

УДК 618.146-02:616-006.52-022.7
DOI 10.11603/24116-4944.2018.2.9131

© О. Н. Надашкевич, І. О. Макагонов, А. Р. Вергун, О. М. Вергун

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДЕЯКІ АСПЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ З ЕКТОПІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ, АСОЦІЙОВАНОЮ З ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Мета дослідження – на основі аналізу даних літературних джерел та матеріалів власних спостережень порівняти ефективність і безпечність застосування препаратів «Тилорон» та «Інозин пранобекс» у комплексному лікуванні й профілактиці рецидивів у жінок репродуктивного віку з ектопією шийки матки на фоні папіломавірусної інфекції високого онкогенного ризику (типи 16, 18, 31, 33), а також вивчити імунні та гормональні зміни при зазначеній патології.

Матеріали та методи. Протягом п'яти років (2012–2017) загальноприйнятими та спеціальними методами діагностики до і після комплексного лікування було обстежено 87 пацієнток віком від 18 до 35 років з ектопією циліндричного епітелію шийки матки, асоційованою з папіломавірусною інфекцією високого онкогенного ризику. Дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції виконували з використанням тест-систем для ампліфікації гомологічних фрагментів ДНК вірусу папіломи людини високого онкогенного ризику (типи 16, 18, 31, 33). Розширену кольпоскопію здійснювали кольпоскопом МК-200. Проводили цитологічне та імунологічне дослідження, вивчали концентрацію у крові гонадотропних і стероїдних гормонів. Для оцінки біоценозу піхви використовували селективні диференційно-діагностичні поживні середовища шляхом визначення видового та кількісного складу мікроорганізмів піхвового вмісту за загальноприйнятими методиками.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік жінок становив $(26,5 \pm 2,7)$ року, середня тривалість захворювання складала $(3,8 \pm 2,1)$ року, вірогідно вони не різнилися між сформованими клінічними групами. Під час розширеної кольпоскопії після закінчення лікування у 20 (68,97 %) пацієнток I (основної) групи, 19 (65,52 %) – II (основної) групи та 17 (58,62 %) – III (контрольної) групи стверджено регресування ектопії шийки матки. Лабораторні дані після лікування продемонстрували нормалізацію рівня естрадіолу та прогестерону в 29 (100 %) пацієнток I (основної) групи. У II (основній) групі спостерігали нормалізацію рівня гонадотропних гормонів у всіх 29 (100 %) хворих; нормальні показники естрадіолу зафіксовано у 9 (31,03 %) пацієнток, а прогестерону – в 7 (24,14 %). Після проведеної імунотерапії вдалося досягнути елімінації вірусу папіломи людини у 24 (82,76 %) хворих I (основної) та 23 (79,31 %) жінок II (основної) групи.

Висновок. Одержані результати дослідження (у 82,76 % пацієнток I і 79,31 % хворих II клінічних груп відбулась елімінація вірусу папіломи людини, підтверджена тестами полімеразної ланцюгової реакції, спостерігалися добра переносимість та відсутність побічних ефектів) і дані літератури свідчать про високу клінічну ефективність препаратів, діючими речовинами яких є тилорон та інозин, у схемі комплексного лікування жінок фертильного віку з ектопією шийки матки, асоційованою з папіломавірусною інфекцією.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція; ектопія шийки матки; тилорон, інозин; комплексне лікування.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЭКТОПИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Цель исследования – на основании анализа данных литературных источников и материалов собственных наблюдений сравнить эффективность и безопасность применения препаратов «Тилорон» и «Инозин пранобекс» в комплексном лечении и профилактике рецидивов у женщин репродуктивного возраста с эктопией шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции высокого онкогенного риска (типы 16, 18, 31, 33), а также изучить иммунные и гормональные изменения при указанной патологии.

Материалы и методы. На протяжении пяти лет (2012–2017) общепринятыми и специальными методами диагностики до и после комплексного лечения были обследованы 87 пациенток в возрасте от 18 до 35 лет с эктопией цилиндрического эпителия шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией высокого онкогенного риска. Исследование методом полимеразной цепной реакции выполняли с использованием тест-систем для амплификации гомологических фрагментов ДНК вируса папилломы человека высокого онкогенного риска (типы 16, 18, 31, 33). Расширенную кольпоскопию осуществляли кольпоскопом МК-200. Провели цитологическое и иммунологическое исследование, изучали концентрацию в крови гонадотропных и стероидных гормонов. Для оценки биоценоза влагалища использовали селективные дифференциально-диагностические питательные среды путем определения видового и количественного состава микроорганизмов влагалищного содержимого по общепринятым методикам.

