

# Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини

*Н.А. Годлевська, А.В. Старовер*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**Мета дослідження:** вивчення ефективності місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у формі монотерапії при CIN-I–II, спричиненої вірусом папіломи людини (ВПЛ).

**Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 50 жінок з патологією шийки матки, спричиненою різними штамами ВПЛ. Усі жінки проходили обстеження та лікування у Вінницькому міському клінічному пологовому будинку № 1. ПАП-тест на основі рідинної цитології, визначення маркерів проліферації, генотипування з кількісним оцінюванням ВПЛ, визначення стану біоценозу піхви, бактеріоскопія вагінальних виділень проведені у лабораторії Synovo.

**Результати.** Власний клінічний досвід застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у вигляді монотерапії для лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів на тлі папіломавірусної інфекції, комплексна оцінка клінічної ефективності препарату на підставі вивчення скарг пацієнток, ПАП-тесту на основі рідинної цитології, маркерів проліферації p16 та Ki-67, вірусного навантаження, кольпоскопії та результатів гістологічного дослідження змінених ділянок шийки матки засвідчили позитивний лікувальний ефект супозиторіїв, у результаті якого у 96% жінок вдалося досягнути повного регресу патології, а у 4% відзначено перехід CIN-II у CIN-I.

**Заключення.** Позитивний вплив препарату Протефлазид® на стан мікробіоценозу піхви, добра переносимість, зручність застосування та відсутність побічних ефектів дають підстави для його використання у системі охорони здоров'я.

**Ключові слова:** CIN-I–II, папіломавірусна інфекція, супозиторії Протефлазид®.

Вивчення патології шийки матки та можливих наслідків залишається актуальним у сучасній гінекологічній практиці та важливим питанням наукових досліджень і дискусій вчених та практичних лікарів усього світу.

Доведено великою кількістю досліджень, що причинами виникнення патології шийки матки, у тому числі і дисплазії шийки матки, а також раку шийки матки є наявність вірусу папіломи людини (ВПЛ).

Клітини-мішені для ВПЛ – епітеліальні шари шкіри і слизових оболонок. Віруси можуть діяти продуктивно чи трансформуюче на епітелій. При продуктивній дії виникають доброякісні новоутворення – папіломи і кондиломи шкіри та слизових оболонок. Результатом трансформівної дії є дисплазія епітелію шийки матки – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN), прогресуючий розвиток якої призводить до раку шийки матки [3].

Найбільш часто інфікування ВПЛ відбувається у віці 16–25 років, однак майже у 70% випадків інфекція має транзитний характер. Клінічні прояви ВПЛ частіше спостерігаються у більш зрілому віці внаслідок зниження рівня імунного захисту, що нерідко супроводжується процесами передпухлинної та пухлинної трансформації ураженого епітелію. Характерною особливістю ВПЛ є здатність спричинювати проліферацію епітелію шкіри та слизових оболонок, у тому числі і генітального тракту. Доведено існування більше ніж 130 типів папіломавірусів, які відрізняються за будовою ДНК. У світовому масштабі близько 630 млн людей інфіковані ВПЛ. При цьому найчастіше виявляють п'ять високоонкогенних генотипів ВПЛ: ВПЛ-16 (3,2%), ВПЛ-18 (1,4%), ВПЛ-52 (0,9%), ВПЛ-31 (0,8%) та ВПЛ-58 (0,7%) [1]. Але ці цифри відображають лише частоту клінічних проявів ВПЛ, а не справжню кількість інфікованого населення, оскільки не реєструють субклінічні і латентні форми інфекції. Папіломавірусна інфекція може перебігати у кілька етапів:

- 1) первинне інфікування, коли вірус локалізований на обмеженій анатомічній ділянці;
- 2) персистенція вірусного генома в епісомальній формі, що супроводжується продукцією вірусних часток під час диференціювання клітин епітелію (на цьому етапі можливе повторне інфікування);
- 3) онкогенні процеси як наслідок взаємодії вірусних онкогенів з регуляторними білками клітин після інтеграції вірусної ДНК в їхній геном.

Основним шляхом передачі ВПЛ у жінок фертильного віку є статевий. Передача ВПЛ відбувається переважно при статевому акті, у тому числі нетрадиційному (гомосексуальному, орогенітальному, аногенітальному), крім цього, передача збудника можлива трансплацентарно та інтранатально, а також контактано-побутовим шляхом через руки та медичний інструментарій. Але найбільш значущими факторами ризику інфікування ВПЛ вважають:

- ранній початок статевого життя;
- наявність багатьох статевих партнерів;
- наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом;
- шкідливі звички;
- соматичні захворювання, які супроводжуються зниженням імунітету;
- жінки, які багато народжують;
- тривале (більше 5 років) використання гормональних контрацептивів;
- гормонзалежні процеси, при яких спостерігається гіперестрогенія;

- тривале застосування внутрішньоматкових контрацептивів;
- дефіцит вітамінів А, С та бета-каротину у дієті;
- жінки, у партнерів яких визначений рак голівки статевого члена;
- імунодефіцитні стани, включаючи СНІД;
- індивідуальна генетична схильність до гінекологічних злоякісних процесів [2].

