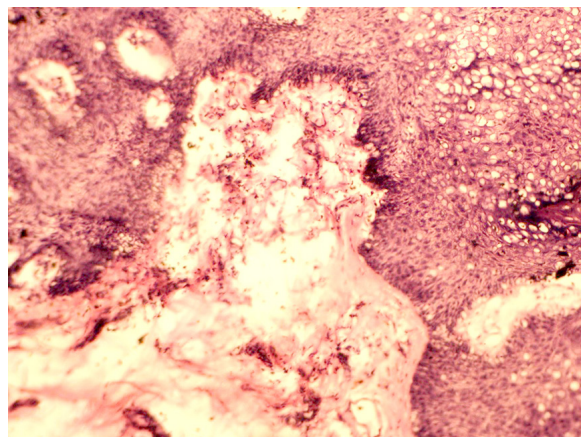


Рис. 6. Мікрофото гострокінцевих кандилом, забарвлення г-к ($\times 300$): койлоцитоз, дискеріоз та гіперхроматоз ядер. Лімфогістіоцитарна інфільтрація (особисте спостереження).

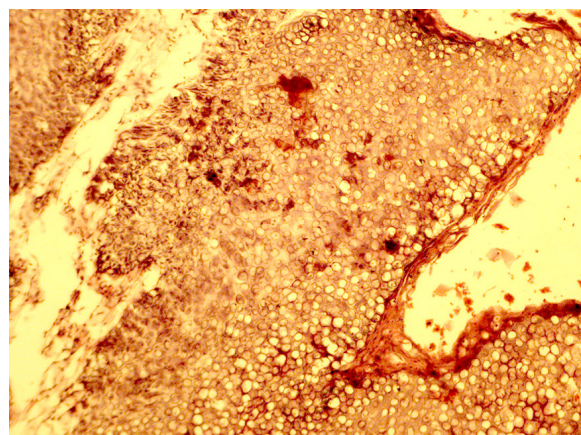


Рис. 7. Мікрофото гострокінцевих кандилом, забарвлення г-к ($\times 300$): койлоцитоз, паракератоз, дискератоз (особисте спостереження).

31 (29,5 %), папіломи аногенітальної ділянки – 9 (8,57 %); папіломи та кандиломи інших частин тіла – 37 (35,24 %), що свідчить про асоціацію декількох типів ВПЛ із різним ступенем онкологічного ризику.

Висновки. 1. Класичний, проліферативний варіант перебігу ГК аногенітальної ділянки є характерним за умов поодиноких ГК, відсутності бактеріальної та грибкової контамінації та/або травмування. У випадках множинних ГК має місце поєднання хронічного проліферативного та альтеративного запального процесу.

2. Останній зумовлений бактеріальною контамінацією та/або механічними факторами (травматизація), що у свою чергу, підвищує ризик подальшого поширення ГК зі збільшенням вогнища та з високою вірогідністю впливає на перебіг післяопераційного періоду та ефективність лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондаренко Г. М. Застосування місцевих засобів терапії в лікуванні гострокінцевих кондилом (Огляд) / Г. М. Бондаренко, Ю. В. Щербаківа // Дерматологія та венерологія. Фаховий журнал. – № 4. – 2014. – С. 5–18.
2. Геряк С. М. Папіломавірусна інфекція як хвороба ХХІ століття: сучасні підходи до ведення пацієнтів / С. М. Геряк // Медичні аспекти здоров'я жінки. – № 7-2 (48). – 2011. – С. 58–61.
3. Спосіб лечения остроконечных кондилом у мужчин / В. В. Николов, М. Т. Ковальчук, С. С. Марина [и др.] // Медичні аспекти здоров'я чоловіка – № 1 (16). – 2015. – С. 26–30.
4. Степаненко Р. Л. Діагностика і комплексна терапія генітальної папіломавірусної інфекції з урахуванням персистенції збудників, особливостей патогенезу, клінічних проявів та перебігу захворювання : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 “Шкірні та венеричні хвороби” / Р. Л. Степаненко, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – Київ, 2010. – 25 с.
5. Чернікова Л. І. Папіломавірусна інфекція в практиці дерматовенеролога. Огляд літератури / Л. І. Чернікова // Акту-

- альні питання проблеми дерматології, венерології та ВІЛ / СНІД-інфекції : збірник матеріалів наукових праць науково-практичної конференції (з міжнародною участю), присвяченої 185-річчю професора Бруєва О. Я., 18–19 червня 2016 р. – Харків : Водний спектр, 2016. – С. 123–133.
6. Aşkın Ö. Anogenital HPV, fundamentals of sexually transmitted infections / Ö Aşkın // Internet resourcs: Intech Open, 2017.
7. Doorbar J. Human papillomavirus molecular biology and disease association / J. Doorbar, N. Egawa, H. Griffin [et al.] // Rev. Med. Virol. – 2015. – Vol. 25. – P. 2–23.
8. Husseinzadeh N. Basic therapeutic principles and the strategy in the management of the external anogenital warts (condylomas): A review / N. Husseinzadeh // Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics. – Vol. 2, No. 1. – 2013. – P. 1–9.
9. Nunes E. M. Epidemiology and biology of cutaneous human papillomavirus / E. M. Nunes, V. Talpe-Nunes, L. Sichero // Clinics (Sao Paulo). – 2018. – Vol. 73 (Suppl. 1).
10. Trends in human papillomavirus-associated cancers – United States / E. A. Van Dyne, S. J. Henley, M. Saraiya [et al.] // Internet resource. – 2018. – Vol. 67 (33). – P. 918–924.