Результаты исследования и их обсуждение. Средний возраст женщин составил $(26,5 \pm 2,7)$ года, средняя продолжительность заболевания составляла $(3,8 \pm 2,1)$ года, достоверно они не отличались между сформированными клиническими группами. Во время расширенной кольпоскопии после окончания лечения у 20 (68,97 %) пациенток I (основной) группы, 19 (65,52 %) – II (основной) группы и 17 (58,62 %) – III (контрольной) группы констатировано регрессирование эктопии шейки матки. Лабораторные данные после лечения продемонстрировали нормализацию уровня эстрадиола и прогестерона в 29 (100 %) пациенток I (основной) группы. Во второй (основной) группе наблюдали нормализацию уровня гонадотропных гормонов во всех 29 (100 %) больных; нормальные показатели эстрадиола зафиксированы в 9 (31,03 %) пациенток, а прогестерона – у 7 (24,14 %). После проведенной иммунотерапии удалось достичь элиминации вируса папилломы человека в 24 (82,76 %) больных I (основной) и 23 (79,31 %) женщин II (основной) группы.

Вывод. Полученные результаты исследования (в 82,76 % пациенток I и 79,31 % больных II клинических групп – элиминация вируса папилломы человека, подтвержденная тестами полимеразной цепной реакции, хорошая переносимость и

отсутствие побочных эффектов) и данные литературы свидетельствуют о высокой клинической эффективности препаратов, действующими веществами которых являются тилорон и инозин, в схеме комплексного лечения женщин фертильного возраста с эктопией шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция; эктопия шейки матки; тилорон; инозин; комплексное лечение.

SOME ASPECTS OF THE COMPLEX TREATMENT OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH CERVICAL ECTOPY ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS

The aim of the study – on the basis of the analysis of data from literary sources and materials of own observations, to compare the efficiency and safety of the use of Tiloron and Inosin Pranobex drugs in the complex treatment and prevention of relapse in women of reproductive age with ectopic cervix on the background of a papillomavirus infection of high-risk oncogenic (types 16, 18, 31, 33), as well as study immune and hormonal changes in the specified pathology.

Materials and Methods. During the five years (2012–2017) before and after the complex treatment, both 87 patients aged 18 to 35 years old were examined using both conventional and special diagnostic methods with an ectopic examination of the cervical epithelium of the cervix associated with high-risk papillomavirus infection oncogenic risk. Polymerase chain reaction studies were performed using test systems for the amplification of homologous DNA fragments of a human papillomavirus virus of high-oncogenic risk (types 16, 18, 31, 33). Extended colposcopy was performed by the colposcope MK – 200. A cytological and immunological study was conducted, blood concentrations of gonadotropic and steroid hormones were studied. To evaluate the biocenosis of the vagina, selective differential diagnostic nutrient media were used by determining the species and number of microorganisms of vaginal contents according to generally accepted methods.

Results and Discussion. The average age of women was (26.5±2.7) years, the average duration of the disease (3.8±2.1) years and probably did not differ between the established clinical groups. During the extended colposcopy, after the end of treatment, 20 (68.97 %) patients of the I (main), 19 (65.52 %) – II (main) and 17 (58.62 %) – of III (control) groups were noted, the absence of the ectopic of the neck uterus. Laboratory data after treatment demonstrated a normalization of estradiol and progesterone levels in 29 (100 %) patients in the I (main) group. In II (main) group normalization of gonadotropic hormones was observed in all 29 (100 %) patients; Normal parameters of estradiol were recorded in 9 (31.03 %) patients, and progesterone in 7 (24.14 %). After the performed immunotherapy, it was possible to achieve elimination of human papillomavirus in 24 (82.76 %) patients of the I (main) and 23 (79.31 %) of women of the II (main) group.

Conclusion. The results of the study were obtained (in 82.76 % of patients in group I and 79.31 % of the II clinical groups, the elimination of the human papillomavirus was confirmed by polymerase chain reaction tests, good tolerance and no side effects), and the literature data indicate a high clinical efficacy of active reagent drugs which are tiloron and inosin in the scheme of integrated treatment of women of fertile age with ectopic cervix associated with papillomavirus infection.

Key words: human papillomavirus; cervical ectopy; tilorone; inosin; complex treatment.