У літературі є багато даних про те, що проникнення вірусів папіломи відбувається на рівні незрілих клітин епітелію шкіри та слизових оболонок (базальний шар). Результатом цього є проліферація клітин, але без продукції вірусних частин, оскільки проліферувальні клітини епітелію не спроможні підтримувати життєвий цикл вірусів. Повна реплікація ВПЛ відбувається лише у високоспеціалізованих клітинах багатопшарового плоского епітелію, у тому числі і слизової оболонки шийки матки.

Цитологічне дослідження вогнищ, уражених ВПЛ, у низці робіт засвідчило, що у клітинному матеріалі виявляють здебільшого клітини без ядер, або ортокератотичні клітини.

У разі ураження епітелію шийки матки вірусом папіломи змінюються клітини багатопшарового плоского епітелію, але імунна система не розпізнає ці уражені клітини. Тому відбуваються подальші зміни у клітинній структурі епітелію шийки матки.

Тема залишається актуальною, і відповідно існує велика кількість досліджень і методів лікування патології шийки матки, асоційованої з папіломавірусною інфекцією. Є великий досвід у лікуванні патології шийки матки з місцевим використанням препаратів, в тому числі і інтерферонвмісних, у формі свічок. Існує багато схем лікування та препаратів, які чинять імунологічну дію. Доведено, що інтерферони (ІФН) є видоспецифічними цитокінами, які представляють собою групу біологічно активних білків та глікопротеїдів, які синтезуються клітинами у процесі імунної реакції у відповідь на вплив стимулювальних агентів. Інтерферони – важливі фактори імунітету, перша лінія протизапального захисту [4, 5]. Особливе місце інтерферони посідають тому, що індукція їхнього синтезу, перш за все натуральними кілерами (НК), клітинами моноцитарного ряду, а також дендритними клітинами, попереджає формування специфічних імунних реакцій. Це чітко проявляється при деяких вірусних інфекціях. Подібно до інших цитокінів, специфічні захисні ефекти інтерферонів також реалізують через каскади проведення сигналів.

На першому етапі інфікування локально (у місцях інфекції) ІФН- $\alpha$  та ІФН- $\beta$  чинять наступну дію:

- внутрішньоклітинну інгібіцію репродукції вірусів;
- елімінацію інфікованого матеріалу за допомогою НК-клітин і цитотоксичних лімфоцитів;
- захист від можливого ураження інших неінфікованих клітин.

Однак наведені ефекти не приводять до припинення інфекційного процесу, і застосування препаратів інтерферону супроводжується не тільки низкою побічних ефектів, але й розвитком толерантності до препаратів. Це призводить до подальшого підвищення їхніх доз, наприклад, внаслідок утворення аутоантитіл проти екзогенного рекомбінантного інтерферону, що особливо виражено у разі тривалого перебігу захворювань, за наявності яких показано багаторазове введення інтерферонів у високих концентраціях. Іншим важливим фактором, який обмежує використання препаратів інтерферону в широкій практиці, їхня висока вартість.

На цьому тлі набуває особливої актуальності не стільки проблема наявності чи відсутності на ринку відповідних медикаментозних препаратів, скільки питання розвитку у вірусу резистентності до тих чи інших лікарських засобів. Резистентність набувається лише через мутацію – з виникненням

нового генотипу з'являється новий штам вірусу, перед яким імунна система беззахисна.

У цьому контексті цікавим напрямком вирішення проблеми лікування вірусіндукованої патології шийки матки (неоплазії класу CIN-II, CIN-I) стало застосування препарату вітчизняного виробництва Протефлазид® у формі вагінальних супозиторіїв, який має важливу відмінну особливість від препаратів інтерферонового ряду. Препарат чинить пряму антивірусну дію на РНК та ДНК вірусів, не зумовлює їхні мутації, тож віруси не можуть стати резистентними до його діючої речовини. Діючою речовиною є флаваноїди, які отримані з суміші (1:1) трави щучки дернистої (Herba Deschampsia caespitosa L.) та трави війника наземного (Herba Calamagrostis epigeios L.), що робить життєвий цикл цих препаратів необмеженим. Флаваноїди інгібують ДНК-полімеразу і тимідинкіназу (специфічні ферменти вірусів) у клітинах, які інфіковані вірусом. Пригнічення цих ферментів призводить до припинення реплікації ДНК вірусу, що робить неможливим розмноження вірусу. Крім того, Протефлазид® сприяє покращанню неспецифічного імунітету, підвищуючи рівень ендogenous інтерферону і резистентність організму не тільки до вірусів, але і до бактерій. Препарат також має антиоксидантні властивості, попереджуючи накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів. Тому всі ці властивості при місцевому використанні препарату Протефлазид® у формі супозиторіїв мають особливе значення при лікуванні патологічних станів шийки матки на тлі папіломавірусної етіології.

