

ВИКОРИСТАННЯ МУРАМІЛПЕПТИДІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВНУТРІШНЬОЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ

ВСТУП

Патологія шийки матки (ШМ) посідає одне з перших місць у структурі амбулаторної гінекологічної захворюваності та становить 15–40%, а у жінок, які не народжували, – до 52–90% [5–7, 18]. Патологія ШМ є однією з найважливіших проблем у сучасній медицині, оскільки потребує особливої уваги не тільки гінекологів, а й онкологів, імунологів та інших фахівців [2, 3, 8, 11, 12]. Тривалість захворювання, часті рецидиви, неадекватне лікування та приєднання вірусної інфекції можуть призвести до передракових процесів і раку ШМ. Особливою проблемою є те, що частота цих захворювань має тенденцію до зростання серед молодих жінок репродуктивного віку [1, 19, 20]. Говорячи про розвиток раку ШМ в результаті виникнення та прогресування передракових процесів ШМ, слід зазначити, що за структурою гінекологічного раку в Україні ця патологія є однією з провідних причин смертності від усіх злоякісних пухлин [16]. Найбільшу потенційну небезпеку становить персистенція вірусу папіломи людини (ВПЛ), який призводить до пошкодження плоского і залозистого епітелію ШМ.

Натепер існує безліч досліджень різних учених, які вивчають проблему захворювань ШМ, але залишаються актуальними багато питань, пов'язаних із цією патологією [4, 21].

Як відомо, хронічні персистентні інфекції сечостатевого тракту в гінекологічних хворих супроводжуються ознаками вторинної імунної недостатності змішаного типу з переважним порушенням клітинної та гуморальної ланки імунітету, а при приєднанні папіломавірусної інфекції прояви імуносупресії ще більше наростають [9, 13, 15]. У цьому контексті нашу увагу привернув вітчизняний лікарський препарат Ліастен – імуномодулятор III покоління широкого спектру дії, що належить до мурамілпептидного ряду (компонент пептидоглікану клітинної стінки лактобактерій). Препарати групи мурамілпептидів були винайдені в Японії і дозволені для використання Управлінням із контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) [10, 14, 17].

Ліастен – індуктор вродженого імунітету. Головною мішенню для нього є фагоцитарні клітини, які під впливом препарату активуються й посилюють свої функціональні властивості. Активація фагоцитів також запобігає їхньому виснаженню внаслідок надмірного вірусного навантаження, характерного для хронічних персистентних інфекцій. Однією з причин вибору Ліастену стала здатність препарату активувати клітини Лангерганса – внутрішньоепідермальні макрофаги, що також належать до фагоцитарних клітин, які містяться в епітеліальних тканинах і відіграють ключову роль у виявленні ВПЛ-інфекції та ініціюванні ВПЛ-специфічної імунної відповіді [23]. Крім того, активовані макрофаги виявляють цитолітичну активність проти клітин, ДНК яких трансформовані папіломавірусами [24].

Мета дослідження: вивчення застосування препарату мурамілпептидного ряду (Ліастену) для підвищення ефективності лікування внутрішньоепітеліальної неоплазії ШМ, асоційованої з ВПЛ, та зниження частоти рецидивів патології ШМ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До дослідження було включено 60 жінок віком від 18 до 42 років. Середній вік пацієнток становив $25,92 \pm 0,61$ року.

Критерії включення: гістологічно підтверджена цервікальна інтраепітеліальна неоплазія I ступеня, асоційована з високоонкогенними штамми ВПЛ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 і 68 типи), регулярний менструальний цикл, наявність статевих стосунків, інфікування ВПЛ понад один рік, відсутність консервативного та хірургічного лікування ШМ, іншої гінекологічної, соматичної й ендокринної патології.

Пацієнтки брали участь у дослідженні на підставі письмової згоди.

З метою визначення ефективності розробленого лікування пацієнток розподілили на дві групи, залежно від призначеної терапії:

- до першої групи ввійшли 30 жінок, які отримували традиційний комплекс лікування;
- друга група налічувала 30 жінок, які додатково застосовували вітчизняний лікарський препарат із групи мурамілпептидів (Ліастен) у дозі 0,002 г внутрішньом'язово 1 раз на добу,



Ю.Б. ЯКИМЧУК

доктор філософії, лікар – акушер-гінеколог, асистент кафедри терапії та сімейної медицини ФПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського
ORCID: 0000-0002-3905-1310

Контакти:

Якимчук Юлія Богданівна
Тел.: +38 (096) 737-33-23
Email: julii_yakumchuk@ukr.net

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.89-94>

ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

5 ін'єкцій на курс. Після закінчення ін'єкцій пацієнтки додатково приймали по 1 ородисперсійній таблетці Ліастену двічі на добу протягом 20 днів.

Традиційне ведення полягало у виявленні й лікуванні мікст-інфекцій, що провокують та підтримують патологію ШМ. Комплексне лікування включало антибіотикотерапію (доксидикліну моногідрат), метронідазол, ністатин у стандартному дозуванні. При ідентифікуванні вірусів сімейства герпесу (цитомегаловірус (ЦМВ), вірус простого герпесу 1-го (ВПГ-1) чи 2-го типів (ВПГ-2) або вірус Епштейна – Барр) пацієнтки отримували валацикловір по 500 мг двічі на добу протягом 5 днів. Учасниці першої групи противірусної терапії не одержували. Статевий партнер проходив курс лікування разом із жінкою.