ВСТУП. Стан репродуктивного здоров'я жінок є найважливішою характеристикою розвитку населення, від якого залежить рівень не лише народжуваності, а й життєздатності та якості життя майбутніх поколінь [7]. Онкопревентивні аспекти, а також негативні наслідки для репродуктивного здоров'я жінки зумовлюють актуальність пошуку ефективних і безпечних засобів лікування. Частота патології шийки матки в жінок репродуктивного віку становить 10–15 %, при цьому понад 80 % належить фоновим і передпухлинним процесам [2]. Найбільш поширеним фоновим захворюванням шийки матки є ектопія – дистопія циліндричного епітелію каналу шийки матки на поверхню екзоцервіксу [6]. Частота ектопій циліндричного епітелію становить 38,8 %, а за наявності інших гінекологічних захворювань – зростає до 49,2 % [8]. Для успішного лікування патології шийки матки важливими є визначення етіологічних чинників та причин захворювання, вибір необхідного методу лікування з урахуванням стану репродуктивної системи жінки [16]. Упродовж останніх років у нашій країні спостерігається несприятлива епідеміологічна ситуація щодо інфекцій, які передаються статевим шляхом. На перше місце виходять інфекції вірусної етіології, що є наслідком глобального погіршення імунного статусу населення [13]. Генітальна папіломавірусна інфекція, пік захворюваності на яку припадає на репродуктивний період життя жінки, посідає особливе місце у клінічній практиці лікаря XXI століття. Це пов'язано з різноманітною локалізацією уражень генітального тракту, канцерогенним впливом

на репродуктивну систему та високою частотою виявлення зазначеної патології. За даними різних авторів, розповсюдженість вірусу папіломи людини (ВПЛ) серед населення віком 15–49 років складає від 5 до 20 % [4, 12]. Захворювання, які асоційовані з вірусом папіломи людини і персистують у шийці матки, можуть бути причиною порушення менструальної функції, анте- й інтранатального інфікування плода [1]. На сьогодні відомо понад 600 типів папіломавірусів, виявлених у людини. ВПЛ належить до родини Papovaviridae, до групи ДНК-вмісних вірусів з дволанцюговою ДНК. Реплікація ДНК ВПЛ відбувається тільки в клітинах базального шару, в клітинах інших шарів вірусні частинки лише персистують [15]. Найбільшу увагу привертають типи ВПЛ високого онкогенного ризику (16, 18, 31, 33), на частку яких припадає понад 50 % загального числа інфікування ВПЛ жінок із цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями та раком шийки матки [10–12]. Патогенетичною основою онкогенезу, індукованого ВПЛ, є інтеграція вірусної ДНК у хромосому інфікованих клітин з активним синтезом вірусних онкобілків Е6 та Е7, які порушують нормальний процес апоптозу і здатні пригнічувати диференціювання клітин [14, 15, 17]. Окрім того, одним із чинників малигізації клітин, які були інфіковані ВПЛ, є модифікація вірусом клітинного метаболізму з набуванням здатності перетворювати естрадіол у його агресивний метаболіт – 16 альфа-гідроксіестерон, що детермінує зростання рівня мутацій у клітинах і формує стійкий тривало існуючий комплекс з естрогеновими рецепторами [5, 10]. Внаслідок

інфікування й персистенції ВПЛ відбувається інтеграція геному вірусу в геном базальних клітин багатошарового плоского епітелію екзоцервіксу, що індукує мутації та підвищення онкогенної проліферативної активності [10]. Найбільш контамінаційно вразлива до дії вірусу ділянка трансформації циліндричного епітелію плоским. Тому наявність ектопії шийки матки на фоні папіломавірусного інфікування обтяжувальна щодо ймовірності розвитку раку шийки матки. Доведено, що ВПЛ є необхідним, але недостатнім фактором, до кофакторів канцерогенезу належать порушення клітинного та гуморального імунітету. Місцевий клітинний імунітет (кератиноцити, інтраепітеліальні лімфоцити) відіграє важливу роль у розвитку ВПЛ-інфекції. Значна частина антитіл до ВПЛ також продукується інтравагінально [12]. Слизові оболонки є механічним і функціональним бар'єром, в якому можна виділити гуморальні (лізоцим, імуноглобуліни, інтерлейкіни, інтерферони) та клітинні (Т- і В-лімфоцити, макрофаги, клітини Лангерганса) чинники, що відіграють роль імунного фільтра [9–11, 14–16]. У хворих з папіломавірусною інфекцією та патологією шийки матки, згідно з даними сучасних досліджень [9], знижується загальний та місцевий імунітет, це зумовлено недостатністю різних ланок імунної системи, що детермінує часті рецидиви [12]. Серед великого арсеналу препаратів для лікування папіломавірусної інфекції ми обрали тилорон та інозин пранобекс, які, поряд з імуномодуючою дією, мають і протівірусний ефект [2, 3, 9, 12]. Фармакологічна дія останнього детермінується наявністю інозину, який стимулює біохімічні процеси в макрофагах, збільшує продукцію інтерлейкінів, підсилює проліферацію Т-лімфоцитів, Т-хелперів, хемотаксис, синтез антитіл і фагоцитарну активність моноцитів, макрофагів і поліморфноядерних клітин; зв'язуючись із рибосомами інфікованої клітини, індукує зміни її стереохімічної будови, чим також пригнічує реплікацію вірусних нуклеїнових кислот. Препарат «Тилорон» – синтетична низькомолекулярна сполука, що стимулює утворення в організмі альфа-, бета- і гамма-інтерферонів Т-лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами, гепатоцитами, епітеліоцитами кишечника; індукція синтезу альфа- і бета-інтерферонів забезпечує захист здорових епітеліоцитів від інфікування та пригнічує розмноження збудників усередині вже інфікованих клітин. Індукуючи синтез гамма-інтерферонів, препарат підвищує антитілоутворення та активує фагоцитарну здатність макрофагів [3–5]. Таким чином, механізм протівірусної дії обох препаратів детермінується інгібуванням трансляції вірусоспецифічних структур в інфікованих клітинах.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – на основі аналізу даних літературних джерел та матеріалів власних спостережень порівняти ефективність і безпечність застосування препаратів «Тилорон» та «Інозин пранобекс» у комплексному лікуванні й профілактиці рецидивів у жінок репродуктивного віку з ектопією шийки матки на фоні папіломавірусної інфекції високого онкогенного ризику (типи 16, 18, 31, 33), а також вивчити імунні та гормональні зміни при значеній патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для реалізації поставленої мети на базі кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького було обстежено до та після комплексного лікування 87 пацієнток віком від 18 до 35 років з вияв-