Вірус – живий мікроорганізм, який паразитує у клітинах макроорганізму. І якщо вірус «харчується» тим самим, чим і клітини людини, то сприймає, як і клітина людини, компоненти злаків, що входять до складу рослинного препарату Протефлазид®, як філогенетично звичні продукти. Злакові – це природні рослинні компоненти, які є фізіологічними для людського організму, ніж хімічні структури. Отже, перша складова загальної проблеми (мутабельність вірусу з набуттям резистентності) вирішена – у даному випадку завдяки наявності рослинного противірусного препарату, який є філогенетично пов'язаний з організмом людини.

Іншим важливим аспектом використання препарату за даної патології є його доступність у мережах вітчизняних аптек та бюджетність порівняно з іншими імуномодельовальними препаратами. Також велике значення має зручність використання препарату.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у формі монотерапії при CIN-I–II, спричиненої ВПЛ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 50 жінок з патологією шийки матки, спричиною різними штамми ВПЛ. Усі жінки проходили обстеження та лікування у Вінницькому міському клінічному пологовому будинку № 1. Комплекс обстеження для відбору пацієнток та оцінювання ефективності лікування включав: вивчення скарг, ПАП-тест на основі рідинної цитології (технологія BD SurePath), визначення маркерів проліферації p16 та Ki-67 за допомогою імуноцитохімічного дослідження, генотипування у кількісному форматі ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68-го типів (аналітична чутливість тест-системи для кількісного визначення ВПЛ 1–5×10<sup>3</sup> копій/мл), кольпоскопію, гістологічне дослідження змінених ділянок шийки матки. Дані показники оцінювали до та через 8 тиж після лікування.

Жінкам також проводили бактеріоскопічне дослідження вагінальних виділень до та після кожного 14-денного курсу лікування (4 рази протягом дослідження), до лікування – оцінювання мікробного складу вагінальних виділень за ме-

Скарги пацієнок до та після лікування, n=50

Скарги	До лікування		Після лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Дискомфорт у піхві	26	52	2	4
Вагінальні виділення	20	40	2	4
Свербіж та печіння у піхві	18	36	-	-
Контактні кровотечі	10	20	-	-
Відсутність скарг	10	20	46	92

Примітка. Загальна кількість не дорівнює 100%, оскільки відзначено поєднання скарг.

тодиною Флороциноз для виключення безумовно патогенної інфекції (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalis*) та оцінювання біоценозу піхви (бактеріальний вагіноз, міко- та уреоплазменная інфекція, вульвовагінальний кандидоз, аеробний вагініт) з визначенням 17 збудників за методом ПЛР. ПАП-тест на основі рідинної цитології, визначення маркерів проліферації, генотипування з кількісним оцінюванням ВПЛ, визначення стану біоценозу піхви, бактеріоскопія вагінальних виділень проведені у лабораторії Synevo.

Кольпоскопію проводили за допомогою кольпоскопу Scaner МК-300 (Україна) з використанням судинних тестів. Біопсію проводили під кольпоскопічним контролем з ділянок виражених патологічних змін за допомогою конхотому.

Матеріал для ПАП-тесту, визначення маркерів проліферації та ВПЛ отримували з ендо- та ектоцервіксу за допомогою комбі-щіточки Cervex-Brush Combi. Оцінювання ПАП-тесту проводили за Bethesda system (2014) з кореляцією за системою Папаніколау, CIN та ВООЗ. При цьому оцінювали якість матеріалу, наявність специфічних інфекційних агентів, клітинні процеси, що не пов'язані з неопластичними процесами (метаплазія, атрофія тощо), наявність ендометріодних клітин, реактивні зміни (запалення), зміни плоского епітелію: NILM – тип I, цитограма у межах норми, NILM – тип II, запальний тип мазка, ASC-US – атипів клітини плоского епітелію нез'ясованого походження, ASC-H – атипів клітини плоского епітелію, що не дозволяють виключити високий ступінь ураження, LSIL – внутрішньо-епітеліальні ураження низького ступеня злоякісності: тип III, легка дисплазія, CIN-I/ тип III, ознаки ВПЛ-інфекції, койлоцитоз, HSIL – внутрішньо-епітеліальні ураження високого ступеня злоякісності: тип III, помірна дисплазія, CIN-II/ тип III, тяжка дисплазія, CIN III/ тип IV, підозра на рак, рак in situ, CIS – інвазивний плоскоклітинний рак, а також зміни залозистого епітелію: AGC-US – атипів клітини залозистого епітелію нез'ясованого походження, AGS favor neoplastic – атипів клітини залозистого епітелію з підозрою на неоплазію, AIS – аденокарцинома in situ, аденокарцинома.

