

# ЕФЕКТИВНІСТЬ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИСЕПТИЧНОГО ЗАСОБУ З МОЛЕКУЛОЮ ОКТЕНІДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ В ЛІКУВАННІ ЖІНОК ІЗ ASC-US ТА LSIL, ЯКІ КУРЯТЬ



**О.О. АКУЛІНА**

к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та онкогінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків  
ORCID: 0000-0002-4892-8989

**Контакти:**

Акуліна Олена Олександрівна  
ХМАПО, кафедра акушерства, гінекології та онкогінекології  
61176, Харків, Амосова 58  
Тел.: +38 (057) 711 35 56;  
+38 (067) 105 64 78  
email: bellefemme1707@ukr.net

## ВСТУП

Згідно з літературними даними, рак шийки матки (РШМ) – найпоширеніше новоутворення, асоційоване з вірусом папіломи людини (ВПЛ) [25]. Зараження ВПЛ є звичайним явищем, і в більшості людей організм може позбутися інфекції самостійно: понад 90% інфекцій ВПЛ носять тимчасовий характер і виліковуються недостатньо вивченою імунною відповіддю протягом 6–18 місяців [4], хоча може статися і повторне інфікування тим самим або іншими підтипами ВПЛ [6].

Інфікування ВПЛ відбувається статевим шляхом. Декілька факторів, пов'язаних із сексуальним анамнезом, можуть значно збільшити ризик розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) та РШМ [14]. На цей ризик, швидше за все, впливає збільшення ймовірності контакту слизової шийки матки з ВПЛ завдяки ранньому початку статевого життя (особливо до 18 років), наявності великої кількості статевих партнерів (більше 10, з кожним наступним партнером ймовірність зараження ВПЛ зростає на 4%), а також супутні генітальні інфекції, порушення імунітету та мікробіоти піхви, шкідливі звички (зокрема куріння) [9].

Куріння призводить до потрапляння в організм чужорідних хімічних речовин, що пошкоджують ДНК клітин шийки матки (ШМ) і виділяються практично всіма екскреторними органами. У ВПЛ є ділянки, які активізуються під впливом нікотину (активний курець) і канцерогенних смол тютюнового диму (пасивний курець, який знаходиться поряд) [12, 26]. Вчені вважають, що речовини, які містяться в тютюновому димі, поглинаються кров'ю і досягають епітелію ШМ [13, 43]. Аналіз хімічних речовин із цервікального слизу жінок, які курять, виявив цілий ряд мутагенів і канцерогенів, довівши, що в слизовій оболонці ШМ присутні як нікотин, так і його основний метаболіт котинін [27, 31, 43].

Крім того, проникаючи в тканини, нікотин чинить канцерогенний вплив на епітелій ШМ (особливо якщо жінка почала курити в молодому віці, коли епітелій ШМ найбільш уразливий для інфекції, спричиненої ВПЛ) і робить його ще уразливішим для токсичних речовин сигарет [12, 31, 36]. Тобто ці фактори викликають взаємопотенціюючу дію [43].

ВПЛ здатний досить довго персистувати в багат шаровому плоскому епітелії і за підходящих умов, одними з яких є дефіцит імунітету та куріння, сприяти рецидиву захворювання. У 20–30% при персистенції ВПЛ спостерігається прогресування захворювання [30].

Епідеміологічні дослідження, проведені в Швеції і США, виявили пряму залежність між курінням і РШМ [28]. У жінок, які палять, ризик розвитку преінвазивного раку в 3,5 рази вищий, ніж без цієї звички. Цей ризик пов'язаний з інтенсивністю куріння – для тих, хто курить інтенсивно, він в 12,7 разів вище, ніж для жінок, які не курять зовсім, а ризик важкої дисплазії у курців підвищений у 10 разів. Ризик розвитку РШМ в 3 рази вищий у жінок, які курять більше 17 сигарет в день, і в 2 рази вищий при курінні від 11 до 16 сигарет [27]. Навіть якщо палить чоловік, то відносний ризик інвазивного РШМ у жінки підвищується на 30% [28]. Встановлено, що відмова від паління під час лікування патології ШМ може подвоїти шанси на покращення результату [31]. Теоретично куріння збільшує частоту і стійкість цервікальних ВПЛ-інфекцій за рахунок пригнічення місцевої імунної функції.

Тютюнопаління змінює різноманітність як вагінальної мікрофлори, так і метаболітів піхви. У жінок, які палять, спостерігається дисбаланс вагінальної флори, який може сприяти розвитку бактеріальних і вірусних інфекцій, що передаються статевим шляхом, і навіть ушкоджувати структури епітелію ШМ або послаблювати імунну відповідь. Куріння сигарет пов'язане як з діагнозом бактеріального вагінозу, так і зі змінною мікробіоти піхви, позбавленої захисних *Lactobacillus spp.* [14]. Останнім часом зростає кількість даних, які дозволяють припустити, що мікробіота піхви відіграє значну роль у розвитку хронічного запалення, інфікуванні ВПЛ, прогресуванні до ЦІН або інвазивного раку [1, 7, 8, 16, 40].

Здоров'я жіночого репродуктивного тракту частіше пов'язано з низьким мікробним різноманіттям і переважанням тільки одного або декількох видів *Lactobacillus* [11, 13]. J.E. Lee та колеги [29] вперше проаналізували взаємозв'язок між інфекцією ВПЛ і вагінальною флорою, виявивши вищу різноманітність мікро-

біоти піхви в жінок, інфікованих ВПЛ. Незабаром після цього R.M. Brotman [21] з'ясував, що тип вагінальної мікробіоти може бути пов'язаний із кліренсом або стійкістю ВПЛ, а куріння корелює зі стійкістю до ВПЛ і ЦІН, а також зі зменшенням кількості *Lactobacillus* і дисбіозом.

Таким чином, багато експертів почали звертати увагу на дисбіоз нижніх відділів статевих шляхів у жінок і робити висновки, що порушення вагінальної мікробіоти може безпосередньо асоціюватися із інфікуванням ВПЛ і навіть сприяти розвитку РШМ [1, 7, 8, 11, 17, 18, 40, 41].

*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.* і *Atopobium vaginae* найбільше поширені переважно при інфікуванні ВПЛ 16 і 18 типів або ракових захворюваннях піхви та/або ШМ [37]. На думку низки авторів, у жінок із ВПЛ-16/18 більше порушене мікросередовище статевих органів, що може пояснити, чому ВПЛ-16/18 є найбільш канцерогенними типами цього вірусу [3, 24].

Дисбіоз призводить до порушення роботи ключових білків вагінального епітеліального цитоскелету з підвищеною загибеллю клітин, що викликає пошкодження і десквамацію епітеліальних клітин. Ця зміна потенційно може полегшити проникнення ВПЛ в базальні епітеліальні клітини зони трансформації ШМ, де «процвітає» вірус і розвивається ЦІН [33, 34].