леною ектопією циліндричного епітелію шийки матки, поєднаною з папіломавірусною інфекцією високого онкогенного ризику (типи 16, 18, 31, 33). У дослідження не включали вагітних, лактуючих жінок і хворих, які мали протипоказання до приймання лікарських препаратів «Тилорон» та «Інозин пранобекс», а також пацієнток, в яких симультанно виявили збудники трихомоніазу, гонореї, сифілісу та інших інфекцій (хламідіоз, уреїт, мікоплазмоз), що передаються статевим шляхом. Комплексне обстеження включало загальноклінічні та гінекологічне, трансабдомінальне і трансвагінальне ультразвукове сканування органів малого таза на апараті «Logiq E» (США) з конвексним датчиком із робочою частотою 3,5 МГц та інтравагінальним датчиком із частотою 7,5 МГц. Додатково проводили кольорове доплерівське картування. Дослідження методом РСК – полімеразної ланцюгової реакції виконували тест-системами для ампліфікації гомологічних фрагментів ДНК ВПЛ високого онкогенного ризику (типи 16, 18, 31, 33). Розширену кольпоскопію здійснювали кольпоскопом МК-200 (Україна). З метою оцінки біоценозу піхви для визначення видового та кількісного складу мікроорганізмів піхвового вмісту використовували селективні диференційно-діагностичні поживні середовища за загальноприйнятими методиками. До основних клітинних маркерів папіломавірусної інфекції, за шкалою R. Reid [1, 3, 5], належать койлоцити, дво- і багатоядерні клітини, дискератоцити. Також проводили мікроскопію вагінальних мазків. Для визначення чинників, що можуть провокувати розвиток ектопії шийки матки та зумовлюють її рецидив, здійснено аналіз ендокринної патології (дисгормональну природу ектопії шийки матки довів у 1947 р. М. Ф. Глазунов), менструальної, генеративної та сексуальної функцій. Оцінюючи стан ендокринної системи, вивчали концентрацію у крові гонадотропних (лютеїнізуючого і фолікулоstimулювального) та стероїдних (естрадіолу, прогестерону) гормонів. Імунологічне дослідження крові включало визначення загальної кількості Т- і В-клітин, а також субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD5, CD4, CD8, CD16). Для оцінки ступеня ушкодження екзоцервіксу використовували класифікацію Номенклатурного комітету Міжнародної федерації з кольпоскопії та цервікальної патології (IFCPC-2011, Ріо-де-Жанейро, Бразилія). Особливістю фізіологічної ектопії вважали чіткі межі між плоским і циліндричним епітелієм. Оцінка безпечності препаратів включала реєстрацію та аналіз побічних ефектів. Пацієнтка обстежено відповідно до положень Гельсінської декларації 1975 р., переглянутої та доповненої у 2002 р., директив Національного комітету з етики наукових досліджень. Від усіх учасниць одержано інформаційну згоду та вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнток. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою параметричних критеріїв Стьюдента. При визначенні ступеня ймовірності припускали точність 95,00 %. Кількісні результати у вибірках порівнювали за допомогою двовибіркового t-тесту Стьюдента, визначали M – середнє арифметичне; m – стандартну похибку середнього арифметичного; t – критерій Стьюдента; P – показник достовірності різниці між середніми величинами (відмінність між величинами вважали достовірною при значенні $P \leq 0,05$). Для вивчення ефективності кожної методики комплексного лікування використано ліцензійне програмне забезпечення Windows із застосу-