Референтні значення маркерів проліферації – негативна або позитивна реакція, при цьому позитивним результатом вважали лише за виявлення в одній клітині одночасно p16 та Ki-67, що свідчило про наявність злоякісної трансформації в клітинах епітелію шийки матки.

Забір вагінальних виділень для бактеріоскопічного дослідження проводили шпательом з трьох точок – сечівника, заднього склепіння піхви та каналу шийки матки з нанесенням на скельце та наступним забарвленням мазка за Грамом. Під час бактеріоскопії оцінювали кількість лейкоцитів, клітин плоского епітелію, слизу, грампозитивних паличок – лактобацил Додерлайна, інших грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, ступінь чистоти піхви.

Забір матеріалу здійснювали з 10-го до 20-го дня менструального циклу за відсутності кровотечі, не раніше ніж че-

рез 24 год після огляду гінеколога, проведення кольпоскопії, статевому акту або застосування різних вагінальних засобів та не раніше ніж через 3 тиж після попередньої цитології.

Критеріями включення були: наявність цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) I–II ступенів на тлі ВПЛ різних штамів, бажання та можливість жінки лікуватися.

Критерії виключення: наявність цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) – III ступеня, вагінальних інфекцій та будь-яких порушень біоценозу піхви, вік до 23 років (можливість вроджених змін шийки матки), вагітність.

Жінкам було проведено місцеве лікування вагінальними супозиторіями Протефлазід® у вигляді монотерапії за схемою: 1 супозиторій двічі на добу 14 днів щомісячно протягом 3 міс поспіль. Супозиторій потрібно було вводити глибоко у піхву. Інші вагінальні процедури та медикаментозне лікування не застосовували. Протягом усього курсу лікування та до проведення контрольного обстеження пацієнтки використовували презерватив як засіб попередження реінфікування.

Після проведеного лікування за наявності часткового регресу проводили кріодеструкцію змінених ділянок шийки матки.

Ефективність лікування оцінювали на підставі зміни скарг пацієнок, результатів ПАП-тесту, маркерів проліферації, вірусного навантаження ВПЛ, кольпоскопічної картини та результатів гістологічного дослідження. Також оцінювали вплив препарату на біоценоз піхви, переносимість та наявність побічних дій.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

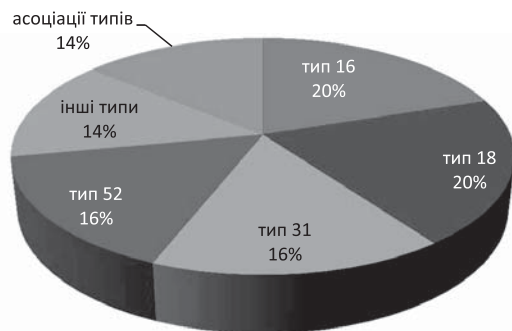
З 380 жінок, які звернулися до гінеколога з різних причин та яким було проведено скринінгове цитологічне дослідження за методикою Папаніколау, було відібрано 50, які увійшли у групу дослідження згідно з критеріями включення.

В обстеженій групі пацієнок у віці 23–30 років було 30 (60,0%) жінок, 30–35 років – 20 (40,0%). Середній вік початку статевого життя становив  $16,8 \pm 1,9$  року. Більшість жінок (47–94%) мали 2 та більше статевих партнерів. Жінок, які не народжували, було 26 (52,0%), однак всі мали репродуктивні плани на майбутнє. Усі пацієнтки відмовились від деструктивного лікування патології шийки матки.

Скарги жінок до початку та після лікування представлені у табл. 1.

До початку лікування жінки скаржились переважно на дискомфорт у піхві – 52%, вагінальні виділення – 40%, свербіж та печіння у піхві – 36%, контактні кровотечі – 20%. Однак привертає увагу те, що кожна п'ята жінка (20%) скарг не мала, і тільки під час онкопрофогляду були виявлені зміни у шийці матки.

Після проведеного лікування 92% жінок відзначили покращання суб'єктивних відчуттів і скарг не пред'являли; зменшення відчуття дискомфорту зазначили 24 (92%) пацієнтки з 26, а вагінальних виділень – 18 (90%) з 20, тих, які мали такі скарги до лікування.



