

DOI 10.26886/2414-634X.2(38)2020.6

UDC. 618.146-002

**COMPLEX (INTEGRATED) TREATMENT OF CHRONIC CERVICITIS
ASSOCIATED WITH PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN
REPRODUCTIVE AGE PATIENTS**

A. Vergun, MD, PhD of Medical Sciences

<https://orcid.org/0000-0002-7521-3241>

plagi@mail@meta.ua

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine, Lviv

I. Makahonov, PhD of Medical Sciences

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine, Lviv

O. Kuzmenko-Chornovil

Head of the women's consultation (gynecological department), Municipal non-profit enterprise "4th city hospital", Ukraine, Lviv

V. Kityk

Doctor, Ultrasonographer

Municipal non-profit enterprise "4th city hospital", Ukraine, Lviv

S. Sereda

Head physician, chief of the medical center, Municipal non-commercial enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Medical and Physical Dispensary Center", Ukraine, Lviv

O. Vergun, PhD of Medical Sciences

<https://orcid.org/0000-0002-0239-5638>

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine, Lviv

I. Dats, PhD of Medical Sciences

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine, Lviv

Ya. Chulovskyi

Head physician, chief of the medical center, Municipal non-profit enterprise "4th city hospital", Ukraine, Lviv

B. Parashchuk, PhD of Medical Sciences

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine, Lviv

V. Kozub

Head of 2 therapeutic department, Municipal non-profit enterprise "Emergency Clinical Hospital", Ukraine, Lviv

O. Moshchynska

Head of Palliative Care Department, Municipal non-profit enterprise "4th city hospital", Ukraine, Lviv

L. Komar

Ordinator of 2 therapeutic department, Municipal non-profit enterprise "Emergency Clinical Hospital", Ukraine, Lviv

K. Semashko

Ordinator of 2 therapeutic department, Municipal non-profit enterprise "Emergency Clinical Hospital", Ukraine, Lviv

B. Chulovskyi

Ordinator of Palliative Care Department, Municipal non-profit enterprise "4th city hospital", Ukraine, Lviv

M. Zaremba

Ordinator of 2 therapeutic department, Municipal non-profit enterprise "Emergency Clinical Hospital", Ukraine, Lviv

L. Romanchak

Ordinator of 2 therapeutic department, Municipal non-profit enterprise "Emergency Clinical Hospital", Ukraine, Lviv

The article substantiates of the clinical relevance problem of HPV-associated chronic cervicitis in reproductive age women. The study used modern diagnostic methods for this disease. The article based an analysis of the literature and our own observations, we studied some methods of treatment of HPV-associated cervicitis and made a clinical comparison of the use of suppositories and proteflazide alcohol solution, combined therapy of inozine pranobex with simultaneous local ectocervix destruction (laser vaporization) as part of complex treatment and relapse prevention of this pathology in reproductive age women. The effectiveness of therapy of 80 reproductive age patients with verified chronic cervicitis against the background of high oncogenic risk papillomavirus infection and the results of complex treatment were analyzed.

Key words: Human papillomavirus infection, cervicitis, diagnosis, antiviral therapy, complex treatment.

доктор медицинских наук Вергун А. Р., Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина, Львов; кандидат медицинских наук Макагонов И. А., Львовский ациональный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина, Львов; заведующая женской консультацией Кузьменко-Чорновил А. В., Коммунальное некоммерческое предприятие «4 городская

больница», Украина, Львов; врач-ультрасонографист Китык В. В., Коммунальное некоммерческое предприятие «4 городская больница», Украина, Львов; главный врач Серета С. В., «Львовский обласной врачебно-физкультурный диспансер», Украина, Львов; кандидат медицинских наук Вергун О. М., Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина, Львов; кандидат медицинских наук Дац И. В., Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина, Львов; главный врач Чуловский Я. Б., Коммунальное некоммерческое предприятие «4 городская больница», Украина, Львов; кандидат медицинских наук Паращук Б. М., Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина, Львов; заведующая 2 терапевтическим отделением Козуб В. И., Коммунальное некоммерческое предприятие «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Украина, Львов; заведующая отделением палиативной помощи Мощинская О. М., Коммунальное некоммерческое предприятие «4 городская больница», Украина, Львов; ординатор 2 терапевтического отделения Комар Л. В., Коммунальное некоммерческое предприятие «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Украина, Львов; ординатор 2 терапевтического отделения Семашко Е. И., Коммунальное некоммерческое предприятие «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Украина, Львов; ординатор отделения палиативной помощи Чуловский Б. Я., Коммунальное некоммерческое предприятие «4 городская больница», Украина, Львов; ординатор 2 терапевтического отделения Заремба М. А., Коммунальное некоммерческое предприятие «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Украина, Львов; ординатор 2 терапевтического отделения Романчак Л. Л., Коммунальное некоммерческое предприятие «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Украина, Львов / Комплексное лечение хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией у пациенток репродуктивного возраста