ванням комп'ютерних програмних ресурсів «Libre Office», програми «LibreOffice Calc» та пакетів математичної обробки «Derive» і «Statistica».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Середній вік жінок становив (26,5±2,7) року, середня тривалість захворювання складала (3,8±2,1) року, вірогідно вони не різнилися між сформованими клінічними досліджуваними групами. Головними причинами звертання пацієнток були скарги: 81 (93,10 %) жінки – на рясні виділення зі статевих шляхів білого чи сірого кольору, в 42 (48,28 %) хворих – на свербіж, печіння в ділянці зовнішніх статевих органів та промежини, у 3 (3,45 %) пацієнток – на диспареунію. У 6 (6,89 %) жінок скарг не було. Вони звернулися з метою проведення прегравідарної підготовки або профілактичного огляду.

При оцінюванні репродуктивного анамнезу та клінічної картини групи були паритетними. Середній вік початку менархе: в I (основній) групі – (14,5±0,4) року; в II (основній) групі – (13,8±0,5) року; в III (контрольній) групі – (14,1±0,2) року (анамнестичний аналіз менструальної функції). Порушення менструальної функції (за типом ановуляції, неповноцінної лютеїнової фази, гіперполіменореї) були в анамнезі у 9 (10,34 %) жінок, які брали участь у дослідженні. Усі 87 (100 %) пацієнток вели регулярне статеве життя, з них 7 (8,04 %) використовували понад 5 років комбіновані оральні контрацептиви, а 11 (12,64 %) мали більше трьох статевих партнерів. У 49 (56,32 %) жінок в анамнезі були пологи, з них 10 (20,41 %) зазначили, що пологи ускладнилися травмою шийки матки, а 19 (21,84 %) пацієнток вказували в анамнезі на мимовільні викидні, артифіційні та медикаментозні аборти. На запальні захворювання репродуктивної системи в анамнезі вказувала 41 (47,13 %) хвора. Під час первинного огляду в дзеркалах у 87 (100 %) жінок було виявлено ендocerвіцит, у 15 (17,24 %) – вульвовагініт, у зв'язку з чим встановлено клінічні діагнози, які, за МКХ-10, відповідали «Запальна хвороба шийки матки» (N72) й «Інші запалення піхви та вульви» (N76). Пацієнток із рецидивною ектопією шийки матки рівномірно розподілили між сформованими групами спостереження.

Набута ектопія шийки матки, що ускладнена ВПЛ, була представлена циліндричним епітелієм у різних поєднаннях із зоною трансформації у вигляді гроноподібних скупчень округлих або довгастих сосочків яскраво-червоного кольору, які різнилися за площею поширення на піхвовій частині шийки матки, гіперемією та значним набряком слизової оболонки шийки матки. За показаннями виконано біопсію та гістологічне дослідження. При цитологічному дослідженні у 39 (44,83 %) жінок знайдено койлоцити – клітини з вираженою перинуклеарною зоною просвітлення, яка відокремлює дискаріозне ядро від потовщеної цитоплазми. Поряд з умовно-патогенною мікрофлорою в діагностичному титрі виявляли патогенні види стафіло-, стрептококів, кишкової палички та коринебактерії. Дефіцит лактобацил супроводжувався підвищенням колонізації піхви грибами роду *Candida albicans*, що є індикатором пригнічення місцевого імунітету [14–17]. Лабораторно у всіх пацієнток, яких було включено в дослідження, констатовано різні типи ВПЛ та асоціації збудників (табл. 1). Виявлено такі зміни показників клітинного та гуморального імунітету: у всіх жінок з папіломавірусною інфекцією спостерігали зниження загальної кількості

T-клітин та їх субпопуляцій – CD5-позитивних менше 850–900 в 1 мкл та CD4-позитивних (T-хелперів/індукторів) менше 550–600 в 1 мкл. Кількість CD8-позитивних клітин (T-супресорів/цитотоксичних клітин) була на нижній межі норми, окрім того, відмічали дефіцит B-лімфоцитів. Кількість натуральних кілерів (CD16) була в межах норми.