**Мал. 1. Генотипи вірусів папіломи людини в обстежених пацієнток, n=50**

Видовий склад вірусів папіломи, виявлений під час генотипування штамів у цервікальному зскрібку, представлений на мал. 1.

Як видно з мал. 1, переважно у жінок виявлено ВПЛ 16-го та 18-го типів – по 10 (20%), дещо рідше типи 31-й та 52-й – по 8 пацієнток (16%), інші типи та асоціації мали по 7 (14%) обстежених. Отже, переважна більшість жінок – 36 (72%) – були інфіковані одним видом вірусу високого канцерогенного ризику.

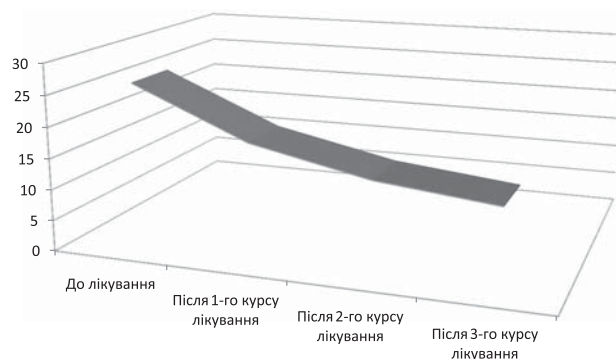
Результати бактеріоскопічного дослідження вагінальних виділень до та після кожного з 14-денних курсів лікування наведені на мал. 2 і 3.

Як видно з мал. 2, кількість лейкоцитів у полі зору вагінальних виділень жінок переважала кокова флора – у  $26 \pm 2,3$  на початку лікування до  $12 \pm 1,8$  після третього 14-денного курсу застосування супозиторіїв Протефлазид®, що свідчить про зменшення ознак запалення слизової оболонки піхви на тлі застосування препарату.

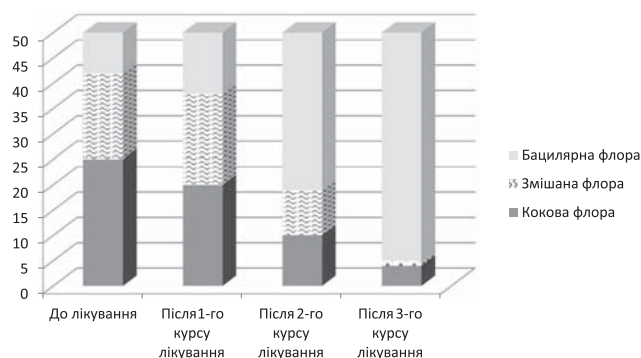
Результати дослідження свідчать, що до лікування у вагінальних виділеннях жінок переважала кокова флора – у 25 (50%), бацилярна флора (палички Додерлайна) відзначена лише у 8 пацієнток (16%). У динаміці лікування кількість жінок, у яких виявляли лактобацили, прогресивно зростала, і після третього курсу лікування супозиторіями Протефлазид® кількість таких пацієнток становила 45 (90%), що свідчить про позитивний вплив препарату на стан мікрофлори піхви та його нормалізацію.

ПАП-тест на основі рідинної цитології виконували до та через 8 тиж після останнього курсу лікування супозиторіями Протефлазид®. При цьому були отримані наступні результати – табл. 2.

Як видно з представлених результатів, переважна більшість жінок – 40 (80%) – до лікування мали ознаки цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня, а у 10 (20%) відзначено наявність клітин з атипією нез'ясованого походження, що вимагало уточнення діагнозу. Через 8 тиж після проведеного 3-циклового курсу лікування супозиторіями Протефлазид® у 10 (20%) пацієнток фіксували повну



**Мал. 2. Кількість лейкоцитів у вагінальних виділеннях до, в динаміці та після лікування**



**Мал. 3. Склад вагінальної мікрофлори до, в динаміці та після лікування**

нормалізацію цитологічної картини, у 36 (72%) – зникнення ознак інтраепітеліальної неоплазії шийки матки. Отже, у 92% випадків спостерігався позитивний цитологічний ефект після застосування препарату.

Під час дослідження на наявність у цервікальному матеріалі маркерів проліферації p16 та Ki-67 виявлено, що до лікування лише p16 був зафіксований у 5 (10%) пацієнток, а лише Ki-67 – у 4 (8%). Жінки з наявністю позитивних маркерів p16 та Ki-67 одночасно у дослідження включені не були у зв'язку з високою вірогідністю малігнізації. Через 8 тиж після проведеного лікування дані маркери не виявляли в жодної жінки.