В статье обоснована актуальность проблемы ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита у женщин репродуктивного возраста. В исследовании использованы современные методы диагностики данного заболевания. На

основании анализа данных литературных источников и материалов собственных наблюдений изучено методы терапии ВПЧ-ассоциированных цервицитов и проведено клиническое сравнение применения суппозиториев и спиртового раствора протекфлазида, комбинированной терапии inozine pranobex с одновременной деструкцией на эктоцервиксе (лазерная вапоризация) в составе комплексного лечения и профилактики рецидивов данной патологии у женщин репродуктивного возраста. Проанализирована эффективность терапии и результаты комплексного лечения 80 пациенток репродуктивного возраста с верифицированным хроническим цервицитом на фоне папилломавирусной инфекции высокого онкогенного риска.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, инфекция, цервицит, диагностика, противовирусная терапия, комплексное лечение.

Постановка проблемы. Генитальная папилломавирусная инфекция является одной из самых распространенных инфекций, передающихся преимущественно половым путем [1, 3, 13, 15, 17, 23] на которых сфокусировано внимание значительной части отечественных и мировых ученых и практических врачей. Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к ДНК-содержащим вирусам семейства papovaviridae с двухцепочечной ДНК и имеет тропность к многослойному плоскому эпителию [6, 11, 12]. В научной литературе дискутируется вопрос: является ли наличие вируса папилломы человека латентным носителем инфекции, фоновым патологическим процессом или предиктором других заболеваний [6, 9, 14]. Согласно современным данным, ВПЧ является условным патогеном, подтверждением чего является выделение папилломавирусов у 10-30% женщин без манифестирующей гинекологической патологии [4, 6, 14, 22, 25]. При наличии неонкогенных типов вируса возможна спонтанная регрессия инфекции на протяжении 1-2 лет, а в случае высокоонкогенных – инфекция приобретает персистирующий характер [6, 9, 16, 17, 22, 24]. Наиболее канцерогенными штаммами ВПЧ считают 16-й и 18-й типы, которые определяют 71,5% случаев рака шейки матки в Европе [11-15]. Другие высококанцерогенные штаммы (в порядке выявления): 33, 45, 51, 52, 58, 59-й и 39-й типы [10, 13] среди инфекций вирусной

этиологии занимают значительное место в структуре патологии репродуктивной системы, пик заболеваемости которой (вследствие глобального ухудшения иммунного статуса населения) приходится на период становления репродуктивной функции и половой активности женщин [3, 4, 8, 11, 13, 15]. Частота инфицирования вирусом папилломы человека в возрастной группе 16-29 лет составляет 45-81%, но эти данные не охватывают субклинические и латентные формы инфекции [20, 23-25]. Доказано, что вирусная инфекция может оставаться латентной в течении нескольких лет, при этом, ее наличие повышает риск развития рака шейки матки в среднем в 300 раз [17-22]. 99,7% случаев плоскоклеточного рака шейки матки содержат ДНК вируса папилломы человека [10, 13, 16, 20]. Патогенетической основой онкогенеза, индуцированного вирусом папилломы человека, является интеграция вирусной ДНК в хромосомы инфицированных клеток с активным синтезом вирусных онкобелков E6 и E7, нарушающих нормальный процесс апоптоза и способных подавлять дифференцирование клеток [15-18]. Вследствии инфицирования и персистенции вируса папилломы человека происходит интеграция генома вируса в геном базальных клеток многослойного плоского эпителия экзоцервикса, что детерминирует повышение их пролиферативной активности и онкогенной мутации [1, 6-8, 18]. ВПЧ вызывает хроническое воспаление шейки матки (ВПЧ-ассоциированный цервицит) у 5-15% пациенток [13, 24]. Хронический воспалительный процесс вызывает развитие в многослойном плоском эпителии дистрофических изменений [6, 15-19], нарушение междуклеточных контактов, инфильтрацию стромы лейкоцитами и лимфоцитами, снижение барьерной функции покровного эпителия [8-12, 21, 22], в процессе метаплазии – нарушение дифференциации клеток. Среди экзогенных факторов хроническое воспаление также рассматривается как одна из причин, индуцирующих развитие рака шейки матки [11, 14, 16, 20, 23]. Несмотря на доказанность канцерогенного влияния на репродуктивную систему, значительную контагиозность и распространенность в популяции генитальной папилломавирусной инфекции, сегодня отсутствует стандартный подход к диагностике, не определена оптимальная, адекватная клинико-патогенетическим особенностям тактика ведения пациенток с различными формами ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, которая базируется на данных доказательной медицины.