Природний перебіг ЦІН і РШМ є послідовним процесом, кожен етап якого характеризується певними цитологічними і гістологічними змінами [5, 42, 44]; в даний час найчастіше використовується цитологічна класифікація Bethesda (2001) з виділенням ступенів епітеліальних ушкоджень ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL і AGC, які не є гістопатологічними поняттями і лише в певному відсотку випадків відповідають ЦІН I–III ступеня, плоскоклітинного і (рідко) залозистого варіантів раку.

Висновок ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, атипів клітини плоского епітелію неясного значення) характеризують такі морфологічні зміни в клітинах, яких якісно і кількісно недостатньо для встановлення діагнозу ЦІН. Цитологічна картина не дозволяє диференціювати зміни сквамозного епітелію між реактивними і диспластичними.

LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) – інтраепітеліальні зміни плоского епітелію низького ступеня, включають ураження, асоційовані з ВПЛ і ЦІН I ступеня [22, 23].

Виявлення атипів клітин в мазках далеко не завжди означає, що пацієнтка хвора на ЦІН або РШМ.

Одним із рішень для відновлення здорового балансу мікробіоти є застосування антисептиків [2, 3, 16, 19]. Водночас зарубіжний досвід їх використання вкрай обмежений, тому що широкого розповсюдження в терапії вагінальних інфекцій в європейських країнах і США вони не отримали. Невелика кількість даних показує, що антисептики мають рівну ефективність при лікуванні, наприклад, бактеріального вагінозу в порівнянні з лікуванням кліндамицином або метронідазолом при короткостроковому спостереженні [18].

Внаслідок зміни епідеміології інфекційно-запальних захворювань статевих шляхів (високої частоти поєднання інфекцій) і стійкості їх збудників до протимікробних препаратів, що спостерігається останніми роками, виникає необхідність у розробці нових підходів і рекомендацій щодо попередження та лікування вагінальних інфекцій [3, 10, 19].

Вимоги до сучасних препаратів для лікування вагінальних інфекцій включають: широкий спектр дії; наявність відповід-

них показань в інструкції; мінімальний вплив на біоценоз піхви; клінічну ефективність; хорошу переносимість; економічну доступність; можливість застосування в період вагітності, а також наявність доказової бази [2, 3].

У багатьох традиційно застосовуваних препаратів немає доказової бази або навіть відповідних показань до застосування в інструкції [14]. Не останнім за значимістю є факт, що вітчизняні клініцисти змушені орієнтуватися на дані рандомізованих клінічних досліджень, переважно проведених за кордоном, тоді як навіть на території України поширеність інфекційних агентів і їхня чутливість до антимікробних лікарських засобів часом істотно різняться.

На сьогодні в Україні зареєстровано антисептик на основі молекули октенідину дигідрохлориду в складі супозиторіїв Продексин. Октенідин має широкий спектр антимікробної, протигрибкової та противірусної дії за рахунок взаємодії з ліпопротеїдними структурами оболонки і клітинних мембран патогенних мікроорганізмів, що призводить до їх руйнування і загибелі [10, 19].

У роботі G.N. Dorcea та ін. відзначена ефективність молекули октенідину дигідрохлориду та його вплив на *Staphylococcus epidermidis* і *Staphylococcus aureus* [35]. Незважаючи на високу антимікробну ефективність, октенідину дигідрохлорид не чинить негативного впливу на епітеліальну тканину ШМ і піхви. За хімічною природою октенідин є поверхнево активною речовиною, що зв'язує і відокремлює ліпіди від оболонки інфектантів за принципами електростатики [32, 35]. Основною мішенню для октенідину, як і для інших катіонних антисептиків, є гліцерофосфат мембран бактеріальних клітин. Активні позитивно заряджені хвости молекул октенідину з'єднуються з негативно зарядженими ліпідами мембрани патогенів, взаємодіють із полісахаридами в клітинній стінці мікроорганізмів і цитоплазматичними бактеріальними ферментними системами, змінюють поверхневий натяг на межі розподілу середовищ і виривають із неї ліпіди, порушуючи таким чином цілісність клітин, що призводить до руйнування цитоплазматичної мембрани і загибелі бактеріальної клітини [32].

Роль антисептиків полягає в усуненні або скороченні числа мікроорганізмів в рані чи піхві. Неправильне використання антисептиків у будь-яких концентраціях може призвести до зниження чутливості певних штамів [19]. Вторинна мета застосування антисептиків – позитивна дія на проліферацію та регенерацію тканин.

Октенідину дигідрохлорид характеризується помітною ефективністю, з присутнім ефектом залишковості (реманентності), вираженим чіткіше при повторних обробках із рівними інтервалами. Зниження кількості мікробів, досягнуте після кожного застосування, більш ніж компенсує відновлення мікрофлори в проміжках між застосуваннями. Завдяки цьому відбувається подальше тривале зниження числа мікробів. Крім катіонної молекулярної будови, спостережується реманентність обумовлена зокрема тим фактом, що октенідин не поглинається вагінальною слизовою оболонкою і таким чином довше зберігається на поверхні [32].

З метою порівняння переносимості різних антисептиків для ран був уведений так званий індекс біосумісності (ІБ) (Kramer et al., 2006) [10]. ІБ впливає з концентрації напівмаксимального інгібування  $IC_{50}$ , виведеної на підставі лабораторного

# ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

дослідження на цитотоксичність і розрахованої за тих самих умов, а також концентрації, яка приводить до мінімального зниження в три логарифмічних кроки в кількісному випробуванні суспензії по відношенню до тест-бактерій. В даному випадку октенідин продемонстрував себе найкраще. Тобто якщо взяти за основу ІБ, октенідин у порівнянні з полігексанидом є найкращою речовиною в терапевтичному діапазоні, оскільки при аналогічному обсязі його ефективність значно вища, а цитотоксичність взагалі відсутня.

Говорячи про терапію вагінальних інфекцій, слід визнати, що сучасний клініцист стикається із серйозними труднощами у виборі тактики і препарату як з практичної, так і з юридичної точки зору. Більшість пацієнток потребують призначення лікування в момент звернення, ще до отримання результатів обстеження, внаслідок чого терапія першої лінії, як правило, носить вимушено емпіричний характер [14]. Серед збудників переважають мікробні асоціації, що досить часто формують стійкі до зовнішнього впливу колонії біоплівки, які створюють усталені патологічні біоценози піхви [16, 18]. Октенідину дигідрохлорид продемонстрував високу активність *in vitro* щодо біоплівок, сформованих із госпітальних штамів мікроорганізмів, та показав низький ризик формування резистентності мікроорганізмів. Це пов'язано як з неспецифічним механізмом дії октенідину, так і з його високими концентраціями, використовуваними в клінічній практиці [35].

**Мета дослідження:** вивчити ефективність місцевого застосування молекули октенідину дигідрохлориду у складі вагінальних супозиторіїв Продексин для лікування жінок із ASC-US та LSIL з урахуванням статусу куріння.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 45 жінок з виявленими цитологічними змінами ASC-US або LSIL, які курили. Усі жінки проходили обстеження та лікування на кафедрі акушерства, гінекології та онкогінекології ХМАПО та в міському кабінеті патології ШМ з листопада 2020 по квітень 2021 р.