Нами також було оцінено вірусне навантаження до та через 8 тиж після 3-го курсу лікування супозиторіями Протефлазид®. Отримані результати наведені у табл. 3.

Як видно з представлених даних, до лікування у жінок відзначено клінічно значуще навантаження ВПЛ (більше  $5 \text{ Lg ВПЛ}/10^3$  клітин), а після лікування у 40 (80%) обстежених навантаження достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшилось практично вдвічі та стало клінічно незначущим (менше  $3 \text{ Lg ВПЛ}/10^3$  клітин). У 10 пацієнток (20%) після лікування

Таблиця 2

**Результати ПАП-тесту на основі рідинної цитології до та після лікування, n=50**

Оцінка	До лікування		Після лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
NILM, тип I	-	-	10	20
NILM, тип II	-	-	31	62
ASC-US	10	20	5	10
LSIL	40	80	4	8



Таблиця 3

**Вірусне навантаження ВПЛ до та після лікування**

Показник	Вірусне навантаження (Lg ПВЛ/10 <sup>5</sup> клітин)
До лікування	5,1±0,35
Через 8 тиж після лікування	2,8±0,36
Ефект лікування	-2,3*±0,43

Примітка. \* – p<0,05.

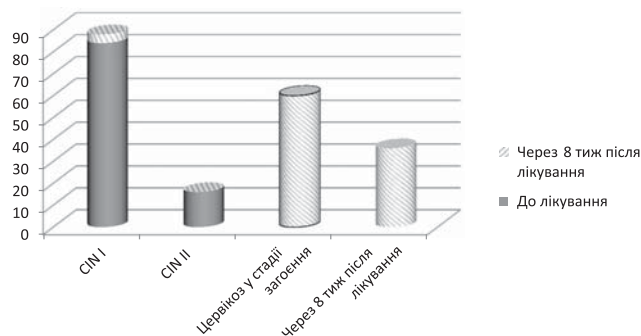
вірус взагалі не був виділений, що свідчить про його елімінацію на тлі лікування та про пряму антивірусну дію супозиторіїв Протефлазид®.

Динаміка кольпоскопічної картини до та після лікування представлена у табл. 4.

Аналіз отриманих даних свідчить, що через 8 тиж після 3-го курсу лікування супозиторіями Протефлазид® у 25 (50%) жінок відзначено нормалізацію кольпоскопічної картини, у 17 (34%) – значне покращання та лише у 8 (16%) пацієнток кольпоскопічна картина залишилась аномальною. При цьому частота виявлення лейкоплакій та кератозу зменшилась з 20% до 4%, йод-негативних ділянок – з 24% до 4%, ацето-білого епітелію – з 30% до 8%, мозаїка та пунктація становили 20% та 16% відповідно до лікування, а після лікування не виявлені у жодної жінки. Отже, сумарно у 42 (84%) жінок з групи дослідження відзначено позитивний вплив препарату на стан шийки матки за результатами кольпоскопії.

Для прикінцевої встановлення діагнозу та оцінювання ефективності лікування жінкам до та через 8 тиж після останнього курсу лікування супозиторіями Протефлазид® було проведено гістологічне дослідження змінених ділянок шийки матки. Результати представлені на мал. 4 і у табл. 5.

Згідно з результатами до лікування гістологічна картина у 42 жінок (84%) була представлена цервікальною інтраепітеліальною неоплазією легкого ступеня (CIN-I), у 8 (16%) – помірного ступеня (CIN-II). Після останнього курсу лікування супозиторіями Протефлазид® сумарно у 48 (96%)



**Мал. 4. Результати гістологічного дослідження біоптату шийки матки до та після лікування, n=50**

пацієнток відзначено повний регрес CIN (морфологічно визначили цервікоз у стадії загоювання – у 30 (60%) або стаціонарний цервікоз – у 18 (36%), а у 2 (4%) – перехід CIN-II у CIN-I, тобто покращання гістологічної картини.

Отже, комплексна оцінка ефективності 3-циклового курсу лікування супозиторіями Протефлазид® (по 14 днів кожний) цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів на тлі ПВЛ на підставі клініки, результатів ПАП-тесту на основі рідинної цитології, визначення маркерів проліферації, вірусного навантаження, кольпоскопічного та гістологічного досліджень, що дозволяє підвищити точність отриманих даних, засвідчила 100% позитивний результат дії препарату, при цьому повний регрес патології спостерігався у 96% випадків, а у 4% відзначено покращання стану шийки матки.

Під час оцінювання переносимості та побічних дій супозиторіїв Протефлазид® було відзначено, що препарат добре переносився всіма жінками, вводився безболісно, тільки 5 (10,0%) з них були стурбовані тим, що супозиторії погано розсмоктувалися у піхві, але це не потребувало додаткових втручань. Усі жінки відзначили зручність використання препарату у формі супозиторіїв.