Оцінювання відмінностей між групами було проведено за допомогою U-критерію Манна – Вітні та t-критерію Стьюдента. Статистичну значущість визначили як $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстеження всіх пацієнток розпочали з вивчення скарг і збирання анамнезу. Особливу увагу приділяли наявності в анамнезі цервікальної інфекції та захворювань, що передаються статевим шляхом. У жінок першої групи було виявлено уреоплазмоз у 26 (83,33%) випадків, мікоплазмоз – у 9 (30,00%), хламідіоз – у 13 (43,33%). У другій групі ці інфекції реєструвалися відповідно у 24 (80,0%), 10 (33,33%) і 13 (43,33%) жінок.

Мікст-інфекцію зафіксовано у 23 (76,67%) пацієнток першої групи і 25 (83,33%) осіб другої групи.

У першій групі ВПГ-1/ВПГ-2 діагностували у 16 (53,33%) жінок, ЦМВ – у 12 (40,0%), вірус Епштейна–Барр – у 3 (10,0%). Поєднання кількох типів вірусів виявлено в 11 (36,67%) жінок. У другій групі ВПГ-1/ВПГ-2 діагностували у 17 (56,67%), ЦМВ – у 19 (63,33%), вірус Епштейна – Барр – у 9 (30,0%) пацієнток. Поєднання кількох типів вірусів виявлено у 23 (76,67%) жінок.

При дослідженні за допомогою рідинної цитології в першій групі у 23 (76,67%) пацієнток було виявлено інтраепітеліальні зміни плоского епітелію низького ступеня ризику (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL), у 7 (23,33%) – клітини плоского епітелію з атипією неясного значення (Atypical Squamous Cells Undetermined Significance, ASCUS). У другій групі LSIL діагностовано у 26 (86,67%) осіб, ASCUS – у 4 (13,33%). При ко-тестуванні або рефлекс-тестуванні в усіх пацієнток виявлено ВПЛ високоонкогенного типу. Усі жінки також були обстежені кольпоскопічно. Для об'єктивізації оцінювання кольпоскопічної картини застосовували Шведську шкалу (табл. 1)

із використанням простої та розширеної кольпоскопії з 5% розчином оцтової кислоти й розчином Люголя. У 8 (26,67%) жінок першої групи спостерігалися тонкий оцтово-білий епітелій, ніжна мозаїка та пунктація, що загалом становили 70–100% ШМ, більш ніж 15 мм або 3–4 квадранти (6 балів за шкалою); тоді як у другій групі цей показник був у 10 (33,33%) осіб. Аномальна кольпоскопічна картина I ступеня, що охоплювала 20–69% ШМ, 5–15 мм або 2 квадранти (5 балів за шкалою), у першій групі була виявлена в 17 (56,67%) жінок, а в другій – у 16 (53,33%). Причому розмір ураження менш як 20% ШМ або < 5 мм (4 бали) в першій групі спостерігався у 5 пацієнток (16,67%), а в другій – у 4 (13,33%). Указані відмінності не були статистично значущими, тому групи можна вважати однорідними до лікування.

Оцінювання ефективності терапії проводили через 6 і 12 місяців після лікування шляхом динамічного спостереження з використанням ко-тестування рідинної цитології, кількісного визначення ВПЛ та кольпоскопії.

У другій групі після застосування Ліастену фіксували покращення результатів кольпоскопії у 70% пацієнток через 12 місяців спостереження, а у 12 (40,0%) кольпоскопічний висновок за Шведською шкалою становив менш ніж 3 бали, що свідчило про нормалізацію кольпоскопічної картини. Натомість у першій групі динаміка змін не була такою вираженою: покращення кольпоскопічної картини з оцінкою 3 бали за Шведською шкалою відбулося лише у 8 (26,67%) пацієнток, що достовірно ($p < 0,05$) відрізнялося від показників другої групи (табл. 2).

На рис. 1 і 2 представлена кольпоскопічна картина пацієнтки М. (25 років), у якої виявлено LSIL, вірусне навантаження ВПЛ-16 – 7,8 Ig ВПЛ/10⁵, ВПЛ-35 – 5,6 Ig ВПЛ/10⁵, хламідіоз, уреоплазмоз та ВПГ-1. Жінка була рандомізована до другої групи й отримувала доксицикліну моногідрат, метронідазол, валацикловір і Ліастен. Через 6 місяців відбулося значне зменшення вірусного навантаження (ВПЛ-16 – 3,4 Ig ВПЛ/10⁵, ВПЛ-35 – 1,2 Ig ВПЛ/10⁵). Курс Ліастену повторено через 6 місяців. Під час контрольного огляду через 12 місяців на ко-тестуванні внутрішньоепітеліальних злоякісних змін або малігнізації не зафіксовано (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy, NILM), ВПЛ також не виявлено. Оцінка при кольпоскопічному обстеженні задовільна (рис. 3, 4).