Критерії включення: жінки, що курять з 21 року, з документально підтвердженими аномаліями ПАП-мазка (ASC-US, LSIL), ВПЛ-тестування. Критерії виключення: гістологічно підтверджена ЦІН II чи III ступеня після проведення кольпоскопії.

Комплекс обстеження: ПАП-тест на основі рідинної цитології (технологія BD SurePath) термінологічної системи Бетесда [17, 44], генотипування ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 типів у кількісному форматі (аналітична чутливість тест-системи для кількісного визначення  $10^3$  копій/мл), скринінг причин вагініту (проведені у лабораторії «Сінево»).

Після отримання результатів цитологічного скринінгу на ASC-US або LSIL всім хворим проводилося кольпоскопічне обстеження ШМ за допомогою кольпоскопу Scanner MK 300 (Україна) з використанням судинних тестів, з метою визначення уражень ЦІН-II і вище.

Кольпоскопія, ПАП-мазок та скринінг причин вагініту проводилися двічі: на початку дослідження і після закінчення лікування. ДНК ВПЛ було заплановано визначити перед початком лікування та через 6–12 місяців (на дру-

гому етапі дослідження), за зразок взято дослідження ALTS (США, 1996–2000).

Згідно з основною метою дослідження, жінкам, які курять і мають ASC-US або LSIL за результатами ПАП-тесту, було проведено місцеве лікування вагінальними супозиторіями Продексин. Спочатку пацієнтки застосовували 20 супозиторіїв щодоби, а далі ще по 10 у двох послідовних циклах. Супозиторії рекомендували вводити глибоко у піхву перед сном.

Ефективність лікування оцінювали після його закінчення на підставі отримання висновку I чи II типу NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy) – негативні результати щодо внутрішньоепітеліального ураження або злоякісного утворення. Також оцінювали вплив препарату (переносимість), наявність побічних (алергічних) реакцій та прийнятність (комплаєнтність) лікування.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усього в дослідження було включено 45 жінок, що палять, віком від 21 до 48 років, які були розділені на 2 групи: 23 пацієнтки з ASC-US і 22 пацієнтки з LSIL.

Середній вік жінок із ASC-US становив  $30,9 \pm 2,05$  року, молодшими від 30 років були 8 пацієнток ( $34,7\% \pm 2,56$ ). У групі LSIL молодшими від 30 років були тільки 3 пацієнтки ( $13,6\% \pm 1,32$ ), середній вік склав  $34,1 \pm 2,76$  року. В середньому жінки з ASC-US були на 3 роки молодшими від жінок з LSIL.

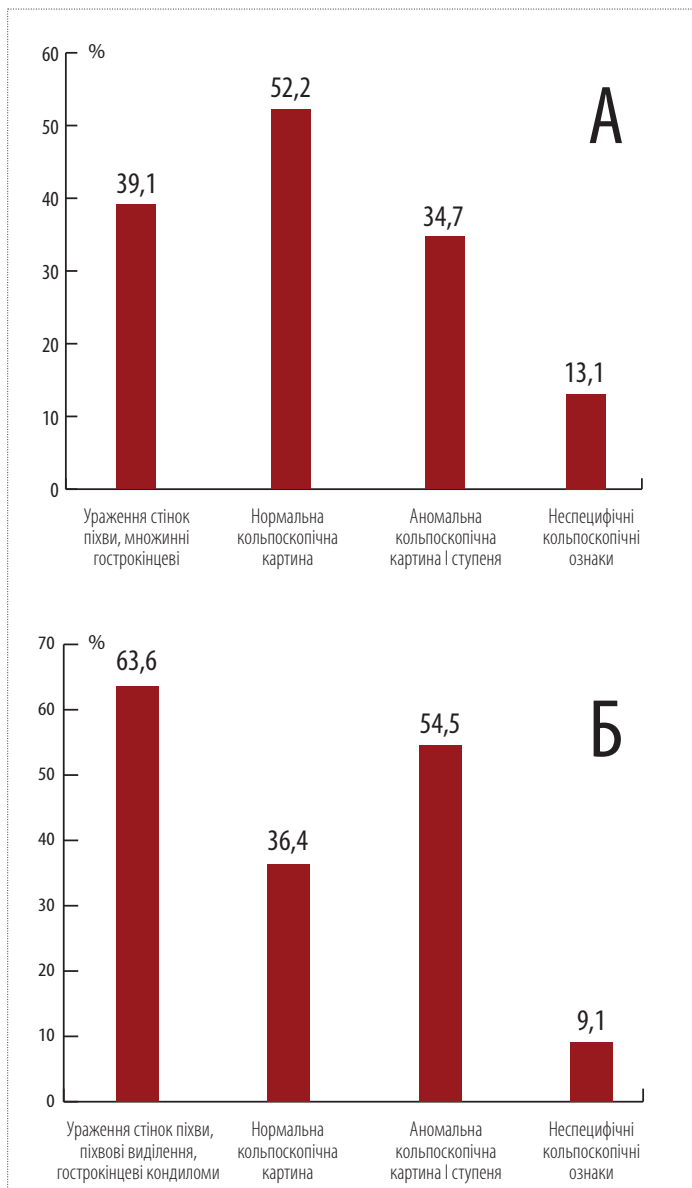
Середній вік початку статевого життя жінок із ASC-US склав  $18,2 \pm 2,67$  року, що майже на рік пізніше, ніж у групі LSIL –  $17,5 \pm 2,74$  року. Більшість жінок в обох групах розпочала статеве життя до 18 років. Кількість їхніх статевих партнерів коливалася від 1 до 10, склавши в середньому  $5,8 \pm 2,05$  партнера в групі ASC-US та  $4,6 \pm 2,76$  в групі LSIL.

Менша частина жінок (до 10%) в обох групах відзначила своє тютюнопаління як «баловство» – по 1–2 сигарети в компанії, але 90% жінок були заядлими курцями і курили від 7–15 до 20–30 сигарет на день. У групі з ASC-US жінки почали курити раніше і продовжували це робити довше:  $11,8 \pm 2,05$  року в порівнянні з жінками з групи LSIL –  $10,3 \pm 2,76$  років. При цьому пацієнтки групи ASC-US викурювали більше сигарет, ніж жінки з LSIL – відповідно  $11,4 \pm 2,04$  проти  $8,0 \pm 2,75$  сигарет на день.