Недостаточно применяются возможности цитологического скрининга, поскольку он остается «обследовани^{ем} по обращению». Неудачи лечения нередко детерминируются отсутствием системного действия на иммунную систему больной, что не дает возможности торможения экспрессии вируса. Изучение безопасных консервативных средств, которые максимально влияют на все звенья патогенеза, остается актуальным особенно у пациенток репродуктивного возраста. Комплексные схемы лечения пациенток с ВПЧ-ассоциированным хроническим цервицитом включали противовирусные препараты с иммуномодулирующими свойствами: одновременно местно и системно протекфлазид (суппозитории и спиртовой раствор) [1, 7, 18, 25] и изопринозин (inozine pranobex) [9, 19-23]. Протекфлазид обладает полифармакологическим действием: подавляет пролиферативные и деструктивные действия ВПЧ на клетки путем поражения ДНК- и РНК-полимеразы вирусов [1, 7, 25], обладает иммуотропным действием: индуцирует синтез эндогенных альфа – и гамма-интерферонов до физиологически активного уровня без развития рефрактерности, что позволяет использовать препарат длительное время; усиливает действие апоптозиндуцирующих факторов чем способствует элиминации пораженных вирусом клеток; нормализует факторы местного иммунитета, ускоряет процессы регенерации эпителия слизистой оболочки шейки матки [25]. Фармакологическое действие изопринозина детерминируется наличием inozine pranobex, который нормализует дефицит или дисфункцию клеточного иммунитета [15-20], индуцируя созревание и дифференциацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, моделирует цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, а также увеличивает количество поверхностных маркеров комплемента, усиливает синтез интерлейкинов, существенно увеличивает секрецию эндогенного гамма-интерферона и уменьшает выработку IL-4, усиливает действие нейтрофильных гранулоцитов, хемотаксис и фагоцитоз моноцитов и макрофагов; угнетает синтез вируса путем встраивания инозин-оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки, угнетения адениловой кислоты и вирусной РНК [12, 15-17, 21]. Безопасность препаратов оценивали на основании данных субъективного состояния пациенток, частоты и характера побочных реакций, лабораторного обследования [1, 7, 25].

Цель работы. На основании анализа данных литературных источников и материалов собственных наблюдений изучить методы

современной диагностики ВПЧ-ассоциированных цервицитов и сравнить клиническую эффективность и безопасность местного и системного применения препарата, действующим веществом которого являются флавоноиды гликозидов диких злаков *Herba Deschampsia caespitosa* L. и *Herba Calamagrostis epigeios* L. (суппозитории и спиртовой раствор протекфлазида) и комбинированной терапии inozine pranobex (изопринозин) с одновременной деструкцией на эктоцервиксе (лазерная вапоризация) в комплексном лечении и профилактике рецидивов данной патологии у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы исследования. За трехлетний период нами были обследованы и комплексно пролечены 80 пациенток, 19-40 лет с верифицированным хроническим цервицитом на фоне папилломавирусной инфекции высокого онкогенного риска (типы 16, 18, 31, 33, 45, 52). Критериями исключения были беременные женщины и больные, которые имели повышенную чувствительность к любым компонентам лекарственных средств протекфлазид (спиртовой раствор и суппозитории) и изопринозин (инозин пранобекс). В исследование не включали также пациенток с сопутствующими инфекциями, которые также передаются половым путем: хламидиоз [23], трихомониаз, гонорея, цитомегаловирусная инфекция, вирус герпеса I и II типов, микоплазмоз, уреаплазмоз [3-5, 11, 15]. Обследование пациенток проводили согласно действующих приказов МЗ Украины. Изучали анамнестические данные, проводили гинекологическое обследование, трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое сканирование органов малого таза с доплерографией на аппарате Esaote My Lab Class C (Italy), с использованием мультислотных датчиков: конвексного CA541, трансвагинального EC1123 и линейного LA523. Учитывали размеры, положение, эхоплотность и равномерность эхо-структуры, объем яичников и матки [2-5]. Трансвагинальное ультразвуковое сканирование позволило определить размеры шейки матки, диагностировать nabothian cysts шейки матки, в том числе глубоко расположенные; трансабдоминальное – сопутствующую гинекологическую патологию [2]. Кольпоскопию проводили с помощью аппарата "SCANERMK-200" (Украина), при простой – определяли характер выделений, потом проводили расширенную кольпоскопическую диагностику с 5% раствором уксусной кислоты (Acetic Acid Test) и раствором Люголя (проба Шиллера). Для