На рис. 5 і 6 представлена кольпоскопічна картина пацієнтки Р. (30 років), у якої виявлено LSIL, вірусне навантаження ВПЛ-16 – 14,8 Ig ВПЛ/10⁵, ВПЛ-18 – 6,2 Ig ВПЛ/10⁵, мікоплазмоз, уреоплазмоз. Жінка була рандомізована до другої групи та отримувала доксицикліну моногідрат, метронідазол

Таблиця 1. Шведська шкала оцінювання кольпоскопічної картини, бали

Показники	0 балів	1 бал	2 бали
Оцтово-білий епітелій	0 або прозорий	Тінистий, молочний, тонкий оцтово-білий епітелій	Щільний, виразний оцтово-білий епітелій
Поверхня, контури	0 або дифузна	Гострі, але нерівні, нечіткі, «географічні» контури	Чіткий контур, ознака внутрішньої межі
Судини	Правильні	Відсутні	Грубі, атипіві
Розмір ураження	< 5 мм	5–15 мм або 2 квадранти	> 15 мм чи 3–4 квадранти або не визначається на ендocerвіксі
Розчин Люголя	Коричневий	Слабко- або плямисто-жовтий	Яскраво-жовтий

Таблиця 2. Динаміка змін кольпоскопічної картини та вірусного навантаження в обстежених жінок, абс. ч. (%)

Показники		Рандомізація		6 місяців спостереження		12 місяців спостереження	
		1 група (n = 30)	2 група (n = 30)	1 група (n = 30)	2 група (n = 30)	1 група (n = 30)	2 група (n = 30)
Кольпоскопічний висновок за Шведською шкалою	6 балів	8 (26,67%)	10 (33,33%)	7 (23,33%)	6 (20,0%)	7 (23,33%)	3 (10,0%)
	5 балів	17 (56,67%)	16 (53,33%)	16 (53,33%)	12 (40,0%)	14 (46,67%)	7 (23,33%)
	4 бали	5 (16,67%)	4 (13,33%)	7 (23,33%)	9 (30,0%)	6 (20,0%)	8 (26,67%)
	< 3 балів	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	12 (40,0%)
ВПЛ навантаження	> 5 Іg ВПЛ/10 ⁵	5 (40,0%)	4 (13,33%)	4 (13,33%)	2 (6,67%)	3 (10,0%)	0 (0%)
	3 Іg – 5 Іg ВПЛ/10 ⁵	24 (80,0%)	25 (83,33%)	21 (70,0%)	13 (43,33%)	17 (56,67%)	6 (20,0%)
	< 3 Іg ВПЛ/10 ⁵	1 (3,33%)	1 (3,33%)	5 (40,0%)	10 (33,33%)	8 (26,67%)	7 (23,33%)
	Не виявлено	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (16,67%)	2 (6,67%)	17 (56,67%)

і Ліастен. При повторному обстеженні через 6 місяців встановлено значне зменшення вірусного навантаження (ВПЛ-16 – 3,4 Іg ВПЛ/10⁵).

На контрольному огляді через 12 місяців за результатами ко-тестування отримали NILM, ВПЛ не виявлено, кольпоскопічна оцінка задовільна (рис. 7).

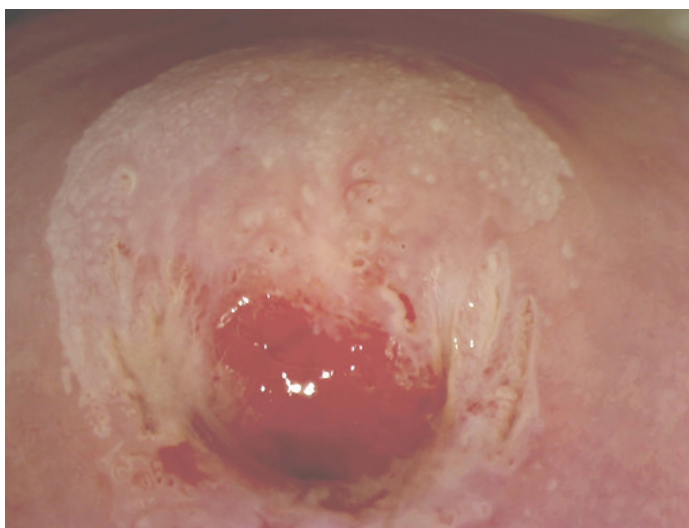


Рисунок 1. Кольпоскопічна картина при рандомізації, пацієнтка М. Лінія стику візуалізується повністю. Зона трансформації 1-го типу. Локалізація ураження в межах зони трансформації в чотирьох квадрантах, 60% ШМ. Аномальна кольпоскопічна картина I ступеня: тонкий оцтово-білий епітелій, ніжна мозаїка. 6 балів за Шведською шкалою.

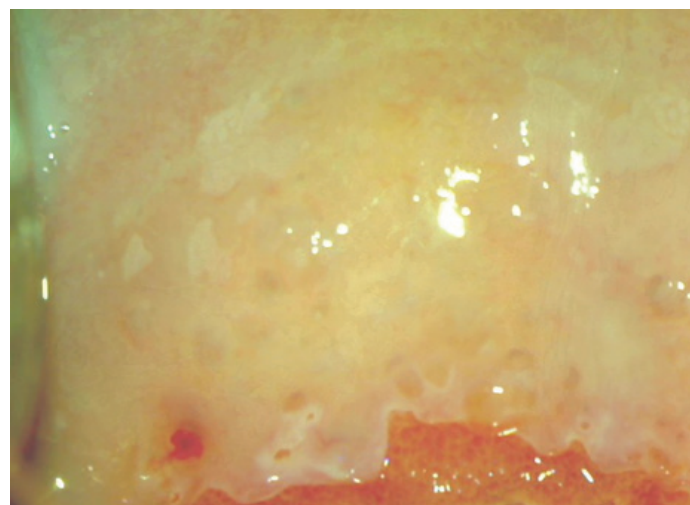


Рисунок 3. Кольпоскопічна картина через 12 місяців спостереження, пацієнтка М. Лінія стику візуалізується повністю. Зона трансформації 1 типу. Локалізація ураження в межах зони трансформації у двох квадрантах, 10% ШМ. Аномальна кольпоскопічна картина I ступеня: тонкий оцтово-білий епітелій, ніжна мозаїка. 3 бали за Шведською шкалою.