Таблиця 4

**Кольпоскопічні ознаки у жінок до та через 8 тиж після лікування, n=50**

Кольпоскопічна ознака	До лікування		Через 8 тиж після лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Лейкоплакія або кератоз	10	20	2	4
Йод-негативна зона	12	24	2	4
Ацето-білий епітелій	15	30	4	8
Мозаїка	10	20	-	-
Пунктація	8	16	-	-
Ектопія циліндричного епітелію	10	20	17	34
Нормальна картина	-	-	25	50

Примітка. Сума перевищує 100%, оскільки спостерігалось поєднання ознак.

Таблиця 5

**Результати гістологічного дослідження біоптату шийки матки до та після лікування, n=50**

Показник	До лікування		Через 8 тиж після лікування	
	Абс. число	%	Абс. число	%
CIN-I	42	84	2	4
CIN-II	8	16	0	0
Цервікоз у стадії загоювання			30	60
Стационарний цервікоз			18	36

## ВИСНОВКИ

Клінічне оцінювання ефективності місцевого застосування вагінальних супозиторіїв Протефлазид® у вигляді 3 циклів монотерапії (по 14 днів протягом 3 міс) засвідчило позитивний вплив на стан шийки матки за результатами ПАП-тесту на основі рідинної цитології – зменшення виявлення LSIS з 80% до 8%, нормалізація у 82% випадків; стан колькоскопічної картини – нормальна картина після лікування спостерігалась у 82% жінок; зникнення маркерів проліферації p16 та Ki-67 у всіх випадках; достовірне змен-

**Клиническая эффективность местного использования вагинальных суппозиторийв Протефлазид® в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и умеренной степени, вызванной вирусом папилломы человека**

**Н.А. Годлевская, А.В. Старовер**

**Цель исследования:** изучение эффективности местного применения вагинальных суппозиторийв Протефлазид® в форме монотерапии при CIN-I-II, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ).

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 50 женщин с патологией шейки матки, вызванной различными штаммами ВПЧ. Все женщины проходили обследование и лечение в Винницком городском клиническом роддоме № 1. ПАП-тест на основе жидкостной цитологии, определение маркеров пролиферации, генотипирование с количественным оцениванием ВПЧ, определение состояния биоценоза влагалища, бактериоскопия влагалищных выделений выполнены в лаборатории Synevo.

**Результаты.** Собственный клинический опыт применения вагинальных суппозиторийв Протефлазид® в виде монотерапии для лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и умеренной степени на фоне папилломавирусной инфекции, комплексная оценка клинической эффективности препарата на основании изучения жалоб пациенток, ПАП-теста на основе жидкостной цитологии, маркеров пролиферации p16 и Ki-67, вирусной нагрузки, кольпоскопии и результатов гистологического исследования измененных участков шейки матки показали положительный лечебный эффект суппозиторийв, в результате которого у 96% женщин удалось достичь полного регресса патологии, а у 4% отмечен переход CIN-II в CIN-I.

**Заключение.** Положительное влияние препарата Протефлазид® на состояние микробиотоза влагалища, хорошая переносимость, удобство применения и отсутствие побочных эффектов дают основания для его использования в системе здравоохранения.

**Ключевые слова:** CIN-I-II, папилломавирусная инфекция, суппозитории Протефлазид®.

шення вірусного навантаження у 1,8 разу; морфологічно підтверджений регрес цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у 96% та перехід CIN-II у CIN-I у 4% випадків. Також відзначено позитивний вплив супозиторіїв на мікробіоценоз піхви, що проявлялось зниженням кількості лейкоцитів у полі зору у 2,16 разу, збільшенням частоти виявлення лактобацил у 5,6 разу. Крім того, даний спосіб лікування добре переносився пацієнтками, зручний, проводився амбулаторно, безболісний та практично не мав побічних ефектів.

**Clinical efficacy of topical use of vaginal suppositories Proteflazid® in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia of mild and moderate degree caused by the human papilloma virus**  
**N.A. Godlevskaya, A.V. Starover**

**The objective:** to study the effectiveness of topical vaginal suppositories Proteflazid® in the form of monotherapy for CIN-the I-II, caused by the human papilloma virus (HPV).

**Patients and methods.** The study involved 50 women with cervical pathology caused by various strains of human papillomavirus (HPV). All the women were examined and treated in Vinnytsia city clinical hospital № 1. PAP test based on liquid-based cytology, determining proliferation markers HPV genotyping quantitative bacterioscopy, determination of the status of the vagina biocenosis bacterioscopy vaginal discharge performed in the laboratory Synevo.