оценивания кольпоскопических признаков использовали классификацию, предложенную Номенклатурным комитетом Международной Федерации по кольпоскопии и цервикальной патологии (IFCPC), одобренную на 14 Всемирном конгрессе IFCPC (2011, Рио-де-Жанейро, Бразилия). Важнейшим критерием оценки кольпоскопической картины являлась четкая визуализация зоны трансформации (участки замещения цилиндрического эпителия плоским), как наиболее контаминационно уязвима для воздействия 95% случаев онкогенных типов ВПЧ [9-13]. Специфическим кольпоскопическим признаком считали неравномерное поглощение водного раствора Люголя беловатым после укуса участком эпителия (образование йодопозитивной мозаичности). Материал для цитологического исследования брали с поверхности шейки матки, зоны трансформации и канала шейки матки и использовали метод жидкостной цитологии (Liquid Based Cytology) [5, 8-12]. Цитологические изменения характеризовали по терминологической классификацией Бетесда (The Bethesda system – TBS, 1988 г., США), которая изменялась и дополнялась в 2001, 2006, 2014 годах [20, 22]. Критериями ВПЧ-поражения (по шкале R. Reid) [20, 21] считали наличие койлоцитарной атипии [5, 12, 13]. Койлоциты – клетки с выраженной перинуклеарной зоной просветления, которая отделяет дискариозное ядро от утолщенной цитоплазмы в морфологическом материале. Просветление вокруг ядра койлоцитов детерминируется частичным некрозом, изменениями цитоплазмы, цитопатогенным действием ВПЧ. Более 10 койлоцитов в поле зрения при увеличении $\times 400$ считали критерием распространенности койлоцитоза. Под контролем кольпоскопа по показаниям выполняли прицельную биопсию шейки матки, а также цервикальный кюретаж. Биопсию проводили в I фазе менструального цикла, чтобы исключить возможность воздействия на шейку матки при малых сроках беременности и для профилактики развития эндомериоза. Срезы фиксировали и окрашивали гематоксилин-эозином. При гистологическом исследовании использовали классификацию, предложенную в Приказе МОЗ Украины №676 от 31. 12. 2004 г. Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) осуществляли с использованием тест-систем для амплификации гомологичных фрагментов ДНК вируса папилломы человека высокого онкогенного риска. Вирусную нагрузку определяли непосредственно

при включении в исследование и через 3 месяца после окончания курса противовирусной терапии. Проводили микроскопию вагинальных мазков, которые окрашивали по Граму, а также рН – метрию выделений из влагалища (с помощью индикаторной бумаги и эталонной шкалы). Цервицит подтверждали в случае выявления в мазках из канала шейки матки более 10 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при просмотре 5 полей зрения. Анализ бактериального спектра влагалища и учет результатов осуществляли согласно Приказу МЗ Украины №234 от 2005 г. Выполняли иммуноцитохимическое определение онкомаркеров и определение онкобелка E7 ВПЧ 16-го и 18-го типов. Исследования проводили в лабораториях, которые лицензированы Минздравом Украины и Укрметротестстандартом. В зависимости от схемы лечения больные на основе метода случайной выборки были распределены на две равноценные клинические группы. К I (основной) группе наблюдения вошли 40 пациенток, которым с целью элиминации вируса и предупреждения рецидивов ПВИ назначали одновременно суппозитории препарата протекфлазид по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 14 дней, курс 3 месяца (ежемесячно по 14 дней в междуменструальный промежуток) и одновременно протекфлазид (спиртовой раствор в форме капель) per os по схеме: по 15 капель 2 раза в сутки в течение 3 месяцев непрерывно. Лечение начинали сразу после менструации. На момент менструации делали перерыв в лечении. II клиническую группу составили 42 больных, которым назначали комбинированное лечение с аналогичной целью: inozine pranobex (изопринозин) + деструкция (СО₂ – лазерная обработка патологически измененных участков шейки матки). При этом: первый курс назначали за 2 недели до деструкции – по 2 таблетки (в 1 таблетке 500 мг) три раза в день 5 дней в неделю, последовательно 2 недели, а второй курс – со дня проведения деструкции. Женщинам на период лечения рекомендовали прекратить табакокурение и использовать барьерные методы контрацепции. Одновременно проводилась противовирусная терапия половым партнерам. Исследования пациенток проведены в соответствии с положениями Хельсинкской Декларации 1975 года, пересмотренной и дополненной в 2002 году, директив Национального Комитета по этике научных исследований. От всех участников получено информационное