REFERENCES

1. Bondarenko, H.M., & Shcherbakova, Yu.V. (2014). Zastosuvannya mistsevykh zasobiv terapii v likuvanni hostrokintsevykh kondyloom (ohliad) [The use of local therapies in the treatment of genital warts (review)]. *Dermatolohiia ta venerolohiia. Fakhovyi zhurnal – Dermatology and Venereology. Scientific-Practical Professional Journal*, 4, 5-18 [in Ukrainian].
2. Heriak, S.M. (2011). Papilomavirusna infektsiia yak khvoroba ХХІ stolittia: suchasni pidkhody do vedennia patsientiv [Human papillomavirus infection: as a disease of the ХХІ century: modern approaches to patient management]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky – Medical Aspects of Woman's Health*, 7-2 (48), 58-61 [in Ukrainian].
3. Nykolov, V.V., Kovalchuk, M.T., Maryna, S.S., Pokryshko, E. V., & Pokryshko, A.O. (2015). Sposob lecheniya ostrokonechnykh kondyloom u muzhchyn [Method for the treatment of genital warts in men]. *Medytsynske aspekty zdorovya muzhchyny – Medical Aspects of Men's Health*, 1 (16), 26-30 [in Ukrainian].
4. Stepanenko, R.L. (2010). Diagnosis and complex therapy of genital papillomavirus infection taking into account the persistence of pathogens, features of pathogenesis, clinical manifestations and course of the disease. *Extended abstract of Candidate's thesis*. (Skin and venereal diseases). O. Bohomolets National Medical University, Kyiv [in Ukrainian].
5. Chernikova, L.I. (2016). Papilomavirusna infektsiia v praktysi dermatoveneroloha. Ohliad literatury [Human papillomavi-

- rus infection in the practice of dermatovenerology. Systematic review]. *Proceedings of the Conference (with international participation) dedicated to the 185th anniversary of Professor O.Yu. Bruyev "Current issues of dermatology, venereology and HIV/AIDS infection*. Kharkiv, June 18-19 (pp. 123-133). Kharkiv: Vodnyi spektr [in Ukrainian].
6. Aşkın Ö. (2017). Anogenital HPV, fundamentals of sexually transmitted infections. Retrieved from: DOI: 10.5772/intechopen.70017.
7. Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C., & Murakami, I. (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol.*, 25, 2-23. DOI: 10.1002/rmv.1822.
8. Husseinzadeh, N. Basic therapeutic principles and the strategy in the management of the external anogenital warts (condylomas): A review. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*, 2, 1, 1-9. DOI: <https://doi.org/10.4021/jcgo86e>
9. Nunes, E.M, Talpe-Nunes, V., & Sichero, L. (2018). Epidemiology and biology of cutaneous human papillomavirus. *Clinics (Sao Paulo)*. 73 (1). DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e489s>
10. Van Dyne E.A., Henley, S.J., Saraiya, M., Thomas, C.C., Markowitz, L.E., & Benard, V.B. (2018). Trends in human papillomavirus-associated cancers – United States, 1999-2015. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 67 (33), 918-924. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6733a2>.

Отримано 20.09.2021

Електронна адреса для листування: artemsljepichko@gmail.com

A. M. SLEPICHKO¹, I. M. DEYKALO²

Luhansk State Medical University¹

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University²

POLYMORPHISM OF EXOPHYTIC FORMS OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH GENITAL WARTS OF THE ANOGENITAL AREA

The aim of the work: to determine the pathomorphological features and clinical forms of papillomavirus infection in patients with genital warts of the anogenital area.

Materials and Methods. 105 patients with genital warts of the anogenital area were examined and provided with surgical care: 63 (60 %) women and 42 (40 %) men. Condyloma excision was performed by electrocoagulation using the BOWA device (Germany) with mandatory histological verification of the removed tissues. For the first time 67 (63.81 %) patients consulted a doctor. Among 38 (36.19 %) patients with relapses, 26 (68.42 %) had previously undergone destructive therapy, 12 (31.58 %) – antiviral and destructive.

Research and Discussion. Among the examined patients, single warts were diagnosed in 36 (34.29 %), multiple – 66 (62.86 %), Bushke-Levenstein warts – 3 (2.86 %). In 77 (73.33 %) patients there was a combination of acute condyloma of the anogenital area with other vegetative forms of human papilloma virus, which were located in the anogenital and other parts of the body, indicating infection with several types of human papilloma virus. The level of association of human papilloma virus, bacterial and fungal contamination was 62 (59.05 %) cases and contributed to the implementation of an alternative inflammatory process, which increases the likelihood of complications during the postoperative period. Histological examination revealed coilocytes – large light (almost white) balloon-like cells that are reservoirs of human papilloma virus, hyperkeratosis, dyskaryosis and hyperchromatosis of the nuclei.

Key words: human papillomavirus; genital warts; coilocytes.