Обстеження на ВПЛ дозволило скласти уявлення про типи, навантаження та видові різноманіття в жінок досліджуваних груп. Так, видовий склад ВПЛ, виявлений під час генотипування штамів у цервікальному матеріалі жінок, які курять, переважно характеризувався наявністю ВПЛ-16 та ВПЛ-18. Тільки 16 тип виявлено у 6 ( $26,6\%$ ) жінок із ASC-US і у 8 ( $36,4\%$ ) жінок із LSIL, 16 і 18 типи зустрічалися у 2 ( $8,7\%$ ) хворих із ASC-US і 6 ( $27,3\%$ ) з LSIL, децю рідше виявлялися асоціації з 31, 33, 39, 51, 59 та 68 типами – у 3 ( $13,0\%$ ) пацієнток в групі ASC-US та 6 ( $27,3\%$ ) пацієнток із LSIL. Отже, 13 ( $56,5\%$ ) жінок в групі ASC-US та 18 ( $81,8\%$ ) в групі LSIL були інфіковані ВПЛ високого канцерогенного ризику або мали асоціації з іншими типами. Слід відзначити, що типи ВПЛ 35, 45, 52, 56, 58 при обстеженні не були виявлені, а в іноземних джерелах [30] значна увага приділяється, наприклад, 45 і 58 типам як предикторам розвитку інвазивного РШМ.

При проведенні кольпоскопії у жінок, які курять, звертають на себе увагу наступні ознаки: ураження стінок піхви –

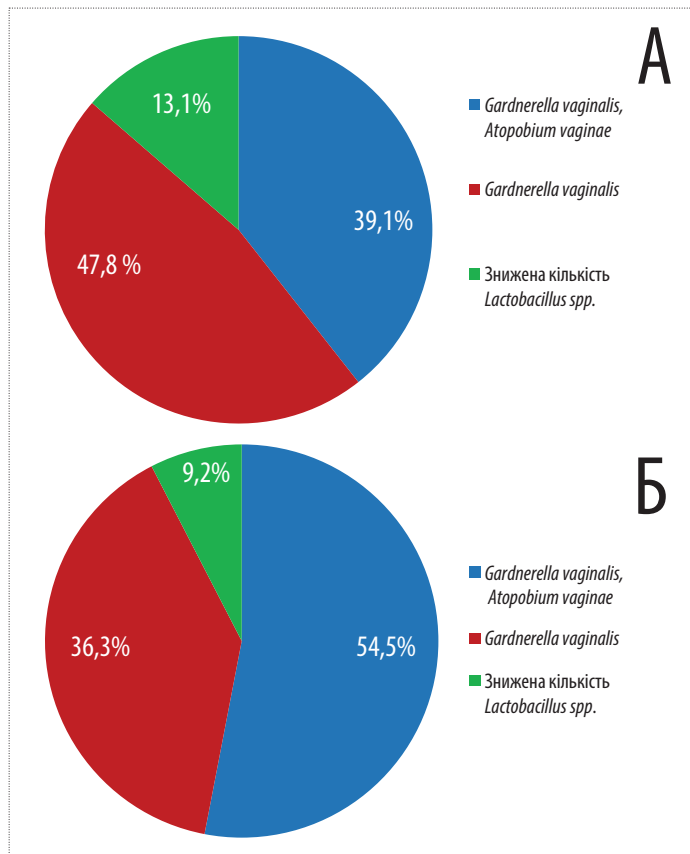
набряклі, гіперемовані, з множинними гострокінцевими кондиломами або сосочкоподібними утвореннями, з великою кількістю «щільних» виділень у вигляді «мастила». Такі зміни були виявлені у 9 (39,1%) хворих із ASC-US і 14 (63,6%) з LSIL (рис. 1 А, Б). При цьому нормальні кольпоскопічні картини були діагновані у 12 (52,2%) хворих із ASC-US і 8 (36,4%) із LSIL. Аномальні кольпоскопічні картини легкого ступеня виявлені у 8 (34,7%) жінок із ASC-US і 12 (54,5%) з LSIL. Неспецифічні ознаки та інші кольпоскопічні картини діагновані у 3 (13,1%) жінок із ASC-US та 2 (9,1%) із LSIL.



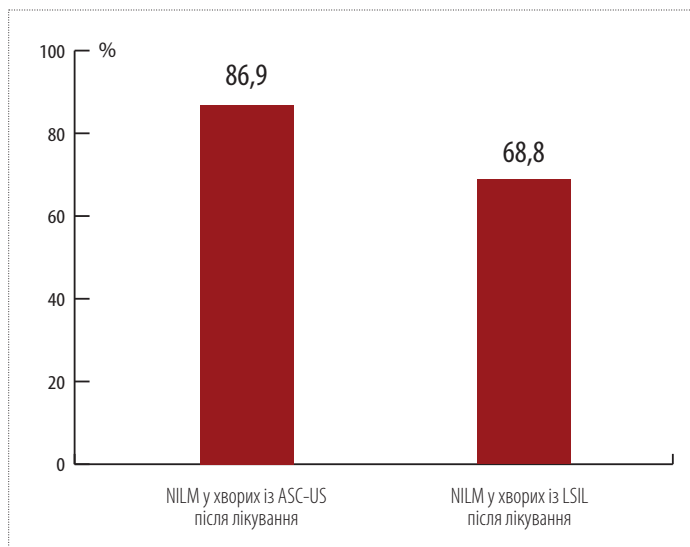
**Рисунок 1 А, Б. Результати кольпоскопії учасниць дослідження**  
 А. Результати кольпоскопії хворих із ASC-US.  
 Б. Результати кольпоскопії хворих із LSIL.

Обстеження на причини вагініту виявило наступні зміни: у 9 (39,1%) хворих із ASC-US та 12 (54,5%) із LSIL були виявлені *Gardnerella vaginalis* та *Atopobium vaginae*, у 11 (47,8%) із ASC-US і в 10 (45,5%) із LSIL – тільки *Gardnerella vaginalis* при значному зниженні концентрації *Lactobacillus spp.* У 3 (13,1%) жінок із ASC-US виявлено *Lactobacillus spp.*, але в низькій концентрації –  $10^3$  (рис. 2 А, Б).

Після лікування супозиторіями Продексин в повторному ПАП-тесті на основі рідинної цитології у 20 (86,9%) хворих із ASC-US та 15 (68,8%) із LSIL було отримано I або II тип NILM (рис. 3).



**Рисунок 2 А, Б. Скринінг учасниць дослідження на причини вагініту**  
 А. Скринінг на причини вагініту хворих із ASC-US.  
 Б. Скринінг на причини вагініту хворих із LSIL.



**Рисунок 3. Зміни в повторному ПАП-тесті після лікування супозиторіями Продексин**

При повторному обстеженні на причини вагініту в жінок із групи ASC-US відзначено відновлення *Lactobacillus spp.* до достатнього рівня у 19 (82,6%) хворих, у 4 (17,4%) виявлена *Gardnerella vaginalis*. Аналогічні зміни отрима-

# ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

но в групі LSIL: покращення мікробіоценозу з відновленням *Lactobacillus spp.* спостерігалось у 15 (68,2%) жінок, у 3 (13,6%) виявлено *Gardnerella vaginalis* в поєднанні з *Atopobium vaginae*, у 4 (18,2%) жінок виявлена лише *Gardnerella vaginalis* (рис. 4 А, Б).

