



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15368 (13) U  
(51) МПК  
A61B 18/02 (2006.01)  
A61P 31/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦЕРВІКАЛЬНІ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНІ НЕОПЛАЗІЇ, ІНДУКОВАНІ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ**

1

2

(21) u200602502

(22) 07.03.2006

(24) 15.06.2006

(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Михайленко Ольга Миколаївна, Лакатош Володимир Павлович, Борода Анатолій Миколайович, Лазаренко Людмила Миколаївна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб комплексного лікування хворих на цервікальні інтраепітеліальні неоплазії, індуковані вірусом папіломи людини шляхом застосування

кріодеструкції, який **відрізняється** тим, що до проведення кріодеструкції в піхву вводять свічки Капферон по одній свічці 2 рази на добу (одна свічка містить 5000.000 МЕ інтерферону  $\alpha 2$ ) протягом 10 днів, а після кріодеструкції з 5 дня разом із місцевою протизапальною терапією призначають індуктор ендогенного інтерферону Аміксин за схемою: 0,25г (1 таблетка) в перший день, потім по 0,25г через 48 годин, повний курс становить 2,5г (10 таблеток).

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, а саме до гінекології, і може бути застосована для лікування хворих на цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (ЦІН, індуковані вірусом папіломи людини (ВПЛ)).

В Україні, як і в інших європейських країнах, за останні роки відзначено тенденцію до збільшення питомої ваги внутрішньоепітеліального та інвазивного раку шийки матки, особливо у жінок молодого віку зі швидко прогресуючим перебігом хвороби [2].

Всебічне вивчення етіологічних факторів і патологічних механізмів передпухлинних і пухлинних захворювань дозволило виявити причетність до розвитку цих процесів широкого кола факторів ризику ендогенної та екзогенної природи [2, 3].

На цей час одержані вагомі докази зв'язку ВПЛ з виникненням раку шийки матки та його передстадіями - ЦІН та Ca in situ [4]. Тому в Україні приділяється значна увага розробці та впровадженню нових етіопатогенетичних схем лікування хворих на ЦІН з метою зменшення кількості злоякісних новоутворень ШМ, зменшення частоти рецидивів та скорочення терміну регенерації тканин.

Нині відомо багато способів лікування хворих на ЦІН, серед яких провідне місце займають деструктивні.

Найближчим аналогом - корисної моделі, що заявляється, є спосіб лікування ЦІН, індукованих

ВПЛ, що вимагає застосування кріохірургічного впливу [1, 4].

Біологічний ефект від дії низької температури має широкий ефект:

- від кріоконсервації до кріодеструкції тканин.

В біомеханізмі пошкодження тканин низькотемпературним впливом розрізняють основні напрямки:

- утворення позаклітинних та внутрішньоклітинних кристалів льоду, яке супроводжується дегідратацією біомакромолекул і біологічних мембран;
- кристалізація води в органах клітини - біомембранах, мітохондріях, лізосомах;
- механічне пошкодження клітин кристалами води, що ростуть;
- підвищення концентрації електролітів і рН, що викликає денатурацію ліпідно-протеїнових комплексів;

- порушення мікроциркуляції в замерзлій тканині з наступним розвитком її ішемії і некрозу.

До переваг кріодеструкції слід віднести високу деструктивну можливість методу, формування обмеженої зони некрозу із незначним пошкодженням навколишніх тканин, безболісність процедури та відсутність склерозування сполучної тканини.

Проте цей спосіб має суттєві недоліки:

- спосіб не володіє протівірусною дією;
- тривала ексудація тканин;
- часті запальні ускладнення;

(13) U  
(11) 15368  
(19) UA

- часто спостерігаються рецидиви захворювання.

Задачею корисної моделі, що заявляється, є створення такого способу лікування, який би дозволив підвищити ефективність лікування, скоротити терміни лікування та знизити кількість рецидивів захворювання.

Технічним результатом є підвищення ефективності лікування ЦІН, індукованих ВПЛ.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі лікування ЦІН, що вимагає застосування кріодеструкції, згідно корисної моделі, до проведення кріодеструкції в піхву вводять свічки Капферон по 1 свічці 2 рази на добу (1 свічка містить 5000.000 МЕ інтерферону  $\alpha 2$ ) протягом 10 днів, а після кріодеструкції з 5 дня поряд із місцевою протизапальною терапією призначають індуктор ендogenous інтерферону – аміксин по схемі: 0,25г - перший день (1 таблетка), потім по 0,25г через 48 годин, повний курс становить 2,5г (10 таблеток).