согласие и предприняты все меры для обеспечения анонимности пациенток.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью параметрических критериев Стьюдента. Производились статистические расчеты по общепринятым формулам и таблицам с 95% информативностью. Сравнение количественных результатов в выборках проводилось с помощью t-теста Стьюдента после проверки гипотезы о распределении данных в выборках с нормальным законом. Определяли такие основные статистические величины: M – среднее арифметическое; m – стандартная погрешность среднего арифметического; t –критерий Стьюдента; P – показатель достоверности разницы между средними величинами (различие между величинами считали достоверной при значении $P \leq 0,05$). Для изучения эффективности каждой методики комплексного лечения использовано лицензионное программное обеспечение с применением программных пакетов математической обработки Derive, с помощью компьютерных программ и пакетов «Excel», «Statistica» и «Libre Office 5.3» pro Windows.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациенток составил: в I клинической группе $29,0 \pm 0,5$ года, во II – $30,0 \pm 0,5$ года. Средний возраст начала менархе: в I группе наблюдения – $14,0 \pm 0,4$ лет; во II группе – $13,0 \pm 0,6$ лет. В анамнезе среди гинекологических заболеваний на первом месте были хронические воспалительные процессы органов малого таза – у 47 (58,75%) обследованных. По результатам анализа анамнестических данных – нарушения менструальной функции по типу ановуляции, неполноценной лютеиновой фазы, гиперполименореи были у 21 (26,25%) больной. Все пациентки вели регулярную половую жизнь, из них 51 (63,75%) имели репродуктивные планы, а 7 (8,75%) использовали более 5 лет комбинированные оральные контрацептивы. 11 (13,75%) имели более трех половых партнеров. Анализ детородной функции показал, что у 63 (78,75%) женщин имели место беременности, 1 (1,25%) больная отметила, что роды произошли до 18 лет, 33 (41,25%) пациентки указывали в анамнезе на самопроизвольные выкидыши, искусственные и медикаментозные аборты. Эктопическая беременность имела место у 2 (2,5%) случаях. Ни разу не беременели 17 (21,25%) женщин. При оценке репродуктивного анамнеза клинические группы были паритетными. Основные жалобы пациенток

во всех выборках имели подобный характер, а именно – в 47 (58,75%) обследованных на обильные выделения из половых путей белого или серого цвета, у 24 (30%) больных на зуд, жжение в области наружных половых органов и промежности, у 5 (6,25%) пациенток с диспареунией, у 3,75% женщин на периодические “контактные” геморрагии (кровянистые выделения) из половых путей во время полового акта, при этом 27 (33,75%) больных высказывали сочетанные жалобы. В 2,5% случаев жалоб не было, обратились с целью прегравидарной подготовки. Во время проведения первичного осмотра в зеркалах у всех обследованных отмечали отек и гиперемии слизистой оболочки влагалища, гиперемии вокруг наружного зева канала шейки матки, ярко-красную поверхность шейки матки. При ультразвуковом сканировании использовали режим эластографии, который по данным ряда литературных источников [2, 4] считается ценным дополнительным методом комплексной диагностики новообразований шейки матки. Результаты эластографии систематизировали с помощью классификации, согласно которой для эластичных образований характерны 1-й и 2-й типы окрашивания, а в плотных – 3-й и 4-й [5, 7-9, 15]. В 79 (98,75%) пациенток шейка матки оставалась эластичной (зеленый цвет картирования). В одном случае (1,25%) визуализировался плотный 3-й тип картирования, что было связано с большим количеством фиброзных включений в строме после перенесенной ранее конусовидной резекции. На этапе включения в исследование в обеих клинических группах с помощью кольпоскопии фиксировали воспалительный процесс эктоцервикса: диффузно гиперемированные участки слизистой оболочки круглой формы, расширения, ветвистость сосудистого рисунка. Визуализировали хаотично расположенные сосуды неправильной формы, которые не реагировали на раствор уксуса. Преобладали следующие данные: пунктация – 29 (36,25%) случаев, участки белого эпителия разной степени плотности – 18 (22,5%), лейкоплакия – 4 (5%), мозаичность – 7 (8,75%). Цитологически у всех пациенток выявлены специфические признаки инфицирования ВПЧ: визуализация четкой навколоядерной зоны некроза, двухъядерные койлоциты, умеренный дискариоз, неравномерное окрашивание цитоплазмы, увеличение размеров клеток плоского эпителия. При проведении ПЦР ДНК у 80 обследованных женщин до лечения отмечено наличие ВПЧ высокого