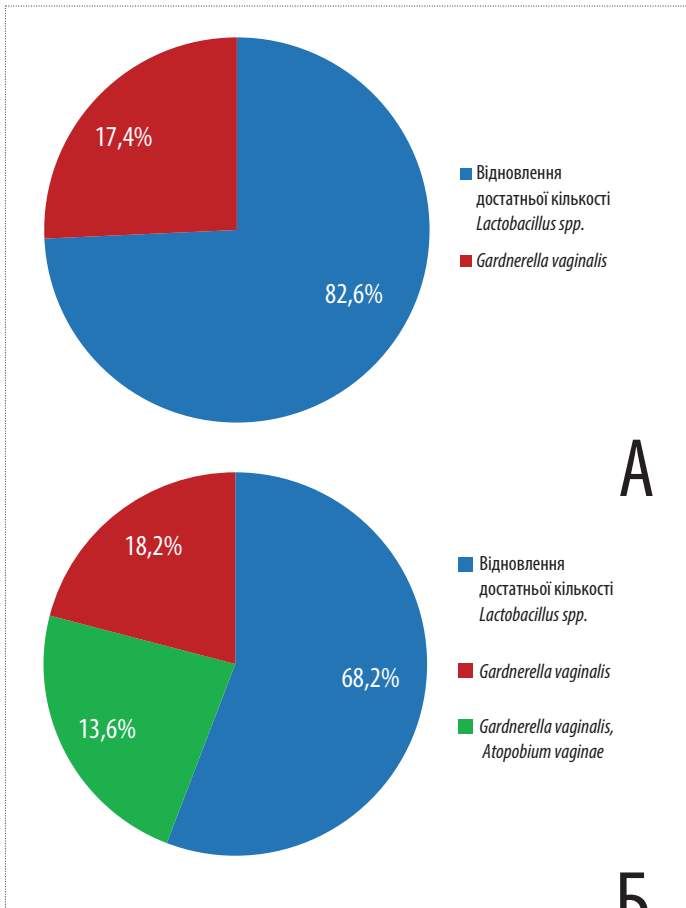


Рисунок 4 А, Б. Скринінг учасниць дослідження на вагітність після лікування супозиторіями Продексин

А. Скринінг після лікування хворих із ASC-US.

Б. Скринінг після лікування хворих із LSIL.

Кольпоскопічно у 6 (26,1%) хворих із ASC-US і 12 (54,5%) із LSIL відзначена нормалізація змін епітелію, зміна рельєфності метаплазованого епітелію, збільшення ділянок ШМ з фізіологічною метаплазією. У 7 (30,4%) жінок із ASC-US відзначено зменшення набряку стінок піхви, зменшення виділень, у 2 (8,68%) – нормалізація неспецифічних кольпоскопічних картин. Аналогічні зміни були відзначені відповідно в 10 (45,5%) та 2 (9,1%) хворих із LSIL (рис. 5 А, Б).

Під час оцінювання переносимості, побічних дій та комплаєнтності лікування супозиторії Продексин показали хорошу переносимість, відсутність скарг на печію, свербіж або сухість. Комплаєнтність лікування була високою, користування супозиторіями не викликали в жінок жодних нарікань, у додаткових зверненнях до лікаря потреби не було.

## ВИСНОВКИ

Клініко-лабораторне оцінювання ефективності застосування супозиторіїв Продексин за схемою 3-місячного ліку-

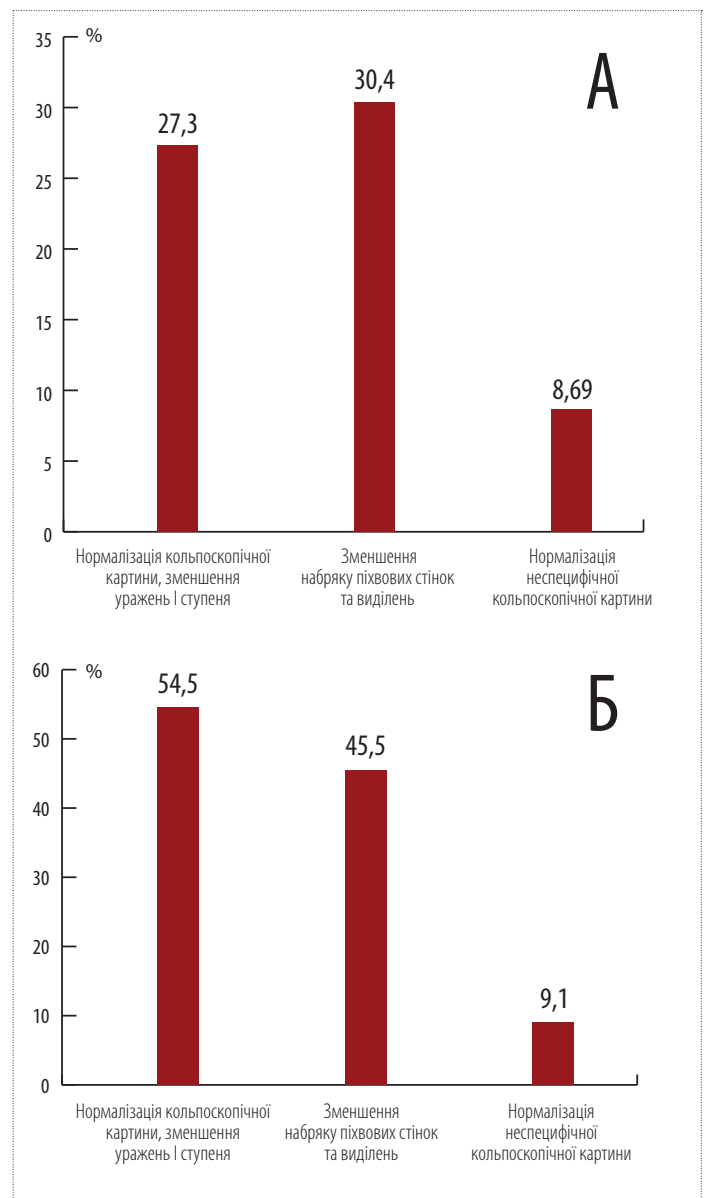


Рисунок 5 А, Б. Кольпоскопія учасниць дослідження після лікування супозиторіями Продексин

А. Кольпоскопія після лікування хворих із ASC-US.

Б. Кольпоскопія після лікування хворих із LSIL.

вання (20 супозиторіїв поспіль щодоби, а потім по 10 двома послідовними циклами) переконливо показало позитивний вплив на стан піхви та ШМ за результатами ПАП-тесту на основі рідинної цитології:

- спостерігалось зменшення виявлення ASC-US на 86,9%, а LSIL – на 68,2%;
- покращувалась кольпоскопічна картина піхви – відбувалось зменшення виділень і зникнення набряку стінок у 30,4% хворих із ASC-US та 45,5% із LSIL;
- на фоні лікування відзначено покращення епітеліальних змін на ШМ, зменшення щільності ацетобілого епітелію та звуження його розповсюдження у 34,8% жінок із ASC-US та 63,6% жінок із LSIL;
- відбувалась нормалізація мікробіоценозу піхви, що проявлялося у збільшенні частоти виявлення лактобацил у 82,6% пацієнток групи ASC-US і 68,2% групи LSIL.