Попередня інтерферонова терапія сприяє нормалізації мікробіоценозу піхви за рахунок антибактеріальної дії інтерферону та виконує противірусну дію на ВПЛ. Створюються оптимальні умови для кріохірургічного впливу на ЦІН, індуковані ВПЛ, які сприяють зниженню числа рецидивів, зменшенню термінів регенерації, частоти запальних ускладнень. В післяопераційному періоді приймають індуктор інтерферону, який має протизапальну, противірусну та імуномодуючу властивості, що сприяє нормалізації показників імунного статусу, позитивно відображується на динаміці регенерації, ефективності лікування ЦІН, індукованих ВПЛ.

В якості протизапального лікування, спрямованого на нормалізацію мікробіоценозу піхви в післяопераційному періоді застосовувались вагінальні таблетки "Неопенотран", які містять 500мг метронідозола, 100мг міконазола нітрата.

В якості індуктора інтерферону використовувався Аміксин (тилорон). Він сприяє синтезу ендogenous інтерферону, оскільки відомо, що ендogenous інтерферон має кращий ефект у порівнянні з екзогенним, а також має противірусну, імуномодуючу та протипухлинну дію.

Спосіб здійснюється наступним чином:

Хворим на цервікальні інтраепітеліальні неоплазії в передопераційному періоді призначають введення в піхву інтерферонових свічок "Капферон" по 1 свічці 2 рази на добу на протязі 10 днів. Після чого проводиться кріодеструкція по загальноприйнятій методиці. З 5 дня після кріодеструкції поряд із місцевою протизапальною терапією - неопенотраном, призначають системне введення індуктора ендogenous інтерферону Аміксину по схемі, кольпоцитологічний контроль протягом 6 місяців.

Приклади конкретного виконання.

Приклад № 1

Хвора А., 32 років, звернулася у жіночу консультацію з приводу ерозії шийки матки.

З анамнезу встановлено, що хвора страждає на патологію шийки матки протягом 3-х років. Один раз проводилась кріодеструкція з приводу дисплазії. Гінекологічний анамнез без особливос-

тей. Пологів 1, абортів – 4.

Кольпоскопія: шийка матки циліндричної форми, покрита багатошаровим плоским епітелієм. В зоні 1 – часткова ектопія циліндричного епітелію, по периферії доброякісна зона трансформації, поодинокі відкриті залози. В зоні 3 на 6 годин визначаються участки папілярної дисплазії, по периферії якої після застосування 3% оцтової кислоти виникає симптом лимонної шкірки.

В мазку виділень виявлено 12-15 лейкоцитів в полі зору, велика кількість плоского епітелію.

При цитологічному дослідженні виявлені парабазальні та базальні клітини з помірним ядерним атипізмом, койлоцити, дискератоцити.

Полімеразно-ланцюгова реакція - виявлено - 16 тип ВПЛ.

При бімануальному дослідженні патології з боку внутрішніх статевих органів не виявлено.

Враховуючи неефективність попереднього лікування епітеліальної дисплазії шийки матки, вирішено провести лікування запропонованим методом.

Протягом 10 днів до запланованого кріохірургічного лікування жінка самостійно закладала в піхву по 1 свічці "Капферон" 2 рази на добу через 10-12 годин.

Кріохірургічне лікування проведено за загальноприйнятою методикою за допомогою апарату "Мороз НМ1".

Після кріодеструкції з 5 дня поряд із місцевою протизапальною терапією - неопенотраном, розпочато системне введення індуктора ендogenous інтерферону Аміксину за схемою:

0,25г - перший день (1 таблетка), потім по 0,25г через 48 годин. Повний курс становить 2,5г (10 таблеток).

Протягом 10 днів після кріохірургічного впливу відмічались рясні водяністі виділення - лімforeя, які на 10 день значно зменшилися.

Повна епітелізація слизової оболонки шийки матки відмічена на 30 день після кріодеструкції.

Кольпоцитологічний контроль на протязі 6 місяців рецидивів захворювання не виявив.

Приклад № 2

Хвора В., 38 років, звернулася до гінеколога зі скаргами на незначні болі в піхві та наявність дисплазії шийки матки.

Із анамнезу встановлено, що хвора страждає на патологію шийки матки протягом 5 років.

Тривалий час вона лікувалась консервативно, але без належного клінічного ефекту. В поліклініці 1 раз їй було проведено діатермокоагуляцію з приводу дисплазії шийки матки, але через 6 місяців виник рецидив захворювання. В анамнезі 1 пологи, абортів - 4, страждає хронічним захворюванням органів малого тазу.

Кольпоскопія: шийка матки деформована післяпологовими розривами, виділення слизові, позитивний симптом Губаревої (вічка).

В зоні I, II ектопія циліндричного епітелію, по типу "грозді винограду".

На 11-12 і 15 годин в зоні II – доброякісні зони трансформації, на фоні якої поля дисплазії з участками оцтово-білого епітелію та точковими судинами.

Аналіз виділень: 15-20 лейкоцитів в полі зору,

палички, помірно-коко-бацилярна флора.