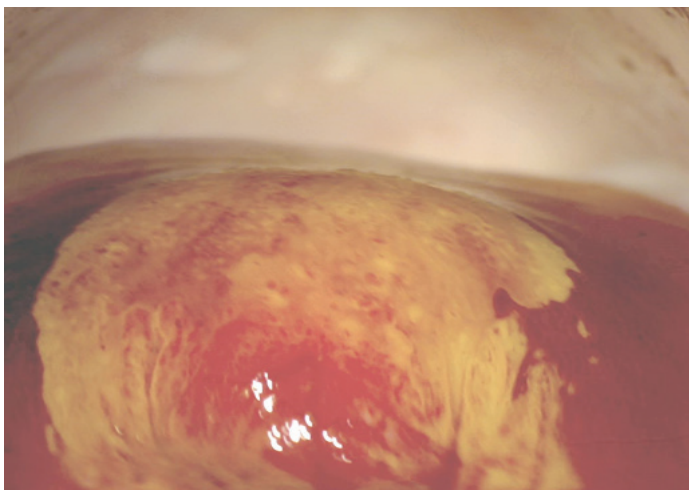


Рисунок 2. Кольпоскопічна картина при пробі з розчином Люголя під час рандомізації, пацієнтка М.

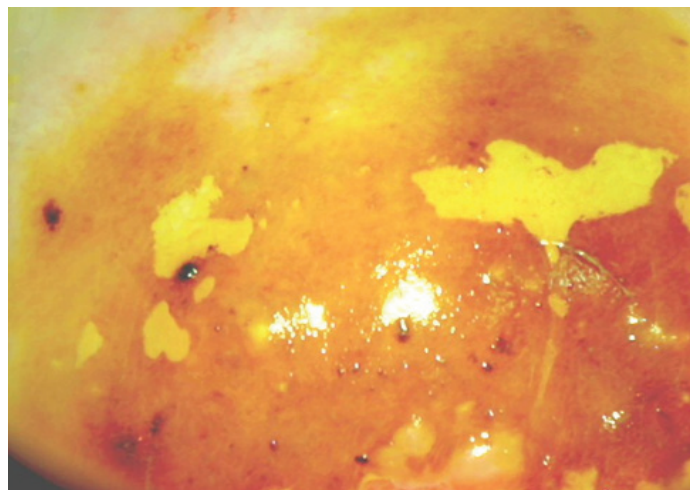


Рисунок 4. Кольпоскопічна картина при пробі з розчином Люголя через 12 місяців, пацієнтка М.

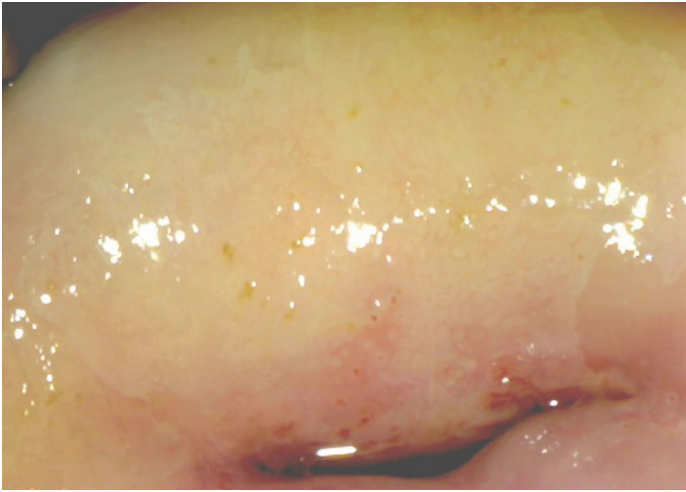


Рисунок 5. Кольпоскопічна картина при рандомізації, пацієнтка Р. Лінія стику візуалізується повністю. Зона трансформації 2-го типу. Локалізація ураження в межах зони трансформації у двох квадрантах, 50% ШМ. Аномальна кольпоскопічна картина I ступеня: тонкий оцтово-білий епітелій, ніжна мозаїка, ніжна пунктація. 6 балів за Шведською шкалою.

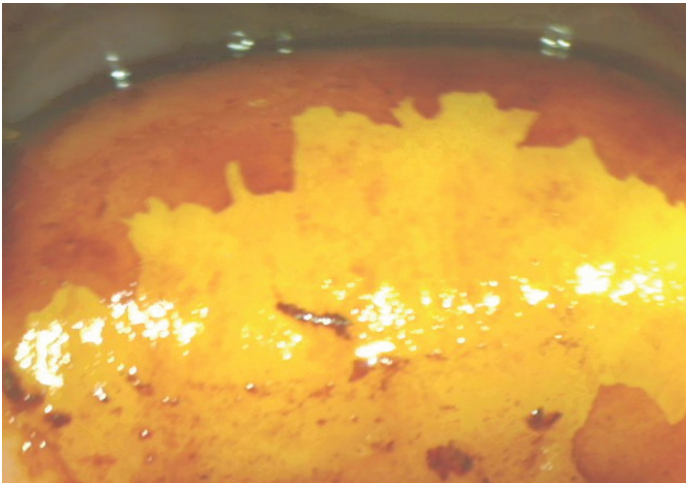


Рисунок 6. Кольпоскопічна картина при пробі з розчином Люголя під час рандомізації, пацієнтка Р.