При цьому даний спосіб лікування на амбулаторно-поліклінічному етапі добре переносився пацієнтками, не викликав побічних реакцій, мав добру комплаєнтність, не потребував нагляду лікаря.

Отримання нормального ПАП-тесту завдяки використанню супозиторіїв Продексин, обговорення з пацієнт-

ками питання зменшення кількості сигарет або повного припинення куріння, а також активний нагляд (через 6–12 місяців обстеження на ВПЛ) дозволить уберегти жінок із ASC-US і LSIL, які курять, від ризику подальшого розвитку інвазивного РШМ.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Багиров, Н.С. Микробий и рак: есть ли связь? Обзор литературы / Н.С. Багиров, И.Н. Петухов, Н.В. Дмитриев, З.В. Григорьевская // Злокачественные опухоли. Обзоры и аналитика. — 2018. — Т. 8, №3. — С. 56–69.  
 Bagirov, N.S., Petukhov, I.N., Dmitriev, N.V., Grigoryevskaya, Z.V. "The microbiome and cancer: is there a connection? Literature review." *Malignant tumors* 8.3 (2018): 56–69.  
 2. Бриз, В. Эффективность и переносимость антисептических средств місцеві дії для лікування вагінального дисбіозу під час вагітності / В. Бриз // Журнал акушерства і гінекології. — 2011. — №283. — С. 585–590.  
 Breeze, V. "Efficiency and tolerance of antiseptic drugs for the treatment of vaginal dysbiosis during pregnancy." *Journal of obstetrics and gynecology* 283 (2011): 585–90.  
 3. Васильченко, О.Н. Эффективность лечения баквагиноза у беременных антисептиком октенидина дигидрохлорид / О.Н. Васильченко, О.Р. Баев // Медицинский Совет. — 2016. — №12. — С. 21.  
 Vasilchenko, O.N., Baev, O.R. "Efficiency of treatment of bacterial vaginosis in pregnant women with an antiseptic of octenidine dihydrochloride." *Medical advice* 12 (2016): 21.  
 DOI: 10.21518/2079-701X-2016-12-21-23  
 4. Вовк, І.В. Особливості клінічного перебігу хронічних запальних генітальї при патології ШМ, асоційованій з папіломовірусною інфекцією, у жінок репродуктивного віку / І.В. Вовк, А.О. Калюта // Онкологія. — 2020. — Т. 22. — С. 3–4.  
 Vovk, I.V., Kaluta, A.O. "Particularities of clinical interruption of chronic genital inflammation in pathology of uterine cervix associated with HPV infection in women of reproductive age." *Oncology* 22 (2020): 3–4.  
 5. Воробьев, С.Л. Цитологический скрининг рака шейки матки. Жидкостная цитология. Цитологическое исследование биоматериала шейки матки (окрашивание по Папаниколу, технология ThinPrep®) / С.Л. Воробьев, Т.М. Иванова и др. — М.: 2018. — 25 с.  
 Vorobiev, S.L., Ivanova, T.M., et al. *Cytological screening for cervical cancer. Liquid cytology. Cytological examination of cervical biomaterial (Papanicolaou staining, ThinPrep® technology).* Moscow (2018): 25 p.  
 6. Потапов, В.О. ВПЛ-асоційована патологія ШМ: сучасна стратегія діагностики, лікування та профілактики / В.О. Потапов, О.О. Акуліна [та ін.] // Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. — 2019. — №2 (34).  
 Diakova, V.M., Potapov, V.O., Akulina, O.O., et al. "HPV-associated pathology of the cervix: the current strategy of diagnostics, treatment and prevention." *Gynecology. Obstetrics. Reproductology* 2.34 (2019).  
 7. Дикке, Г.Б. Патологические выделения из влагалища: диагностика и лечение / Г.Б. Дикке // Доктор.Ру. — 2018. — №6 (150). — С. 26–29.  
 Dikke, G.B. "Pathological vaginal discharge: diagnosis and treatment." *Doctor.Ru* 6.150 (2018): 26–9.  
 8. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин / Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. — 2017. — №6. — С. 151–158.  
 Dikke, G.B. "Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the genitals in women." *Obstetrics and gynecology* 6 (2017): 151–8.

9. Дзюблик, І.В. Папіломавірусна інфекція: погляд на проблему лікаря-вірусолога / І.В. Дзюблик, О.В. Ковалюк // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2012. — №1–2 (25). — С. 98–106.  
 Dziublyk, I.V., Kovalyuk, O.V. "Papillomavirus infection: a doctor-virologist look at the problem." *Ukrainian chemotherapy journal* 1–2.25 (2012): 98–106.  
 10. Краткая информация о клинических исследованиях препарата Октенисепт®. Brief information about clinical trials of Octenisept®. Available from: [https://orion-med.ru/document/download/1563].  
 11. Лакно, І.В. Сучасні можливості діагностики порушень стану вагінального біоценозу / І.В. Лакно // Журнал «З турботою про жінку». — 2020. — № 1–2 (103–104).  
 Lakhno, I.V. "Modern possibilities of diagnostics of the vaginal biotope lesions." "Taking care of the woman" journal 1–2.103–104 (2020).  
 12. Мейскенс, Ф. Профилактика РШМ: курение и вирус папилломы человека. Клиническая лекция / Ф. Мейскенс, Д. Пател // Онкологический центр семьи Чао. Калифорнийский университет, Ирвайн, США (2016).  
 Meiskens, F., Patel, D. *Cervical cancer prevention: tobacco and human papilloma virus. Clinical lecture.* Chao family cancer center, University of California, Irvine, USA (2016).  
 13. Митра, А. Микробиота влагалища, папилломовірусна інфекція людини і інтраепітеліальна неоплазія шийки матки: що ми знаємо і куди ми ідемо далі? / А. Митра, Д.А. Макінтайр, Д.Р. Марчезі [и др.] // Микробиом. — 2016. — №4. — С. 58.  
 Mitra, A., McIntyre, D.A., Marchezi, J.R., et al. "Vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what we know and where are we moving on?" *Microbiome* 4 (2016): 58.  
 14. Радзинский, В.Е. Терапия вагинальных инфекций: грани проблемы (международные реалии и российский опыт) / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.А. Шеленина [и др.] // Доктор.Ру. — 2013. — №7 (85). — С. 13–17.  
 Radzinsky, V.E., Khamoshina, M.B., Shelennina, L.A., et al. "Therapy of vaginal infections: the edge of the problem (international realities and Russian experience)." *Doctor.ru* 7.85 (2013): 13–7.  
 15. Рыкова, О.В. Цитологическое заключение в соответствии с терминологической системой The Bethesda system 2014 года: что нового? / О.В. Рыкова, Т.П. Богомаз // Здоровье женщины. — 2017. — №3 (119). — С. 82–84.  
 Rykova, O.V., Bogomaz, T.P. "Cytological conclusion according to the terminological system The Bethesda 2014: what's new?" *Woman's health* 3.119 (2017): 82–4.  
 16. Современный взгляд на антисептику. Фармакологический вестник. [Онлайн-ресурс]. A modern view on antiseptics. *Pharmacological Herald*. [Online]. Available from: [https://pharmvestnik.ru/content/articles/sovremennyy-vzglyad-na-antiseptiku.html].  
 17. Татарчук, Т.Ф. Синдром вагінальних виділень. Проблема з багатьма невідомими / Т.Ф. Татарчук, І.В. Калюта, Г.А. Петрова [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. — 2020. — №3 (53). — С. 102–108.  
 Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V., Petrova, G.A., et al. "Vaginal discharge syndrome. Problem with many unknowns." *Reproductive endocrinology* 3.53 (2020): 102–8.