онкогенного риска, из них у 36 (45%) – ассоциации двух или трех типов ВПЧ.

В начале назначенного лечения вирусная нагрузка определялась у 35 (43,75%) обследованных от 3LgВПЛ/105 к 5LgВПЛ/105 клеток, >5LgВПЛ/105 - у 45 (56,25%). Во время микроскопического исследования выделений из влагалища и канала шейки матки было выявлено: увеличение количества слизи, выраженную эксфолиацию эпителиальных клеток, увеличение количества полиморфноядерных лейкоцитов в канале шейки матки (более 10 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при увеличении $\times 1000$), изменение соотношения количества лейкоцитов и клеток эпителия ($>1:1$). По данным комплексного обследования у пациенток обеих клинических групп было диагностировано декомпенсированный дисбиоз влагалища, который проявлялся резким уменьшением количества вплоть до полного отсутствия штаммов *Lactobacillus* spp. Дефицит лактобактерий сопровождался повышением колонизации влагалища грибами рода *Candida albicans*, что является индикатором угнетения местного иммунитета [15, 16]. Повышенный уровень экспрессии маркера p16ink4a зафиксировано у 11 (13,75%) обследованных женщин. E7-позитивные пациентки 16-го и 18-го типов ВПЧ составляли 61 (76,25%). На первом этапе исследований, в соответствии с приказами МЗ Украины от 31. 12. 2004 г. № 676 и от 15. 07. 2011 г. №417 всем пациенткам, включенным в исследование, восстанавливали биоценоз нижнего отдела половых органов с помощью вагинальных таблеток, содержащих 200 мг тернидазола, 100 мг неомицина сульфата (65000 МО), 100000 МЕ нистатина, преднизолона натрия метасульфобензоату 4,7 мг (Tergynan) по 1 вагинальной таблетке вечером, перед сном, в течение 10 дней. После проведения коррекции состояние микробиоты влагалища существенно изменился характер жалоб всех включенных в исследование пациенток: ни одна из участниц исследования в I группе наблюдения не имела активных жалоб, во II группе у 1 (2,5%) пациентки остались диспареунические жалобы и у 2 (5%) – на периодические “контактные” кровомазания из половых путей во время полового акта. Контрольные микробиологические обследования проводили через 14 дней после завершения лечения и после двух менструальных циклов. Мониторинг динамики состояния микробиоценоза влагалища пролеченных женщин показал эффективную деконтаминацию слизистых оболочек половых органов (Р

< 0,05). В результате лечения всех клинических групп возобновилась контаминация половых путей лактобактериями. Констатировано возрастание частоты выделения лактобактерий у пациенток (отсутствие выявления лактобактерий до лечения). У женщин с исходным пониженным пула лактобактерий их концентрация достигла нормативных показателей (lg 6,2 КОЕ/мл). Динамика контрольной расширенной кольпоскопии: у всех обследованных уменьшились или исчезли признаки воспалительного процесса. На втором этапе исследований в I группе наблюдения осуществляли противовирусное, а во II – комбинированное лечение: противовирусная терапия + деструкция (лазерная вапоризация). Через 3 месяца после окончания курса лечения у всех пациенток кольпоскопически отмечалась положительная динамика в форме уменьшения или исчезновения очагов лейкоплакии, пунктации и мозаических изменений. Нормализация кольпоскопической картины состоялась в 26 (65%) пациенток I группы и 25 (62,5%) больных II группы. У большинства обследованных женщин определяли зону трансформации I или II типа с участками эктопии цилиндрического эпителия. Наблюдалась сосудистая сеть правильного строения, которая хорошо реагировала на тест с уксусной кислотой. По данным цитологического исследования уменьшилось количество койлоцитов до 11 у 15 (37,5%) женщин I клинической группы и до 12 у 16 (40%) больных II группы. Через 3 месяца после лечения у пациенток обеих групп наблюдения, независимо от начальных показателей, произошло снижение вирусной нагрузки более чем на 2LgВПЛ/105. После проведенной терапии удалось достичь элиминации вируса папилломы человека у 31 (77,5%) случаях I и 27 (67,5%) II группы наблюдения. В течение первых дней использования inozine pranobex 5% больные жаловались на зуд кожи, а 2,5% при применении препарата протекфлазид – на тошноту. Симптоматика исчезла самостоятельно на 3-й – 4-й день лечения. Лабораторные показатели не имели негативных изменений. Ни одна из участниц не была исключена из исследования из-за непереносимости терапии. Пациенткам I клинической группы, в которых через 3 месяца после окончания противовирусной терапии ПАП-тест отвечал HSIL, а также всем больным II группы наблюдения за результатами гистологического исследования и при наличии аномальных кольпоскопических признаков была проведена на 6-7 день менструального цикла (фаза пролиферации) прецизионная деструкция