Таблиця 1. Розподіл типів вірусу папіломи людини в обстежених пацієнток з ектопією шийки матки

Тип ВПЛ	Кількість жінок	%
16	9	10,34
18	11	12,64
31	10	11,49
33	5	5,75
Асоціація 16+18	16	18,39
Асоціація 16+31	17	19,54
Асоціація 31+33	19	21,84
Усього	87	100,00

Лікування здійснювали в декілька етапів. На першому етапі, відповідно до наказів МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 та від 15.07.2011 р. № 417, проводили корекцію стану мікробіоти піхви. Залежно від методики лікування пацієнтки були рандомізовані на три клінічні групи. До I (основної) групи входили 29 пацієнток, у схему комплексного лікування яких включали ізопринозин (інозин пранобекс) по 2 таблетки (1 таблетка містить 500 мг препарату) 3 рази на день протягом 10 днів [9], до II (основної) – 29 хворих, яким, окрім санації піхви, призначали лавомакс (тилорон) по 1 таблетці (125 мг) щодня в перші 2 дні лікування, а потім по 1 таблетці через 48 год, курсова доза – 2,5 г, стан мікробіоти піхви 29 жінок III (контрольної) групи відновлювали без імунотерапії [11]. Жінкам на період лікування рекомендували утримуватися від статевих контактів або використовувати бар'єрні засоби контрацепції (презервативи). Одомоментно обстежували статевих партнерів та проводили протівірусну терапію. Після закінчення лікування як лікар, так і пацієнтки відзначали позитивну тенденцію до покращення суб'єктивного та об'єктивного стану [6–8, 11, 16]. Зникли скарги на рясні виділення, свербіж, печіння в статевих органах та промежині у 26 (89,66 %) жінок I (основної) групи, 24 (82,76 %) – II (основної) групи та 22 (75,86 %) – III (контрольної) групи. У всіх трьох пацієнток зникли скарги на диспареунію. У результаті лікування бактеріоскопічно у 87 (100 %) хворих усіх клінічних груп спостерігали I–II ступені чистоти піхви (P<0,05). Цитологічно зменшилася кількість койлоцитів: до 12 (41,38 %) – у жінок I (основної) та до 11 (37,93 %) – II (основної) груп. Імунотерапія, проведена в I (основній) групі, сприяла зростанню до нормальних показників загальної кількості T-лімфоцитів та популяції CD4, CD8, а також помічено тенденцію до збільшення кількості B-клітин [3, 5, 10, 12–14]. У II (основній) групі спостерігали позитивну динаміку тих самих показників [1–3], але зміни були менш вираженими. У жінок III (контрольної) групи імунний статус не змінився. До лікування констатували підвищення екскреції лютеїнізуючого гормону в 2 (6,89 %) пацієнток I (основної), 1 (3,45 %) – II (основної) та 1 (3,45 %) – III (контрольної) груп. Високі показники фолікулостимулювального гормону мали місце

в 5 (17,24 %) хворих I (основної), 2 (6,89 %) – II (основної) та 7 (24,14 %) – III (контрольної) груп. Виявили зростання рівня естрадіолу в 17 (58,62 %) жінок I (основної), 11 (37,93 %) – II (основної) та 15 (51,72 %) – III (контрольної) груп. У 9 (31,03 %) пацієнок I (основної), 10 (34,48 %) – II (основної) та 12 (41,38 %) – III (контрольної) груп спостерігали зниження рівня прогестерону. Лабораторні дані після лікування продемонстрували нормалізацію рівня лютеїнізуючого і фолікулостимулювального гормонів, естрадіолу та прогестерону [1, 2, 4, 16, 17] у 29 (100 %) пацієнок I (основної) групи. У II (основній) групі спостерігали нормалізацію гонадотропних гормонів у всіх 29 (100 %) хворих; нормальні показники естрадіолу зафіксовано в 9 (31,03 %) пацієнок, а прогестерону – в 7 (24,14 %). У жінок III (контрольної) групи змін гормонального статусу не було виявлено. Після проведеної імунотерапії вдалося досягнути елімінації ВПЛ у 24 (82,76 %) хворих I (основної) та 23 (79,31 %) жінок II (основної) груп. Протягом перших днів використання тилорону 2 (6,89 %) пацієнтки скаржилися на появу в'ялості, а 1 (3,45 %) хвора при прийманні інозину відзначала свербіння шкіри, що не стало причиною відміни препаратів. Під час розширеної кольпоскопії в динаміці після закінчення лікування у 20 (68,97 %) пацієнок I (основної), 19 (65,52 %) – II (основної) та 17 (58,62 %) – III (контрольної) груп констатовано регресування ектопії шийки матки. На другому етапі після корекції стану мікробіоти піхви під час контрольного обстеження в 9 (31,03 %) жінок I (основної), 10 (34,48 %) – II (основної) та 12 (41,38 %) – III (контрольної) груп було виявлено ознаки аномальної кольпоскопічної картини епітелію після обробки розчином оцтової кислоти. Цим пацієнткам на 6–7 день менструального циклу (фаза проліферації) було проведено лазерну вапоризацію патологічно змінених ділянок шийки матки портативним напівопрвідниковим універсальним коагулятором «Ліка-хірург» з терапевтичною вихідною потужністю 18 Вт, інфрачервоним діапазоном та довжиною хвилі 940 нм. З метою покращення епітелізації шийки матки застосовували препарати, які стимулюють репаративні процеси