18. Татарчук, Т.Ф. Лікування дисбіозу піхви у жінок із патологією шийки матки / Т.Ф. Татарчук, І.В. Калюта, Т.О. Мамонова // Репродуктивна ендокринологія. — 2011. — №2. — С. 30–32.  
 Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V., Mamonova, T.O. "Elimination of dysbiosis in women from pathology of the cervix uterus." *Reproductive endocrinology* 2 (2011): 30–2.  
 19. Тихомиров, А.Л. Эффективный антисептик в современной гинекологии / А.Л. Тихомиров, В.В. Казенашев, Т.А. Юдина // Русский медицинский журнал. — 2016. — №24 (15). — С. 993–996.  
 Tikhomirov, A.L., Kazenashchev, V.V., Yudina, T.A. "Effective antiseptic in modern gynecology." *Russian medical journal* 24.15 (2016): 993–6.  
 20. МЛ «ДІЛА». Традиції і інновації в діагностиці патології шийки матки. Преемственность или противоречия? МЛ ДІЛА – багаторівнева підтримка лікаря в діагностичному пошуку кращого рішення / Матеріали науко-практичної конференції с міжнародним участием и Пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине», Киев, 24.09.2015. – Здоров'я України. — 2015. — №3 (19). — С. 36–37.  
 ML "DILA". "Traditions and innovations in the diagnosis of cervical pathology. Continuity or contradictions? ML "DILA" – multilevel support of the doctor in diagnostic search of the best decision. Materials of scientific and practical conference with international participation and the plenum of the Association of obstetricians and gynecologists of Ukraine" Topical issues of maternity and childhood protection in Ukraine". Kyiv, 09.24.2015. "Health of Ukraine 3.19 (2015): 36–7.  
 21. Brotman, R.M., Shardell, M.D., Gajer, P., et al. "Interaction between temporal dynamics of vaginal microbiota and detection of human papillomavirus." *J Infect Dis* 210.11 (2014): 1723–33.  
 22. Casper, G.R., Ostor, A.G., Quinn, M.A. "A clinicopathologic study of glandular dysplasia of the cervix." *Gynec Oncol* 64.1 (1997): 166–70.  
 23. Grizano, F.D. "Management of pre-invasive disease of the cervix." *Semin Surg Oncol* 16.3 (1999): 222–7.  
 24. Ferenczy, A., Coutlee, F., Franco, E., Hankins, C. "Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments." *CMAJ* 169.5 (2003): 431–4.  
 25. Franco, E.L., Duarte-Franco, E., Ferenczy, A. "Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection." *CMAJ* 164.7 (2001): 1017–25.  
 26. Fyles, A., Voduc, D., Syed, A., et al. "The effect of smoking on tumour oxygenation and treatment outcome in cervical cancer." *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 14.6 (2002): 442–6.  
 27. Ho, G.Y., Kadish, A.S., Burk, R.D., et al. "HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia." *Int J Cancer* 78.3 (1998): 281–5.  
 28. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. "Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies." *Int J Cancer* 118.6 (2006): 1481–95.  
 29. Lee, J.E., Lee, S., Lee, H., et al. "Association of vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a cohort of Korean twins." *PLoS One* 8.5 (2013): e63514.

30. Long, W., Yang, Z., Li, X., et al. "HPV-16, HPV-58, and HPV-33 are the most carcinogenic HPV genotypes in Southwestern China and their viral loads are associated with severity of premalignant lesions in the cervix." *Virology Journal* 15 (2018): 94.  
 31. McCann, M.F., Irwin, D.E., Walton, L.A., et al. "Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1.2 (1992): 125–9.  
 32. Seiser, S., Janker, L., Zila, N., Mildner, M. "Octenidine-based hydrogel shows anti-inflammatory and protease-inhibitory capacities in wounded human skin." *Scientific Reports* 11 (2021): 32.  
 33. Ostor, A.G. "Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review." *Int J Gynecol Pathol* 12.2 (1993): 186–9.  
 34. Zhou, Y., Wang, L., Pei, F., et al. "Patients with LR-HPV infection have a distinct vaginal microbiota in comparison with healthy controls." *Front Cell Infect Microbiol* 9 (2019): 294. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00294  
 35. Dopcea, G.N., Dopcea, I., Nanu, A.E., et al. "Resistance and cross-resistance in Staphylococcus spp. strains following prolonged exposure to different antiseptics." *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 21 (2020): 399–404.  
 36. Roteli-Martins, C.M., Panetta, K., Alves Vam Siqueira, S.A., et al. "Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women." *Acta Obstet Gynecol Scand* 77.6 (1998): 678–82.  
 37. Segondi, M., Ngou, J., Kelly, H., et al. "Diagnostic value of human papillomavirus (HPV) 16 and HPV 18 viral load in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) in a cohort of African women living with HIV." *J Clin Virol* 99–100 (2018): 79–83.  
 38. Sherman, M., Schiffman, M., Cox, J.T. "Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALITS)." *J Natl Cancer Inst* 94.2 (2002): 102–7. DOI: 10.1093/jnci/94.2.102  
 39. Shlay, J.C., Dunn, T., Byers, T., et al. "Prediction of cervical intraepithelial Neoplasia grade 2–3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on Papanicolaou smears." *Obstet Gynecol* 96 (2000): 410–16.  
 40. Sivarajani, R., Jaisankar, T., Thappa, D.M., et al. "Spectrum of vaginal discharge in a tertiary care setting." *Trop Parasitol* 3.2 (2013): 135–9. DOI: 10.4103/2229-5070.122140  
 41. Schwartz, S.M., Daling, J.R., Shera, K.A., et al. "Human Papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study." *J Clin Oncol* 19.7 (2001): 1906–15.  
 42. Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., et al. "The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology." *JAMA* 16 (2002): 2114–8.  
 43. Szarewski, A., Jarvis, M.J., Sasieni, P., et al. "Effect of smoking cessation on cervical lesion size." *Lancet* 348.9028 (1996): 682–3.  
 44. Wright, T.C. Jr., Cox, J.T., Massad, L.S., et al. "Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities." *JAMA* 287.16 (2002): 2120–9. □

## ЕФЕКТИВНІСТЬ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИСЕПТИЧНОГО ЗАСОБУ З МОЛЕКУЛОЮ ОКТЕНІДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ В ЛІКУВАННІ ЖІНОК ІЗ ASC-US ТА LSIL, ЯКІ КУРЯТЬ

О.О. Акуліна, к. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та онкогінекології ХМАПО, м. Харків

У статті наведені результати власного досвіду місцевого застосування в жінок, які курять, антисептика Продексин з молекулою октенідину дигідрохлориду як монотерапії патології шийки матки, виявленої у вигляді цитологічних змін у рідинній цитології ASCUS і LSIL, асоційованих із вірусом папіломи людини.