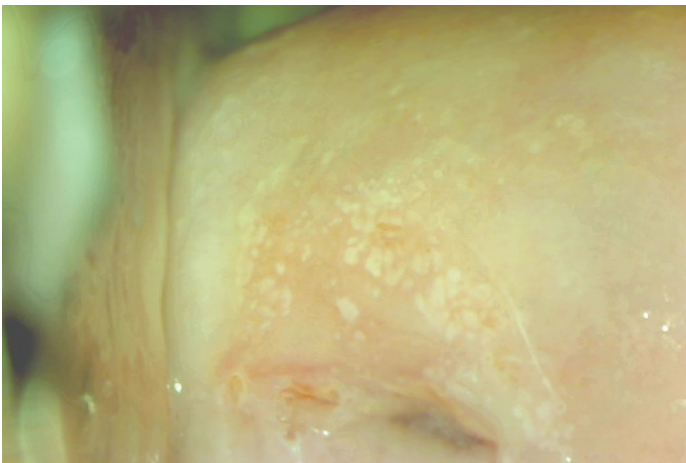


Рисунок 7. Кольпоскопічна картина через 12 місяців спостереження, пацієнтка Р.

Лінія стику візуалізується повністю. Зона трансформації 2-го типу. Локалізація ураження в межах зони трансформації у двох квадрантах, 10% ШМ. Аномальна кольпоскопічна картина I ступеня: тонкий оцтово-білий епітелій, ніжна мозаїка. 3 бали за Шведською шкалою.

ВИСНОВКИ

Отримані результати дослідження й оцінювання впливу розробленого лікування допомогли обґрунтувати і сформулювати висновки та практичні рекомендації щодо лікування пацієнток із захворюваннями ШМ.

1. У жінок із патологією ШМ і персистенцією ВПЛ тривалістю понад один рік доцільно проводити комплексне оцінювання вагінальної мікст-інфекції, відповідну санацію та відновлення нормальної мікрофлори.

2. Призначення вдосконаленої терапії з використанням препарату вітчизняного виробництва із групи мурамілпептидів (Ліастену) у комплексному лікуванні патології ШМ дозволяє підвищити ефективність елімінації вірусного навантаження, покращити кольпоскопічну картину за рахунок зменшення площі ураження ШМ і отримати нормальний цитологічний висновок після 12 місяців спостереження в 70% хворих із цервікальною інтраепітеліальною неоплазією I ступеня.

3. Розроблена методика ведення пацієнток із патологією ШМ на тлі тривалої персистенції високоонкогенних штамів ВПЛ є ефективною і може бути рекомендована для застосування в широкій клінічній практиці.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дробинская, А.Н. Экстракорпоральная антибиотикотерапия и иммунотерапия в лечении хронических персистирующих урогенитальных инфекций у гинекологических больных / А.Н. Дробинская, Н.А. Хонина, Н.М. Пасман [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 5. Drobinskaya, A.N., Khonina, N.A., Pasman, N.M., et al. "Extracorporeal antibiotic therapy and immunotherapy in the treatment of chronic persistent urogenital infections in gynecological patients." *Obstetrics and Gynecology* 5 (2006).
2. Баринский, И.Ф. Противовирусная активность пептидных иммуномодуляторов при экспериментальных инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса типов 1 и 2 / И.Ф. Баринский, Л.М. Алимбарова, А.А. Лазаренко [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2003. — № 5. Barinsky, I.F., Alimbarova, L.M., Lazarenko, A.A., et al. "Antiviral activity of peptide immunomodulators in experimental infections caused by herpes simplex viruses types 1 and 2." *Problems of Virology* 5 (2003).
3. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — 3-е изд., доп. — К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. — 482 с. Drannik, G.N. *Clinical immunology and allergology*. 3rd ed., add. Kyiv. LLC "Polygraph plus" (2006): 482 p.
4. Зайков, С.В. Лиастен: новый оригинальный иммуномодулятор // Ежедневник АПТЕКА. — 2006. — № 41 (562). Zaykov, S.V. "Liastenum: new original immunomodulator." *Pharmacy Weekly* 41.562 (2006).
5. Запорожан, В.Н. Предопухольная патология шейки матки: объем компетенции врача-гинеколога / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина [и др.] // Репродуктивная эндокринология. — 2013. — № 4 (12). — С. 7–17. Zaporozhan, V.N., Tatarchuk, T.F., Dubinina, V.G., et al. "Pretumor pathology of the cervix: the scope of competence of a gynecologist." *Reproductive endocrinology* 4.12 (2013): 7–17.
6. Манухин, И.Б., Минкина, Г.Н., Высоцкий, М.М., Харлова, О.Г. Комплексное лечение пациенток с локальным и распространенным кондиломатозом шейки матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2005. — Т. 4, № 6. — С. 20–24. Manukhin, I.B., Minkina, G.N., Vysotsky, M.M., Kharlova, O.G. "Complex treatment of patients with local and widespread cervical condylomatosis." *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology* 4.6 (2005): 20–24.
7. Назарова, Н.М., Гусаков, К.И., Сычева, Е.Г. ВПЧ и ассоциированные с ним заболевания шейки матки у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции: лечебно-диагностическая тактика при аномальных результатах цитологии // Медицинский совет. — 2019. — № 7. — С. 34–38. Nazarova, N.M., Gusakov, K.I., Sycheva, E.G. "HPV and associated diseases of the cervix uteri in women using hormonal methods of contraception: treatment and diagnostic tactics with abnormal results of cytology." *Medical advice* 7 (2019): 34–38. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-34-38.
8. Хаитов, Р.М. Иммунотерапия: руководство для врачей / Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 768 с. Khaitov, R.M. *Immunotherapy: A Guide for Physicians*. Ed. R.M. Khaitov, R.I. Ataulkhanov, A.E. Shulzhenko. M.: GEOTAR-Media (2018): 768 p.
9. Пинегин, Б.В., Андронов, Т.М., Карсонова, М.И. Препараты мурамилдипептидного ряда — иммунотропные лекарственные средства нового поколения // *Int J Immunorehabil*. — 1997. — № 6. — С. 27–33. Pinegin B.V., Andronova T.M., Karsonova M.I. "Muramyl dipeptide drugs — new generation immunotropic drugs." *Int J Immunorehabil* 6 (1997): 27–33.
10. Пинегин, Б.В. Использование нового иммуномодулятора ГМДП при лечении больных папилломавирусной инфекцией шейки матки / Б.В. Пинегин, Г.Н. Минкина, Л.А. Агикова [и др.] // *Иммунология*. — 1997. — № 1. — С. 49–51. Pinegin, B.V., Minkina, G.N., Agikova, L.A., et al. "The use of a new immunomodulator GMDP in the treatment of patients with papillomavirus infection of the cervix." *Immunology* 1 (1997): 49–51.
11. Пынзарь, М.А. Опыт клинического применения иммуномодулятора липолида у больных с бактериальным вагинозом / М.А. Пынзарь, Л.А. Агикова, Г.Н. Минкина [и др.] // *Иммунология*. — 1998. — № 5. — С. 63–64.