ектоцервіксу. В жінок репродуктивного віку з ектопією шийки матки на фоні папіломавірусної інфекції високого онкогенного ризику (типи 16, 18, 31, 33) без використання імунокоригувальної терапії процеси епітелізації шийки матки проходили повільніше, ніж у хворих, які отримували тилорон та інозин пранобекс у складі комплексного лікування. Віддалені результати лікування (один рік) свідчать про відсутність аномальної кольпоскопічної картини у I (основній) та II (основній) групах порівняно з 1 (3,45 %) випадком рецидиву в III (контрольній) групі.

ВИСНОВКИ. 1. Дані літератури та одержані результати нашого дослідження (у 82,76 % пацієнок I і 79,31 % хворих II клінічних груп відбулась елімінація проявів персистенції вірусу папіломи людини, підтверджена тестами полімеразної ланцюгової реакції, спостерігалися добра переносимість та відсутність побічних ефектів) свідчать про високу клінічну ефективність препаратів, діючою речовиною яких є тилорон та інозин пранобекс, у схемі комплексного лікування жінок фертильного віку з ектопією шийки матки, асоційованою з папіломавірусною інфекцією.

2. Не спостерігалось прямої кореляції між кольпоскопічними та цитологічними ознаками інфікування, що можна пояснити різною його тривалістю і станом реактивності організму жінки.

3. Інфікування вірусом папіломи людини онкотипами високого ризику (типи 16, 18, 31, 33) не мало специфічних патогномонічних клінічних ознак.

4. У пацієнок фертильного віку з ектопією шийки матки, асоційованою з папіломавірусною інфекцією, відзначали дисфункцію та дисинхронізацію гонадотропних і статевих гормонів, що посилює імунні порушення і впливає на протівірусну резистентність.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. З'ясувати ефективність інших лікарських засобів і схем комплексного лікування порівняно зі стандартною терапією і віддалені результати комплексного лікування ектопії шийки матки, асоційованої з папіломавірусною інфекцією, в жінок фертильного віку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биткина О. А. Заболевания, вызываемые вирусом папилломы человека / О. А. Биткина, Р. Д. Овсянникова. – М. : Мед. книга, 2004. – 40 с.
2. Генферон в комплексном лечении фоновых процессов шейки матки у пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий / И. Б. Вовк, В. К. Кондратюк, В. И. Юнгер, А. А. Калюта // Здоровье женщины. – 2009. – № 8 (44). – С. 40–45.
3. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки / А. Г. Кедрова, Ю. И. Подиетов, В. В. Кузнецов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 6. – С. 27–30.
4. Кулаков В. И. Профилактика рака шейки матки : руководство для врачей / В. И. Кулаков, Й. Паавонен, В. Н. Прилепская. – М., 2008. – 55 с.
5. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев. – М. : Компания «Димитрейд График Групп», 2004. – 180 с.
6. Минкина Г. Н. Заболевания шейки матки / Г. Н. Минкина, П. С. Русакевич. – Минск, 2000. – С. 260.
7. О необходимости компьютерной базы данных для определения состояния репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста / В. В. Подольский, З. А. Шкиряк-Нижник, Н. Г. Горovenko [и др.] // Здоровье женщины. – 2003. – № 2 (14). – С. 76–81.
8. Прилепская В. Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции / В. Н. Прилепская. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 385 с.
9. Шварц Т. Я. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике / Т. Я. Шварц, В. П. Прилепская, О. А. Мынбаев. – М., 2011. – 83 с.
10. Dovlethanova E. R. A differentiated approach to the treatment of genital disease in women associated with HPV infection / E. R. Dovlethanova, V. N. Prilepskaya // Obstetrics and Gynecology. – 2015. – No. 10. – P. 118–124.
11. Bacterial vaginosis is associated with urerine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis /

E. Gillet, J. F. Meys, H. Verstraelen [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2011. – Vol. 11. – P. 10–11.

12. Hryanin A. A. Inductors interferon in the treatment of genital herpes in women / A. A. Hryanin, O. V. Reshetnikov // *Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – No. 7. – P. 88–89.

13. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests cervical / M. H. Mayrand, E. Duarte-Franco, I. Rodrigues [et al.] // 2007. – Mode access : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa071430>.

14. HPV-associated cervical disease – new in diagnostics /

V. N. Prilepskaya, N. M. Nazarova, G. M. Mzarelua [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – No. 8. – P. 20–26.