Цитологічно: переважають клітини базального та парабазального шару з помірним дискаріозом, койлоцитарна атипія, дискератоцити, незмінні поверхневі та поодинокі клітини проміжного шару.

Полімеразно-ланцюгова реакція - виявлено - 16 та 18 тип ВПЛ.

При бімануальному дослідженні патології з боку додатків не виявлено.

Враховуючи неефективність раніше проведеного кріохірургічного лікування, вирішено застосувати запропонований спосіб.

Протягом 10 днів до запланованого кріохірургічного лікування жінка самостійно закладала в піхву по 1 свічці "Капферон" 2 рази на добу через 10-12 годин.

Кріохірургічне лікування проведено за загальноприйнятою методикою.

З 5 дня після кріодеструкції поряд із місцевою протизапальною терапією - неопенотраном, розпочато системне введення індуктора інтерферону Аміксину за схемою:

0,25г - перший день (1 таблетка), потім по 0,25г через 48 годин. Повний курс становить 2,5г (10 таблеток).

Водянисті виділення (лімфорея) хвора відмічала на протязі 12 днів.

На 30 добу після кріодеструкції відмічена повна епітелізація слизової оболонки шийки матки.

Кольпоцитологічний контроль на протязі 9 місяців рецидивів захворювання не виявив.

#### Приклад № 3

Хвора С., 38 років, звернулась зі скаргами на водянисто-слизові виділення із статевих шляхів, що супроводжувалися свербінням і дискомфортом у піхві.

Із анамнезу встановлено, що хвора більш 4-х років страждає на патологію шийки матки.

Тривалий час вона лікувалась консервативно, але без ефекту.

Проводилась 1 раз кріодеструкція шийки матки, однак повна епітелізація не наступила. Останні 3 тижні відмічає посилення водянистих виділень із статевих шляхів, дискомфорт у піхві.

Кольпоскопія: шийка матки циліндричної форми, покрита багатошаровим плоским епітелієм.

В зоні I ектопія циліндричного епітелію, по типу "грозді винограду".

В зоні II, III на 15-17 годин визначаються ділянки оцтово-білого епітелію, що виступають над прилеглими тканинами з точковими судинами та участками папілярної дисплазії.

При цитологічному дослідженні: переважають базальні, парабазальні клітини з легким ядерно-цитоплазматичним зсувом, койлоцити, двоядерні клітини.

Аналіз виділень: 30-40 лейкоцитів в полі зору, численні ключові клітини, коко-бацилярна флора.

Полімеразно-ланцюгова реакція – виявлено – 16 тип ВПЛ.

При бімануальному дослідженні патології з боку органів малого тазу не виявлено.

Лікування проведено запропонованим способом.

Протягом 10 днів жінка самостійно закладала в піхву по 1 свічці "Капферон" 2 рази на добу через 10-12 годин.

Кріохірургічне лікування проведено за загальноприйнятою методикою.

З 5 дня після кріодеструкції поряд із місцевою протизапальною терапією - неопенотраном, розпочато системне введення індуктора інтерферону Аміксину за схемою:

0,25г - перший день (1 таблетка), потім по 0,25г через 48 годин. Повний курс становить 2,5г (10 таблеток).

Водянисті виділення (лімфорея) припинились на 10 добу.

На 31 добу після деструктивного лікування відмічена повна епітелізація слизової оболонки шийки матки.

Кольпоцитологічний контроль на протязі 12 місяців рецидивів захворювання не виявив.

Способом, що запропоновано, проліковано 32 жінки. Контрольну групу склали 36 жінок з ЦІН, індукованою ВПЛ, проліковані за способом найближчим аналогом.

Результати наведені у таблиці.

Таблиця

Ознака	За запропонованим способом	За найближчим аналогом
Запальні ускладнення	Відсутні	7 (19,4%)
Швидкість епітелізації	29±2,1 день	37±2,8 днів
Рецидиви захворювання	Не відмічено	6 (16,7%)

Таким чином, запропонований спосіб у порівнянні із найближчим аналогом підтвердив свою високу ефективність, що дозволяє рекомендувати його для широкого впровадження в практичну медицину.

Джерела інформації.

1. Грищенко В.М., Сандомирский Б.П., Колонтай Ю.Ю. и др. Практическая криомедицина, -К.; Здоровье, 1987, -248с.

2. Исакова Л.М. Оцінка ендогенних та екзоген-

них факторів ризику передпухлин та раку шийки матки: Дис. Д-ра мед. наук. Киев, 1996. -315с.

3. Киселев Ф.Л. Вирусы папилломы человека, как этиологический фактор рака шейки матки, значение для практики здравоохранения. Вопр. Вирусологии. -1997. №6. -С.248-251.

4. Корочезов И., Дундарев С., Макеева В. и др. Генитальни инфекции, причинени от человеческих папеломен.- София, Медицина и физкультура. 1989 -256с.