патологически измененных участков эктоцервикса в бесконтактном режиме на расстоянии 1-5мм портативным полупроводниковым универсальным коагулятором с инфракрасным диапазоном, терапевтической выходной мощностью 18 Вт и длиной волны 940 нм. Точное наведение на зону поражения обеспечивали использованием лазера с длиной волны 650 нм. С целью улучшения эпителизации назначали препараты, стимулирующие репаративные процессы эктоцервикса, которые во всех случаях заканчивались на пятой недели после хирургического вмешательства. Процесс заживления послеоперационной раны контролировали кольпоскопически с 21 суток послеоперационного периода до полной эпителизации. Лазерная вапоризация патологически измененных участков во всех случаях привела к полной эпителизации.

Выводы. Комплексное местное и системное применение препарата, действующим веществом которого является протекфлазид в лечении пациенток репродуктивного возраста с хроническим цервицитом, инфицированных вирусом папилломы человека привело к полной элиминации вируса папилломы человека, подтвержденной полимеразной цепной реакцией, у 31 (77,5%) больной; позволило 26 (65%) пациенткам избежать деструкции пораженного участка шейки матки, что особенно важно для женщин, которые планируют рожать. До проведения инвазивных диагностических и лечебных процедур необходимо выявить и терапевтически устранить фоновые и сопутствующие отягчающие факторы. Минимальные побочные эффекты, отсутствие негативных изменений лабораторных показателей при лечении женщин с хроническим цервицитом (ассоциированным с папилломавирусной инфекцией) с помощью препаратов протекфлазида и изопринозина (inozine pranobex) позволили положительно оценить их переносимость. Использование inozine pranobex при лечении женщин фертильного возраста с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, перед и после хирургического лечения позволило уменьшить площадь деструкции в 24 (60%) пациенток и способствовало элиминации вируса папилломы человека (подтверждено полимеразной цепной реакцией) в 27 (67,5%) больных. Антивирусная терапия и оптимизация схем лечения женщин с хроническим цервицитом и другой гинекологической патологией, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией остается

актуальной проблемой клинической медицины, перспективной для дальнейших исследований с целью улучшения качества жизни пациенток фертильного возраста.

References:

1. Abdiraimova, R.B., Mambetova, M.E., Abdurasimova, Z.A. (2013). Proteflazid in the treatment of papillomavirus urogenital infections. *Bulletin of SKFFA "Khabarshysy"*, 1 (62), 129-131.
2. Bulanov, M.N. (2012). *Ultrasound Gynecology: a course of lectures. Ed. 2-nd, in 2 parts.* Moskva: VIDAR.
3. 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.
4. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Human Papillomavirus. The Pink Book: Course Textbook. 13th Edition. CDC. <<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf>> (2015).
5. Gayonova, V.E., Churkina, S.O., Lukianova E.S. [et al]. (2008). The clinical application of the new method of sonoelastography in gynecology. *Kremlin medicine. Clinical Herald*, 2, 18-23.
6. Gillet, E., Meys, J.F., Verstraelen, H. [et al]. (2011). Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 11 (10), 10-15.
7. Godlevskaya, N.A., Starovir, A.V. (2012). Efficacy of systemic and topical application of the drug Proteflazid in the treatment of the cervix pathology caused by papillomavirus infection. *Woman's health*, 3 (69), 80-83.
8. Hryanin, A.A., Reshetnikov, O.V. (2015). Inductors interferon in the treatment of genital herpes in women. *Obstetrics and Gynecology*, 7, 88-89.
9. Kedrova, A.G., Podietov, Yu.I., Kuznetsov, V.V. [et al]. (2006). The role of antiviral therapy in the complex treatment of patients with epithelial dysplasia and preinvasive cervical cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 6, 27-30.
10. Klyucharyova, S.V., Lyalina, L.V., Danilov, S.I. [et al]. (2007). Modern methods of diagnosis and treatment of human papillomas to prevent their malignancy. *Rus. journ. skin and venereal. Diseases*, 4, 66-70.

11. Kokhanevich, E.V. (2009). *Pathology of the cervix and uterine body: a guide for obstetrician-gynecologists, oncologists, cytologists, histologists, teachers and medical students*. Moskva: Gidromaks.
12. Mayrand, M.H., Duarte-Franco, E., Rodrigues, I. [et al]. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests cervical. <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa071430>> (2007).
13. Moscicki, A.B., Ma, Y. [et al]. (2010). The role of sexual behavior and HPV persistence in predicting repeated infections with new HPV types. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev*, 19 (8), 2055-2065.
14. Porras, C., Rodrigues, S.C., Hildeshein, A. [et al]. (2009). Human papillomavirus types by age in cervical cancer precursors: predominance of human papillomavirus 16 in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18 (3), 863-865.
15. Prilepskaya, V.N. (2008). *Pathology of the cervix and genital infections*. Moskva: MEDpress-inform.
16. Prilepskaya, V.N., Nazarova, N.M., Mzarelua, G.M. [et al]. (2015). HPV-associated cervical disease – new in diagnostics. *Obstetrics and Gynecology*, 8, 20-26.
17. Rogovskaya, S.I., Mikheeva, I.V., Shipulina, O.Yu. [et al]. (2012). Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Russia (Review). *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 1 (62), 25-33.
18. Roman, A., Munger, K. [2013]. The papillomavirus E7 proteins. *Virology*, 445 (1-2), 138-168.
19. Schwartz, T.Ya., Prilepskaya, V.P., Mynbaev, O.A. (2011). *Isoprinosine in the treatment of human papillomavirus infection in gynecological practice*. Moskva: HEOTAR-Media.
20. Sukhikh, G.T., Prilepskaya, V.N. (2008) New screening technologies in the prevention of cervical cancer. *Prevention of cervical cancer: uterus look into the future: materials of the International scientific-practical conference. (2008, Moskva)*, 110-111.
21. Wang, X., Wang, H-K., Li, Y. (2014). Micro RNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111 (11), 4262-4267.
22. WHO. Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice. A guide to essential practice. Second edition. WHO. <<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/>> (2014).

23. Yablons'ka, S.V., Fartushok, T.V., Vesel's'kyi, S.P. [et al]. (2008). Disorders in lipid composition and properties of plasma membrane in epithelial cells of the placental villous chorion in chlamydial infection. *Ukr. Biokhim Zh*, 80 (2), 135-140. PMID:18819385.
24. Yehorov, O.O. (2010). Comprehensive diagnosis of pre-tumor diseases of the cervix. *Female doctor*, 5 (31), 37-43.
25. Zaporozhan, V.N., Marichereda, V.G., Dimcheva, L.I. (2014). The use of flavonoid glycosides in the therapy of papillomavirus genital infection in women. *Journal of Health Sciences*, 4(12), 93-104.

Citation: A. Vergun, I. Makahonov, O. Kuzmenko-Chornovil, V. Kityk, S. Sereda, O. Vergun, I. Dats, Ya. Chulovskyi, B. Parashchuk, V. Kozub, O. Moshchynska, L. Komar, K. Semashko, B. Chulovskyi, M. Zaremba, L. Romanchak (2020). COMPLEX (INTEGRATED) TREATMENT OF CHRONIC CERVICITIS ASSOCIATED WITH PAPILOMAVIRUS INFECTION IN REPRODUCTIVE AGE PATIENTS. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2(38). doi: 10.26886/2414-634X.2(38)2020.6

Copyright: A. Vergun, I. Makahonov, O. Kuzmenko-Chornovil, V. Kityk, S. Sereda, O. Vergun, I. Dats, Ya. Chulovskyi, B. Parashchuk, V. Kozub, O. Moshchynska, L. Komar, K. Semashko, B. Chulovskyi, M. Zaremba, L. Romanchak ©. 2020. This is an openaccess article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.