15. Roman A. The papillomavirus E7 proteins / A. Roman, K. Munger // *Virology*. – 2013. – Vol. 445 (1–2). – P. 138–168.

16. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery / L. Sadler, A. Saftlas, W. Wang [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 2100–2106.

17. Wang X. Micro RNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections. / X. Wang, H-K.Wang, Y. Li Proc // *Natl. Acad. Sci. USA*. – 2014. – No. 111 (11). – P. 4262–4267.

REFERENCES

1. Bitkina, O.A., & Ovsyannikova, R.D. (2004). *Zabolevaniya, vyzyvayemye virusom papillomy cheloveka [Diseases caused by human papillomavirus]*. Moscow: Med. kniga [in Russian].

2. Vovk, I.B., Kondratyuk, V.K., Yunger, V.I., & Kalyuta, A.A. (2009). Genferon v kompleksnom lechenii fonovykh protsessov sheyki matki u patsiyentok s vospalitelnyimi zabolevaniyami genitaliy [Genferon in complex treatment of background processes of the cervix in patients with inflammatory diseases of the genitals]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 8 (44), 40-45 [in Russian].

3. Kedrova, A.G., Podiyetov, Yu.I., Kuznetsov, V.V., & Bryuzhin, V.V. (2006). Rol protivovirusnoy terapii v kompleksnom lechenii bolnykh epiteliialnyimi displaziyami i preinvasivnym rakom sheyki matki [The role of antiviral therapy in the complex treatment of patients with epithelial dysplasia and preinvasive cervical cancer]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 6, 27-30 [in Russian].

4. Kulakov, V.I., Paavonen, Y., & Prilepskaya, V.N. (2008). *Profilaktika raka sheyki matki: Rukovodstvo dlya vrachev [Prevention of cervical cancer: A guide for doctors]*. Moscow [in Russian].

5. Kiselev, V.I. (2004). *Virusy papillomy cheloveka v razvitiі raka sheyki matki [Human papillomaviruses in the development of cervical cancer]*. Moscow: Kompaniya "Dimitreyd Grafik Grupp" [in Russian].

6. Minkina, G.N., & Rusakevich, P.S. (2000). *Zabolevaniya sheyki matki [Diseases of the cervix]*. Minsk [in Russian].

7. Podolskiy, V.V., Shkiyakov, N.Z., & Gorovenko, N.G. (2003). O neobkhodimosti kompyuternoy bazy dannykh dlya opredeleniya sostoyaniya reproduktivnogo zdorovya zhenshchin fertilnogo vozrasta [On the need for a computer database for determining the status of reproductive health in fertile-age women]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 2 (14), 76-81 [in Russian].

8. Prilepskaya, V.N. (2008). *Patologiya sheyki matki i genitalnyye infektsii [Pathology of the cervix and genital infections]*. Moscow: MED press-inform [in Russian].

9. Shvarts, T.Ya., Prilepskaya, V.P., & Mynbayev, O.A. (2011). *Izoprinozin v lechenii papillomavirusnoy infektsii v ginekologicheskoy praktike [Isoprinosine in the treatment of papillomavirus infection in gynecological practice]*. Moscow [in Russian].

10. Dovlethanova, E.R., & Prilepskaya, V.N. (2015). A differentiated approach to the treatment of genital disease in women associated with HPV infection. *Obstetrics and Gynecology*, 10, 118-124.

11. Gillet, E., Meys, J.F., Verstraelen, H., Bosire, C., De Sutter, P., Temmerman, M., & Broeck, D.V. (2011). Bacterial vaginosis is associated with urerine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 11, 10-11.

12. Hryanin, A.A., & Reshetnikov, O.V. (2015). Inductors interferon in the treatment of genital herpes in women. *Obstetrics and Gynecology*, 7, 88-89.

13. Mayrand, M.H., Duarte-Franco, E., Rodrigues, I., Walter, S.D., Hanley, J., & Ferenczy, A. (2007). Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests cervical. Retrieved from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa071430>.

14. Prilepskaya, V.N., Nazarova, N.M., Mzarelua, G.M., Fazullin, L.Z., & Trofimova, D.Yu. (2015). HPV-associated cervical disease – new in diagnostics. *Obstetrics and Gynecology*, 8, 20-26.

15. Roman, A., & Munger, K. (2013). The papillomavirus E7 proteins. *Virology*, 445 (1-2), 138-168.

16. Sadler, L., Saftlas, A., Wang, W., Exeter, M., Whittaker, J., & McCowan, L. (2004). Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA*, 291, 2100-2106.

17. Wang, X., Wang, H-K., & Proc, Y.Li. (2014). Micro RNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections. *Natl. Acad. Sci. USA*, 111 (11), 4262-4267.

Отримано 18.06.18