Liastenum[®]
ЛІАСТЕН[®]



**ОРИГІНАЛЬНИЙ ІМУНОМОДУЛЯТОР,
ЯКИЙ ВІДПОВІДАЄ ПОВНОМУ СПЕКТРУ
ЗАВДАНЬ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ
В ГІНЕКОЛОГІЇ ТА ОНКОЛОГІЇ**

**Діюча речовина:
глюкозамінілмураміл-
пентапептид**



**Висока ефективність, безпечність
та збільшення тривалості ремісії в
складі комплексної терапії ВПЧ¹**



**Імунорегулююча
та протипухлинна
дія**

**Біологічно активний
фрагмент бактеріальної
стінки лактобактерій**



**Вплив максимально
наближений до процесу
природної імунорегуляції**

Інформація для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

¹ Ефективність та безпека глюкозамінілмурамілпептиду при лікуванні захворювань, пов'язаних з вірусом папіломи людини: систематичний огляд. А. Д.Макараія. Акушерство, гінекологія та репродукція. Том 13, №2 (2019).
Назва лікарського засобу: Ліастен. **Характеристика лікарського засобу:** порошок для приготування розчину для ін'єкцій, таблетки. **Лікувальні властивості:** імуностимулятор. **Код АТХ:** L03A X. **Показання:** імуномодулюючий засіб при гострих і хронічних бактеріальних та вірусних інфекціях; при різних захворюваннях, що супроводжуються вторинним імунodefіцитом, зокрема при хіміо- і променевої терапії онкологічних хворих і хворих лейкозом з метою зниження токсичної дії цитостатиків; при гострих і хронічних променевих ураженнях; при хірургічному лікуванні онкологічних хворих; лікування хворих з лейкопеніями різного походження. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів препарату, аутоімунний тиреоїдит у фазі загострення, стани при захворюваннях, що супроводжуються гіпертермією (>38°C) на момент прийому препарату.

Побічні реакції: препарат зазвичай добре переноситься. Іноді можливе короточасне незначне підвищення температури тіла, що не вимагає відміни препарату і проведення спеціальних медичних заходів, реакції гіперчутливості.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник: ДП "ЕНЗІМ", м. Ладичин, Вінницька обл. (відповідальний за випуск серії), Україна ПрАТ "Технолог", м. Умань, Черкаська обл. (відповідальний за виробництво, первинне та вторинне пакування), Україна.

Ексклюзивний дистриб'ютор: ТОВ «Мобіль Медікал», с. Нова Петрівці, вул. 1-го Травня 17-А, Україна.
Тел. +38(044)3538002. Сайт: mobil-medical.com

ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

Pynzar, M.A., Agikova, L.A., Minkina, G.N., et al. "Experience in the clinical use of the immunomodulator lycopid in patients with bacterial vaginosis." *Immunology 5* (1998): 63–4.

12. Савцова, З.Д. Імунокорекція за допомогою імуномодулятора з *Lactobacillus delbrueckii* в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози II–IV стадії / З.Д. Савцова, С.І. Шпиліова, В.І. Тарутінов [та ін.] // *Онкологія*. — 2000. — № 4. — С. 267–271.

Savtsova, Z.D., Shpilova, S.I., Tarutinov, V.I., et al. "Immunocorrection for an additional immunomodulator with *Lactobacillus delbrueckii* in the complex treatment of ailments for breast cancer, stage II–IV." *Oncology 4* (2000): 267–71.

13. Хаїтов, Р.М., Іванова, А.С., Некрасов, А.В., Патютко, М.Ю. Результати застосування нового імуномодулятора поліоксидонію у больових з післяопераційними гнійно-септичними процесами // *Актуальні проблеми клінічної імунології*. — Сочі, 1994. — С. 109.