**Results.** Own clinical experience vaginal suppositories Proteflazid® as monotherapy for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia mild to moderate from HPV infection, the complex evaluation of clinical efficacy based on the study of patients complaints, PAP-test based on liquid-based cytology, proliferation markers p16 and Ki-67, viral load, colposcopy and results of histological examination of altered cervical sites showed a positive therapeutic effect with suppositories, which resulted in 96% of women achieved complete regression of disease, and 4% marked shift in the CIN-II CIN-I.

**Conclusion.** The positive effect of the drug on the state of the vagina Proteflazid® microbiocenosis, good tolerability, ease of use and lack of side effects give reason for its use in the health care system.

**Key words:** CIN-I-II, papillomavirus infection, suppositories Proteflazid®.

## Сведения об авторах

Годлевская Наталья Аркадьевна – Кафедра акушерства и гинекологии №1 Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (067) 783-63-45. E-mail: godlevskaya1903@ukr.net

Старовер Анжелика Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии №1 Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (067) 916-90-60. E-mail: poltorak.lika@mail.ru

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Протефлазид®: специфическая активность в доклинических исследованиях, эффективность и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека (систематический обзор) / В.В. Каминский, М.Н. Шалько, Л.И. Воробьева, О.В. Ромащенко, А.И. Гриневиц // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 122–132.

2. Досвід використання препарату Протефлазид® в лікуванні патології шийки матки, асоційованою з папіломавірусною інфекцією / Годлевська Н.А., Старовер А.В. // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2012. Т. 16, № 1. – С. 91–96.

3. Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології / Л.І. Воробйова // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 21–24.

4. Ефективність застосування та переносимість імуномодуляторів у жінок із папіломавірусною інфекцією, поєднаною з передпухлинними процесами шийки матки та уrogenітальною мікст-інфекцією / Л.В. Суслікова, О.М. Борис, В.В. Суменко, А.В. Камінський, А.В. Сербенюк // Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 140–146.

5. Анализ эффективности действия иммуномодуляторов, используемых в лечении папилломавирусной инфекции / С.М. Карташов, О.А. Белодед // Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 40–41.

Статья поступила в редакцию 20.03.17



# ПРОТЕФЛАЗІД®

ВАГІНАЛЬНІ СУПОЗИТОРІЇ

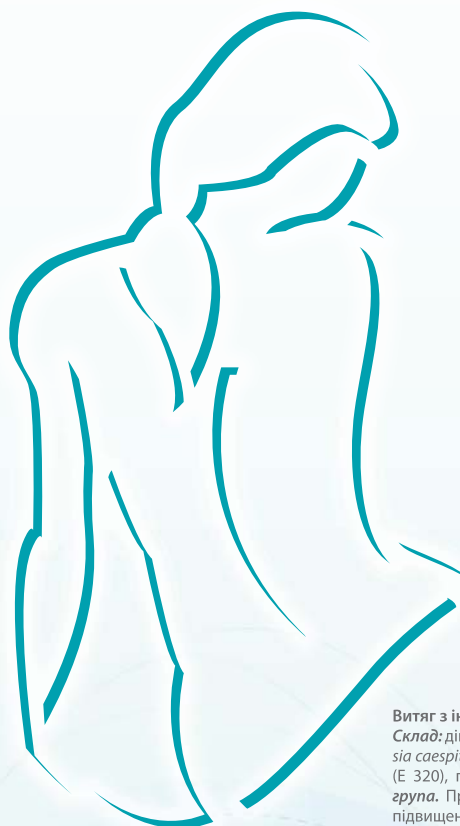
## Місцеве етіотропне лікування вірусних інфекцій

Препарат Протефлазід, супозиторії показаний для лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених:

- ✓ вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штами;
- ✓ вірусами простого герпесу (Herpes simplex) I-го та II-го типів, цитомегаловірусом та вірусом Епштейна-Барр.

У складі комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених:

- ✓ збудниками запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, патогенні грибки, хламідії, мікоплазми, уреоплазми).



Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД, супозиторії.

**Склад:** діюча речовина: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазиду, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa L.*) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios L.*), не менше 1,8 мг; допоміжні речовини: бутилгідроксіанізол (Е 320), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до одержання маси 3 г. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X. Інші гінекологічні засоби. Код АТХ G02C X. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Побічні реакції.** При застосуванні препарату можливий незначний місцевий свербіж або печія слизової оболонки, які зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Фармекс Груп», Україна, 08300, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100. **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм», Україна, 04073, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, 136-Б. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в Інструкції для медичного застосування. РП №UA/4220/02/01 від 17.02.2016 № 104, дійсне до 17.02.2021. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей.