

УДОСКОНАЛЕНА ФОРМУЛА ДЛЯ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ПІДТРИМКИ ЖІНОК З УРОГЕНІТАЛЬНИМИ ВІРУСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Вірус папіломи людини (ВПЛ) і вірус простого герпесу (ВПГ) — поширені вірусні інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСШ). Спільним для цих інфекцій є хронічний перебіг захворювання, схильність до рецидиву і ризик переходу хвороби в онкогенний процес.

Вірус папіломи людини об'єднує цілу групу вірусів родини *Papovaviridea*, до якої входить понад 100 різновидів, серед яких 35 інфікують урогенітальний тракт. ВПЛ надзвичайно поширений серед людей у всьому світі, і в даний час 60–65 % дорослої популяції є носіями ВПЛ [1]. Щороку в світі реєструється понад 750 тисяч випадків онкологічних захворювань, які етіологічно пов'язані з ВПЛ, а понад 600 тисячам жінок уперше встановлюється діагноз раку шийки матки, 300 тисяч жінок помирають від цього захворювання [4].

Генітальна ВПЛ-інфекція має високу контагіозність; зараження при одноразовому статевому контакті відбувається приблизно в 60 % випадків. Крім того, передача вірусу може здійснюватися вертикальним шляхом — від матері до плода, а також контактним-побутовим способом [1].

Інвазія вірусу відбувається через мікропошкодження тканин. Інкубаційний період папіломавірусної інфекції найчастіше триває 1–3 місяці, але в окремих випадках він може збільшуватися до декількох років. ВПЛ інфікує стовбурові клітини базального шару епітелію. Під його впливом відбувається посилене розмноження клітин цього шару, що й призводить до утворення пухлинноподібних розростань шкіри і слизових. Сам вірус розмножується в поверхневих шарах шкіри і слизових — у лускатих клітинах [5].

Регрес ВПЛ безпосередньо залежить від стану Т-клітинного імунітету і нейтралізуючих антитіл, які блокують поширення вірусної інфекції [12–14]. Якщо в інфікованої людини сильний і потужний імунітет, він може впоратися з ВПЛ самостійно, без лікування. Якщо імунна система не справляється з вірусом, відбувається його активація, у результаті чого прихований перебіг захворювання переходить у субклінічну або маніфестну стадію. Цьому сприяють часта зміна статевих партнерів, супутні урогенітальні інфекції (герпесвіруси, хламідіоз, уреамікоплазмоз, мікоплазмоз), імунодефіцитні стани, переохолодження, сильні стреси, депресія, зловживання алкоголем, паління, порушення особистої гігієни [2, 3].

Симптоми зараження вірусом папіломи людини безпосередньо залежать від типу ВПЛ. Віруси 5–8, 11, 12, 14, 15, 17, 19–25, 42–44 — це низькоонкогенні ВПЛ, які є причиною гострих кондилом, ендоуретральних кондилом, кондилом шийки матки й гігантської кондиломи Бушке — Левенштейна.

Гострі кондиломи являють собою випинання пальцеподібної форми, на поверхні яких є судинний рисунок у вигляді петель або точкових плям. Вони локалізуються переважно на ділянках тертя при статевому акті — у ділянці вуздечки малих статевих губ, у піхві, на великих і малих статевих губах, кліторі, шийці матки, у ділянці промежини, на лобку, навколо анального отвору і в нижніх відділах прямої кишки, на слизовій оболонці сечівника. У деяких хворих конди-

ломи при злитті утворюють одну гігантську кондилому Бушке — Левенштейна. На її поверхні формуються вегетації, які згодом вкриваються лусочками, виникає мацерація поверхневих елементів, що призводить до появи неприємного запаху. Гігантська кондилома Бушке — Левенштейна може зростати, поступово проростаючи в м'які тканини, з подальшим формуванням плоскоклітинного раку [6, 7, 10].

ВПЛ високого онкогенного ризику (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) призводять до розвитку гетерогенної групи захворювань: бовеноїдного папульозу, цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, раку шийки матки, рідше — раку піхви, вульви, ануса [8]. Більшість цих інфекцій перебігають безсимптомно. Однак тривала присутність онкогенного типу вірусу призводить до розвитку передракової патології — дисплазії шийки матки, яка характеризується порушенням дозрівання і диференціювання клітин багатшарового плоского епітелію. Без відповідної терапії дисплазія шийки матки перероджується в злоякісний процес [11, 12].

На ранніх стадіях захворювання рак шийки матки практично безсимптомний, а специфічні прояви (виділення й нерегулярні кровотечі, болі в спині, у ділянці таза, у ногах; одностороння набряклість ніг) виникають уже при значному поширенні процесу [11]. Встановлено, що найбільш агресивними є 16-й тип ВПЛ, який найчастіше зустрічається в тканині плоскоклітинного раку шийки матки, і 18-й тип — у тканині залозистого раку — аденокарциноми [9].

Для діагностики ВПЛ використовують цитологічний метод — виявлення койлоцитів, трансепітеліальної лімфоцитарної інфільтрації та базально-клітинної гіперплазії в біопатії; у даний час добре зарекомендувала себе рідинна онкоцитологія, яка має більшу інформативність і специфічність. Застосовується метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі для визначення ДНК 12 типів ВПЛ високого онкогенного ризику (ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) у зскрібку цервікального каналу, уретри або в сечі. При проведенні кольпоскопії зона ймовірного ураження обробляється 3% оцтовою кислотою, у результаті чого вогнища стають біло-сірими. Крім того, проводять серологічну діагностику — виявлення антитіл проти вірусспецифічних протеїнів Е2, Е6 і Е7, наявність яких є маркером поточної інфекції. Зниження концентрації цих антитіл є показником успішно проведеної терапії ВПЛ [13, 14].

Крім ВПЛ, серед вірусних захворювань провідну роль у розвитку ПСШ відіграє вірус простого герпесу (ВПГ-1 і ВПГ-2). Генітальний герпес є окремим випадком вірусу простого герпесу. Від інших хвороб цієї групи він відрізняється довічним носійством збудника в організмі людини (латенцією), що обумовлює високий відсоток формування рецидивуючих форм хвороб [15].

Жінки інфікуються генітальним герпесом у 2 рази частіше за чоловіків навіть при однаковій кількості сексуальних контактів протягом життя. Піки захворюваності відзначаються у віковий період 20–24 і 35–40 років. Статева система 25 % жінок репродуктивного віку інфікована герпесвірусною інфекцією, проте справжня ситуація невідома через велику частоту нерозпізнаних або латентних форм. Разом з тим навіть безсимптомний генітальний герпес у жінок становить загрозу репродуктивному здоров'ю, нерідко стаючи причиною невиношування вагітності, внутрішньоутробного інфікування плода, перинатальної смертності й тяжких уроджених каліцтв [15].

ВПГ потрапляє в організм через шкіру або слизові оболонки шляхом прямого контакту з природними бар'єрами і/або рідинами організму інфікованої людини. Інкубаційний період первинного герпесу статевих органів коливається від 2 до 12 днів (у середньому 6 днів). У 60 % хворих спостерігається підвищення температури, головні і м'язові болі, у 23 % випадків — збільшення пахових і стегнових лімфовузлів. На слизових оболонках статевих органів і прилеглих ділянках шкіри з'являються одиничні або множинні везикулярні елементи, що виникають на еритематозному тлі. Через 1–2 дні везикули розкриваються, утворюючи мокнучі ерозії, рідше виразки, які епітелізуються під кіркою або без її утворення [15, 16].

Вторинний генітальний герпес перебігає легше, і одужання настає швидше. Висипних елементів мало. Рецидиви при ВПГ-2 трапляються раніше і частіше, ніж при ВПГ-1, і залежать від стану імунної системи. Аналіз сироваток різних груп населення показав дуже високий вміст антитіл проти ВПГ-2 у пацієнтів з інвазивною карциномою шийки матки (у 83 % випадків проти 20 % у контролі). Тому лікарі повинні більш ретельно обстежувати хворих з герпетичною інфекцією геніталій як на вірусне, так і на злоякісне захворювання шийки матки [16].

Для діагностики генітального герпесу необхідне виявлення збудника і його компонентів безпосередньо в клінічному матеріалі (швидка діагностика); виділення вірусу з клінічного матеріалу і його ідентифікація; серодіагностика. Найбільш інформативними, незалежно від клінічного варіанта перебігу інфекції, є методи ПЛР або імуноферментного аналізу [17].

Основними завданнями терапії ВПЛ і ВПГ є зменшення клінічних проявів інфекції, запобігання рецидивам і передачі інфекції статевому партнеру або новонародженому. З цією метою призначають протівірусну терапію, імунотерапію та комбінацію цих методів. Причому ця терапія показана і статевому партнеру [18].

Фемінозид — це вдосконалена формула для етіопатогенетичної підтримки жінок з урогенітальними вірусними захворюваннями. Одна капсула Фемінозиду містить купаж рослинних екстрактів із трави щучки дернистої (*Deschampsia caespitosa*), трави війника наземного

(*Calamagrostis epigeios*) і трави ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea*) — 116,4 мг.

Екстракт трави щучки дернистої містить флавоноїди (кверцетин і його похідні), органічні кислоти, вітаміни, вищі жирні кислоти, полісахариди. Екстракт трави війника наземного — азотовмісні сполуки, флавоноїди, гідроксикоричні й терпенові кислоти.

Флавоноїди, що входять до складу екстрактів щучки дернистої та трави війника наземного, інгібують синтез ДНК- і РНК-вірусів в інфікованих клітинах за рахунок пригнічення активності вірусспецифічних ферментів РНК- і ДНК-полімераз, тимідинкінази і зворотної транскриптази, у результаті чого реплікація вірусу стає неможливою.

У дослідженнях *in vitro* була встановлена протигерпетична активність щучки дернистої та трави війника наземного на 6,0–3,0 Іг ТЦД 50 (титр цитопатичної дії). У дослідженнях на експериментальних моделях онкогенних ВПЛ *in vitro* показано, що діючі речовини засобу інгібують репродукцію ВПЛ на 2 Іг ТЦД 50. Цитологічними дослідженнями встановлено, що екстракти щучки дернистої та трави війника наземного пригнічують проліферативну й деструктивну дію ВПЛ на клітини [24].

Крім того, вони сприяють синтезу ендогенних альфа- і гамма-інтерферонів до фізіологічно активного рівня, підвищуючи неспецифічний захист організму проти вірусних і бактеріальних інфекцій. При цьому імуностимулююча активність екстрактів не викликає рефрактерності імунної системи [23, 28].

Екстракт щучки дернистої має антиоксидантну активність, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, тим самим запобігає накопиченню продуктів перекисного окиснення ліпідів, а також є модулятором апоптозу, сприяючи елімінації інфікованих клітин. Екстракт трави війника наземного чинить протизапальну, антисептичну й діуретичну дію.

У дослідженні оцінювалася ефективність екстрактів щучки дернистої та трави війника наземного для лікування пацієнток, що мали генітальну герпесну інфекцію. Курс лікування становив 4 тижні. Було виявлено, що вже після 1 тижня у 40 % пацієнток значно зменшилися клінічні симптоми і скарги, після 2 тижнів у 85 % зникли висипання в ділянці статевих органів, а також суб'єктивні відчуття. Під час терапії спостерігалось підвищення рівня ІЛ-1β, ІЛ-2, TNF-α у периферичній крові та ІЛ-1β, ІЛ-6 у вагінальному секреті; цей ефект зберігався після курсу лікування, вказуючи на процес одужання і репарацію [20].

У метааналізі за участю 1000 пацієнток з ВПЛ було доведено, що екстракти щучки дернистої та трави війника наземного ефективно сприяють елімінації вірусу папіломи людини з організму, запобігають рецидивам захворювання і знижують ризик виникнення вірус-індукованих неопластичних процесів [22].

Екстракт трави ехінацеї пурпурової містить низку біологічно активних сполук — фенольних кислот, флавоноїдів, поліацетиленів, які мають імуностимулюючу дію. Ехінацея активує фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів,

стимулює продукцію інтерлейкінів, сприяє трансформації В-лімфоцитів у плазматичні клітини, покращує функцію Т-хелперів і активує синтез інтерферонів. Завдяки цим властивостям ехінацея пурпура сприяє зміцненню захисних сил організму і зменшує тривалість інфекційних захворювань, запобігає рецидиву ВПЛ і ВПГ [19].

Крім імуностимулюючої дії, ехінацея має антиоксидантну властивість, одночасно знижуючи вміст показників перекисного окиснення ліпідів (малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів), активність показників пошкодження клітинних мембран (аланінаміно- і аспартатамінотрансферази) і підвищуючи вміст і активність показників антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази, церулоплазміну), а також глутатіонової системи при різних захворюваннях [19].

У дослідженні N. De Rosa et al. [21] проводилась оцінка ефективності ехінацеї пурпурової щодо частоти рецидивів кондилом статевих органів, викликаних ВПЛ. Усі пацієнти отримували лазерне видалення кондилом, а потім розподілялись на дві групи: групу А (n = 64), яка протягом 4 місяців отримувала ехінацею пурпурову, і групу В (n = 61), у якій не проводилось додаткове лікування. Результати дослідження показали, що статистично значуще зниження частоти рецидивів було в групі А у пацієнтів, які використовували ехінацею.

Автори дослідження дійшли висновку, що наявність прихованої інфекції викликає рецидив ВПЛ-інфекції. Для зниження ризику рецидиву необхідна індукція захисної імунної відповіді, що забезпечує швидке виведення вірусу. Екстракт трави ехінацеї пурпурової є дієвим допоміжним засобом в зниженні частоти рецидивів уражень у пацієнтів, які отримують лікування з приводу генітального кондиломатозу, викликаного ВПЛ.

Рекомендована доза Фемінозиду для дорослих пацієнтів і дітей віком понад 12 років становить 1 капсулу 1 раз на добу перед прийомом їжі. Мінімальний рекомендований курс лікування — 3 місяці.

Отже, найпоширенішими вірусами, які інфікують велику кількість людей у світі, є вірус папіломи людини і вірус простого герпесу. Їх тривала персистенція в тканинах органів нижнього відділу генітального тракту провокує розвиток передракових і ракових процесів. У зв'язку з тим, що стан імунної системи багато в чому визначає характер перебігу папіломавірусної та герпесвірусної інфекції, сучасний підхід до лікування цих захворювань передбачає застосування противірусної та імуномодулюючої терапії.

Фемінозид — це вдосконалена формула для етіопатогенетичної підтримки жінок з урогенітальними вірусними захворюваннями. Вона містить купаж рослинних екстрактів трави щучки дерністої, трави війника наземного і трави ехінацеї пурпурової. Усі складові Фемінозиду мають противірусну, імуномодулюючу, антиоксидантну й апоптозмодулюючу дію, доповнюючи й посилюючи дію один одного. Завдяки противірусній активності Фемінозид інгібує синтез ДНК- і РНК-вірусів в інфікованих клітинах, пригнічує проліферативну й деструктивну дію ВПЛ і ВПГ на клітини. Імуностимулююча активність складових Фемінозиду знижує імовірність персистенції ВПЛ і ВПГ в організмі та ризик виникнення рецидиву захворювання.

Підготувала **Тетяна Чистик** ■

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Як передається ВПЛ (вірус папіломи людини), де їм можна заразитися? <https://diagnoz.in.ua/venerologiya/yak-peredaetsya-vpl-virus-papilomi-lyud/?ysclid=ln8xzhd9h0352238318>.
2. Вірус папіломи людини — лікування і профілактика. <http://stopbolezni.net/xvorobi/3111-virus-papilomy-luduny.html>.
3. Симптоми вірусних інфекцій. <https://depantol.ru/articles/lechenie/virusnyye-polovyye-infektsii/?ysclid=ln8xpot73a772910212>.
4. Папіломавірусна інфекція у жінок. <https://ginokomfort.ru/spravochnik/papillomavirusnaja-infekcija-u-zhenshhin>.
5. Walboomers J.M.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 1999. 189. 12-19.
6. De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R. et al. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004. 324(1). 17-27.
7. Wu R., Sun S., Steinberg B.M. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium. *Molecular Med.* 2003. 9 (3/4). 77-84.
8. Симптоми і прояви вірусу папіломи людини. <https://meduk.net.ua/archives/9522>.
9. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer.* 2002. 2. 342-350.
10. Папіломавірусная інфекція. <http://medside.ru/papillomavirusnaya-infektsiya-virus-papillomyi-cheloveka>.
11. Вірус папіломи у жінок. https://nii-onco.ru/organy/rak-zhenskih-polovyh-organov/virus_papillomy_chjelovjeka/?ysclid=ln9bwz0sjp58707208.
12. Mbulaiteye S.M., Biggar R.J., Goedert J.J., Engels E.A. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2003. 32. 527-533.
13. Carter J.J., Koutsky L.A., Hughes J.P. et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J. Infect. Dis.* 2000. 181. 1911-1919.
14. Ho G.Y.F., Studentsov Y.Y., Bierman R., Burk R.D. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004. 13. 110-116.
15. Gupta R., Warren T., Wald A. Genital herpes. *Lancet.* 2007. 370. 2127-37.
16. Вірусні інфекції, що передаються статевим шляхом. <https://www.delikatno.ru/articles/virusnyie-infekczii-zhenskix-polovyyh-organov/?ysclid=ln8xp0fa9m283263585>.
17. Рэдклиф К. Европейские стандарты диагностики и лечения. Заболевания, передаваемые половым путем. 2006.
18. Patel R., Alderson S., Geretti A. et al. IUSTI/WHO Europe. European guideline for the management of genital herpes — 2010. *Int. J. STD AIDS.* 2011. 22(1). 1-10.
19. Горчакова Н.О. Препарати ехінацеї: минуле, сучасне, майбутнє. *Здоров'я України.* 2002. № 5. С. 3.
20. Andriets O.A. et al. Peculiarities of viral etiology of vulvovaginitis in girls of prepubertal and pubertal age. *Bukovina Medical Journal.* 2004(1). P. 15.
21. De Rosa N., Giampaolino P., Lavitola G., Morra I., Formisano C., Nappi C., Bifulco G. Echinacea Angustifolia and Echinacea Purpurea on the Posttreatment Relapse Incidence of Genital Condylomatosis: A Prospective Randomized Study. *Biomed. Res. Int.* 2019. 11. 2019. 3548396. doi: 10.1155/2019/3548396.
22. Матяш В.І., Груневич А.І., Бранун Т.А. Результаты многолетних клинических исследований эффективности и безопасности использования противовирусного отечественного оригинального инновационного препарата. https://www.researchgate.net/publication/320805501_Rezultaty_mnogoletnih_klinicheskikh_issledovaniy_effektivnosti_i_bezopasnosti_ispolzovania_protivovirusnogo_otecestvennogo_originalnogo_innovacionnogo_preparata. ■