Khaitov, R.M., Ivanova, A.S., Nekrasov, A.V., Patyutko, M.Y. "The results of the use of a new immunomodulator polyoxidonium in patients with postoperative purulent-septic processes." *Actual problems of clinical immunology*. Sochi (1994): 109.

14. Хаїтов, Р.М., Пинегін, Б.В. Імуномодулятори: механізм дії та клінічне застосування // *Імунологія*. — 2003. — № 4. — С. 196–203.

Khaitov, R.M., Pinegin, B.V. "Immunomodulators: mechanism of action and clinical use." *Immunology 4* (2003): 196–203.

15. Хаїтов, Р.М. Імуноотерапія інфекційних післяопераційних ускладнень з допомогою нового імуностимулятора лікопіда / Р.М. Хаїтов, Б.В. Пинегін, А.А. Бутаков [и др.] // *Імунологія*. — 1994. — № 2. — С. 47–50.

Khaitov, R.M., Pinegin, B.V., Butakov, A.A., et al. "Immunotherapy of infectious postoperative complications using a new immunostimulant lycopid." *Immunology 2* (1994): 47–50.

16. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 22. Bulletin of the National Cancer Agency of Ukraine No. 22.

17. Azuma I. "Review: Inducer of cytokines in vivo: overview of field and romurtide experience." *Int J Immunopharmac 14* (1992): 487–96.

18. Chrysostomou, A.C., Stylianou, D.C., Constantinidou, A., Kostrikis, L.G. "Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing." *Viruses 10.12* (2018): 729. Published online 2018 Dec 19. DOI: 10.3390/v10120729

19. Guan, J., Bywaters, S.M., Brendle, S.A., et al. "Cryo-electron microscopy maps of human papillomavirus 16 reveal L2 densities and heparin binding site." *Structure 25* (2017): 253–63. DOI: 10.1016/j.str.2016.12.001

20. McClucas, B., Vail, E., Chua, K.J., Walt, G. "Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in a patient following Gardasil vaccination." *BMJ Case Rep 12.8* (2019): e230366. DOI: 10.1136/bcr-2019-230366

21. Van Doorslaer, K., Chen, Z., Bernard, H.U., et al. "ICTV Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae." *J Gen Virol 99.8* (2018): 989–90. DOI: 10.1099/jgv.0.001105

22. Werner, G.H., Jolles, P. "Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications." *Eur J Immunol 24* (1996): 1–19.

23. Giannini, S.L., Hubert, P., Doyen, J., et al. "Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells: implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix." *Int J Cancer 97* (2002): 654–9.

24. Denis, M., Chadee, K., Matlashewski, G.J. "Macrophage killing of human papillomavirus type 16-transformed cells." *Virology 170.1* (1989): 342–5.

ВИКОРИСТАННЯ МУРАМИЛПЕПТИДІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВНУТРІШНЬОЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ВІРУСОМ ПАПОЛОМИ ЛЮДИНИ

Ю.Б. Якимчук, доктор філософії, лікар — акушер-гінеколог, асистент кафедри терапії та сімейної медицини ФПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль

Мета дослідження: вивчення застосування імуномодулятора III покоління широкого спектру дії — препарату мурамилпептидного ряду Ліастен для підвищення ефективності лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії I ступеня, асоційованої з вірусом папіломи людини (ВПЛ), та для зниження частоти рецидивів патології шийки матки (ШМ).

Матеріали та методи. До дослідження ввійшли 60 жінок із гістологічно підтвердженою внутрішньоepітеліальною неоплазією ШМ, асоційованою з ВПЛ високоонкогенного типу. Середній вік пацієнток становив $25,92 \pm 0,61$ року.

До першої групи ввійшли 30 жінок, які отримували традиційний комплекс лікування, до другої — 30 жінок, яким додатково призначали Ліастен по 0,002 г внутрішньом'язово 1 раз на добу, 5 ін'єкцій на курс, після закінчення ін'єкцій пацієнтки приймали по 1 таблетці Ліастену двічі на добу протягом 20 днів.

Традиційне лікування включало антибіотикотерапію (доксцикліну моногідрат), метронідазол, ністатин у стандартному дозуванні. При виявленні вірусів сімейства герпесу пацієнтки отримували валацикловір 500 мг двічі на добу протягом 5 днів.

Оцінювання ефективності лікування проводили через 6 і 12 місяців із використанням ко-тестування, рідинної цитології, кількісного визначення ВПЛ та кольпоскопії.

Результати. Спостерігалось достовірне зниження рівня навантаження високоонкогенними штамами ВПЛ у другій групі порівняно з першою: через 12 місяців у першій групі ВПЛ не було виявлено лише у 2 жінок (6,67%), а у другій групі ВПЛ уже не визначався в 17 пацієнток (56,67%) ($p < 0,05$). У другій групі через 12 місяців спостереження кольпоскопічна картина покращилась у 70% осіб, а у 12 (40,0%) кольпоскопічний висновок за Шведською шкалою становив менш ніж 3 бали. У першій групі покращення кольпоскопічної картини за оцінкою 3 бали за Шведською шкалою отримали лише 8 (26,67%) жінок, що достовірно відрізнялось від показників другої групи ($p < 0,05$).