**Мета дослідження:** вивчити ефективність місцевого застосування молекули октенідину дигідрохлориду у складі вагінальних супозиторіїв Продексин в лікуванні жінок із ASC-US і LSIL, враховуючи статус куріння.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 45 жінок із виявленими ASC-US або LSIL, які курять. До комплексу обстеження входили: ПАП-тест на основі рідинної цитології, тестування на вірус папіломи людини 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 типів у кількісному форматі, скринінг причин вагініту, розширена кольпоскопія з метою виключення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії II ступеня і вище. Супозиторії Продексин застосовувались за схемою 3-місячного лікування (20 супозиторіїв щодоби, а потім по 10 у двох послідовних циклах).

**Результати.** Клініко-лабораторне оцінювання ефективності проведеної терапії переконливо показало її позитивний вплив на стан піхви та шийки матки. Лікування антисептиком Продексин сприяло нормалізації мікробиоти, покращенню кольпоскопічної картини та змін у ПАП-мазку до типу I або II NILM. У 20 (86,9%) хворих із ASC-US та в 15 (68,8%) жінок із LSIL зафіксована регресія до NILM.

**Висновки.** Застосування препарату дозволяє уникнути погіршення ситуації і не допустити прогресування змін до HSIL. Запропоноване лікування не мало побічних дій, було зручним у застосуванні та не потребувало додаткових відвідувань лікаря під час терапії. Контроль за наявністю вірусу папіломи людини та вивчення вірусного навантаження відкладено на 6–12 місяців від початку обстеження, це буде другим етапом роботи.

**Ключові слова:** ПАП-тест, ASC-US, LSIL, паління, вірус папіломи людини, мікробиота, кольпоскопія, антисептик, Продексин.

## EFFECTIVENESS OF LOCAL APPLICATION OF ANTISEPTIC WITH OCTENIDIN DIHYDROCHLORIDE MOLECULE IN SMOKING WOMEN WITH ASC-US AND LSIL

O.O. Akulina, PhD, associate professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Oncogynecology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv

This article presents the results of our own experience of topical use of the Prodexin antiseptic that is contained an octenidine dihydrochloride molecule as a monotherapy for ASC-US and LSIL cervical pathology (identified with in fluid cytology) associated with human papillomavirus in smoking women.

**Study objective:** To study the efficacy of topical application of the octenidine dihydrochloride molecule in the Prodexin vaginal suppositories in the treatment of smoking women with ASC-US and LSIL.

**Materials and methods.** The study involved 45 female smokers with identified ASC-US or LSIL. The complex of examination included: Pap test based on liquid cytology, testing for human papillomavirus 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 types in a quantitative format, screening for the causes of vaginitis, extended colposcopy to exclude cervical intraepithelial neoplasia II+. Prodexin suppositories were used according to a 3-month treatment regimen (20 suppositories daily, and then 10 suppositories in two consecutive cycles).

**Results.** Clinical and laboratory assessment of the therapy effectiveness has convincingly shown its positive effect on the vagina and cervix. Treatment with the Prodexin antiseptic associated with microbiota normalization, colposcopic picture improvement and changes in the Pap smear to NILM I or II. Regress to NILM was recorded in 20 (86.9%) patients with ASC-US and in 15 (68.8%) women with LSIL.

**Conclusions.** Prodexin allows to avoid a worsening of the situation and prevent the changes progression in HSIL. Proposed treatment had no side effects, was convenient to use and did not require additional visits to doctor during therapy. The control over the human papillomavirus and study of the viral load has been postponed for 6–12 months from the beginning of the examination, that will be the second stage of work.

**Keywords:** Pap test, ASC-US, LSIL, smoking, human papillomavirus, microbiota, colposcopy, antiseptic, Prodexin.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА С МОЛЕКУЛАМИ ОКТЕНИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА В ЛЕЧЕНИИ КУРЯЩИХ ЖЕНЩИН С ASC-US И LSIL

Е.А. Акулина, к. мед. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и онкогинекологии ХМАПО, г. Харьков

В статье приведены результаты собственного опыта местного применения у курящих женщин антисептика Продексин с молекулой октенидина дигидрохлорида в качестве монотерапии патологии шейки матки, выявленной в виде цитологических изменений в жидкостной цитологии ASCUS и LSIL, ассоциированных с вирусом папилломы человека.

**Цель исследования:** изучить эффективность местного применения молекулы октенидина дигидрохлорида в составе вагинальных суппозиториях Продексин в лечении женщин с ASC-US и LSIL, учитывая статус курения.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 45 курящих женщин с выявленными ASC-US или LSIL. Комплекс обследования включал: ПАП-тест на основе жидкостной цитологии, тестирование на вирус папилломы человека 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 типов в количественном формате, скрининг причин вагинита, расширенную кольпоскопию с целью исключения цервикальной интраэпителиальной неоплазии II степени и выше. Суппозитории Продексин применялись по схеме 3-месячного лечения (20 суппозиториях ежедневно, а затем по 10 в двух последовательных циклах).

**Результаты.** Клинико-лабораторная оценка эффективности проводимой терапии убедительно показала ее положительное влияние на состояние влагалища и шейки матки. Лечение антисептиком Продексин способствовало нормализации микробиоты, улучшению кольпоскопической картины и изменений в ПАП-мазке до типа I или II NILM. У 20 (86,9%) больных с ASC-US и у 15 (68,8%) женщин с LSIL зафиксирована регрессия до NILM.

**Выводы.** Применение препарата позволяет избежать ухудшения ситуации и не допустить прогрессирования изменений в HSIL. Предложенное лечение не имело побочных эффектов, было удобным в применении и не требовало дополнительных посещений врача во время терапии. Контроль за наличием вируса папилломы человека и изучение вирусной нагрузки отложены на 6–12 месяцев от начала обследования, это будет вторым этапом работы.

**Ключевые слова:** ПАП-тест, ASC-US, LSIL, курение, вирус папилломы человека, микробиота, кольпоскопия, антисептик, Продексин.