Висновки. Призначення вдосконаленої терапії з використанням препарату групи мурамилпептидів (Ліастену) у комплексному лікуванні ШМ протягом 12 місяців дозволяє підвищити ефективність елімінації ВПЛ, покращити кольпоскопічну картину за рахунок зменшення площі ураження ШМ і отримати нормальну цитологічну картину в 70% хворих із цервікальною інтраепітеліальною неоплазією I ступеня.

Ключові слова: мурамилпептиди, вірус папіломи людини, внутрішньоepітеліальна неоплазія шийки матки, кольпоскопія, Шведська шкала.

MURAMYL PEPTIDES IN THE COMPLEX TREATMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Y.B. Yakymchuk, PhD, obstetrician-gynecologist, assistant of the Department of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, I.Y. Horbachevskyi Ternopil National Medical University, Ternopil

Research objective: the use of an immunomodulator III generation with a wide range of action (muramyl peptide drug Liastenum) to increase the effectiveness of treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade I associated with human papilloma virus (HPV) and to reduce the recurrence of cervical pathology.

Materials and methods. The study included 60 women with histologically confirmed cervical intraepithelial neoplasia associated with highly oncogenic HPV. The mean age of patients was 25.92 ± 0.61 years. The first group included 30 women who received traditional treatment, the second group included 30 women who additionally received Liastenum 0.002 g intramuscularly 1 time per day, 5 injections per course, after that patients took 1 tablets Liastenum twice a day for 20 days.

Traditional treatment included antibiotic therapy (doxycycline monohydrate), metronidazole, nystatin in standard dosage. Patients with herpes viruses received valaciclovir 500 mg twice/day for 5 days.

Evaluation of treatment efficacy was performed at 6 and 12 months with co-testing, fluid cytology, HPV quantification, and colposcopy.

Results. There was a significant decrease in the exposure level of highly oncogenic HPV in the second group compared to the first: after 12 months in the first group HPV was not detected in 2 women (6.67%), and in the second group HPV was not detected in 17 women (56.67%) ($p < 0.05$). Improvement of the colposcopic picture occurred in 70% of patients in the second group, and in 12 (40.0%) of patients colposcopic conclusion on the Swedish scale was less than 3 points after 12 months of observation. Only 8 (26.67%) women received improvement of the colposcopic picture with a score of 3 points on the Swedish scale in the first group, which was significantly different from the second group ($p < 0.05$).

Conclusions. Advanced therapy with muramyl peptide Liastenum in the treatment of cervix for 12 months can increase the effectiveness of HPV elimination, improves the colposcopic picture by reducing the area of cervical lesions and normalized cytological picture in 70% of patients with cervical intraepithelial neoplasia grade I.

Keywords: muramyl peptides, human papilloma virus, cervical intraepithelial neoplasia, colposcopy, Swedish scale.

ПРИМЕНЕНИЕ МУРАМИЛПЕПТИДОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПАПИЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Ю.Б. Якимчук, доктор философии, врач — акушер-гинеколог, ассистент кафедры терапии и семейной медицины ФПО Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, г. Тернополь

Цель исследования: изучение применения иммуномодулятора III поколения широкого спектра действия — препарата мурамилпептидного ряда Лиастен для повышения эффективности лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени, ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и для снижения частоты рецидивов патологии шейки матки (ШМ).

Материалы и методы. В исследование вошли 60 женщин с гистологически подтвержденной внутриэпителиальной неоплазией ШМ, ассоциированной с ВПЧ высокоонкогенного типа. Средний возраст пациенток составил $25,92 \pm 0,61$ года.

В первую группу вошли 30 женщин, которые получали традиционный комплекс лечения, во вторую — 30 женщин, которые дополнительно получали Лиастен по 0,002 г внутримышечно 1 раз в сутки, 5 инъекций на курс, по окончании инъекций пациентки принимали по 1 таблетке Лиастена дважды в сутки в течение 20 дней.

Традиционное лечение включало антибиотикотерапию (доксциклина моногидрат), метронидазол, нистатин в стандартной дозировке. При идентификации вирусов семейства герпеса пациентки получали валацикловир 500 мг дважды в сутки в течение 5 дней.

Оценивание эффективности лечения проводили через 6 и 12 месяцев с использованием ко-тестирования, жидкостной цитологии, количественного определения ВПЧ и кольпоскопии.

Результаты. Наблюдалось достоверное снижение уровня нагрузки высокоонкогенными штаммами ВПЧ во второй группе по сравнению с первой: через 12 месяцев в первой группе ВПЧ не выявлено лишь у 2 женщин (6,67%), а во второй группе ВПЧ уже не определялся у 17 пациенток (56,67%) ($p < 0,05$). Во второй группе через 12 месяцев наблюдения кольпоскопическая картина улучшилась у 70% лиц, а у 12 (40,0%) кольпоскопическое заключение по Шведской шкале составило менее 3 баллов. В первой группе улучшение кольпоскопической картины с оценкой 3 балла по Шведской шкале получили только 8 (26,67%) женщины, что достоверно отличалось от показателей второй группы ($p < 0,05$).

Выводы. Назначение усовершенствованной терапии с использованием препарата группы мурамилпептидов (Лиастена) в комплексном лечении ШМ в течение 12 месяцев позволяет повысить эффективность элиминации ВПЧ, улучшить кольпоскопическую картину за счет уменьшения площади поражения ШМ и получить нормальную цитологическую картину у 70% пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени.

Ключевые слова: мурамилпептиды, вирус папилломы человека, внутриэпителиальная неоплазия шейки матки, кольпоскопия, Шведская шкала.