



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35413 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 36/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІНВЕРТОВАНУ ПАПІЛОМУ ШИЙКИ МАТКИ

1

2

(21) u200808233

(22) 18.06.2008

(24) 10.09.2008

(46) 10.09.2008, Бюл.№ 17, 2008 р.

(72) КАМУЗ НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА, UA, ЛАКАТОШ  
ВОЛОДИМИР ПАВЛОВИЧ, UA, ЛАЗАРЕНКО ЛЮ-  
ДИЛА МИКОЛАЇВНА, UA, ПРОЩЕНКО ОЛЬГА  
МИКОЛАЇВНА, UA, АНТОНЮК МАРИНА ІВАНІВ-  
НА, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

(57) Спосіб комплексного лікування хворих на інвертовану папілому шийки матки, що включає застосування електрокоагуляції, який відрізняється тим, що перед електрокоагуляцією шийки матки хворим призначають "Індинол" per os по схемі: 1 капсула (100 мг) тричі на добу протягом 1 місяця, а після електрокоагуляції з 4-го дня поряд із місцевою протизапальною терапією продовжують терапію "Індинолом" протягом 2 місяців та паралельно призначають імуномодулятор "Ербісол Екстра" по схемі: щоденно по 2 мл внутрішньом'язово протягом 20 днів.

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до гінекології, і може бути застосована для лікування хворих на інвертовану папілому (ІП) шийки матки.

В Україні, як і в інших європейських країнах, за останні роки відзначено тенденцію до збільшення питомої ваги внутрішньо-епітеліального 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 ендегенної та екзогенної природи [2,5].

На цей час одержані вагомі докази зв'язку вірсусу папіломи людини (ВПЛ) з виникненням раку шийки матки та його передстадіями - інвертованої папіломи та Ca in situ [4]. В структурі папіломавірусних уражень інвертовані папіломи займають 3 місце, поступаючись плоскій кандиломі, атипівій кандиломі і складають 18%. Тому в Україні приділяється значна увага розробці та впровадженню нових етіопатогенетичних схем лікування хворих на інвертовані папіломи з метою зменшення кількості злоякісних новоутворень шийки матки, зменшення частоти рецидивів та скорочення терміну регенерації тканин.

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

Найближчим аналогом - корисної моделі, що з'являється є спосіб лікування інвертованої папіломи, індукованих ВПЛ, що вимагає застосування електрокоагуляції впливу [1].

Біологічний ефект від дії електрокоагуляції полягає в наступному:

- Радикальне видалення патологічного вогнища;

- Локальна деструкція клітин під впливом високочастотного струму.

- Порушення мікроциркуляції в тканині, ушкодженій високочастотним електричним струмом, з наступним розвитком її ішемії і некрозу;

- Денатурація ліпідно-протеїнових комплексів біологічних мембран клітин;

- Механічне пошкодження клітин;

До переваг електрокоагуляції слід віднести високу деструктивну можливість метода, формування обмеженої зони некрозу із незначним пошкодженням навколишніх тканин. Проте цей спосіб має суттєві недоліки:

- Спосіб не володіє противірусною дією;

- Тривала ексудация тканин;

- Часті запальні ускладнення;

- Часто спостерігаються рецидиви захворювання;

(13) U

(11) 35413

(19) UA

- Болючість процедури. [6].

Задача 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 інвертованої папіломи.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі лікування інвертованої папіломи шийки матки, що вимагає застосування електроконізації, згідно корисної моделі, перед електроконізацією шийки матки хворим призначають "Індинол" per os по схемі: 1 капсула (100 мг) тричі на добу протягом 1 місяця, а після електроконізації з 4-го дня поряд із місцевою протизапальною терапією продовжують терапію "Індинолом" протягом 2-ох місяців та паралельно призначають імуномодулятор Ербісол Екстра по схемі: щоденно по 2 мл внутрішньом'язово протягом 20 днів.

Попередня терапія "Індинолом":

- Володіє протівірусною активністю щодо вірусів папіломи людини;

- Сприяє нормалізації метаболізму естрадіола;

- Інгібує синтез  $16\alpha$  - гідроксиестрона, який володіє вираженими канцерогенними властивостями;

- Інгібує утворення естрогенових рецепторів, знижуючи їх кількість на тканинах-мішенях;

- Пригнічує ріст естраген-залежних та естраген-незалежних пухлин жіночої репродуктивної системи;

- Блокує синтез онкобілка E7 в епіталіальних клітинах інфікованих ВПЛ, і, таким чином, гальмує процеси малігнізації;

- Індукує вибіркового апоптозу пухлинних клітин;

- Нейтралізує дію ростових факторів, стимулюючи розвиток пухлин [3].

Створюються оптимальні умови для електрокоагуляційного впливу на інвертовані папіломи, індукованих ВПЛ, які сприяють зниженню числа рецидивів, терміну регенерації, частоти запальних ускладнень. В післяопераційному періоді приймають імуномодулятор, який має протизапальну, протівірусні та імуномодуючі властивості, що сприяє нормалізації показників імунного статусу, позитивно відображається на динаміці регенерації, ефективності лікування інвертовані папіломи індукованих ВПЛ.

Як протизапальне лікування, спрямоване на нормалізацію мікробіоценозу піхви, застосовують вагінальні таблетки мератін-комбі, які містять орнідазол 500 мг, неоміцина сульфат 100 мг, ністатин 100000 ОД, преднізолон 3мг.

Як імуномодулятор використовують "Ербісол-Екстра". Основний імуномодуючий ефект проявляється, перш за все, через дію на макрофагальну ланку, яка відповідає за репарацію пошкоджених клітин та відновлення функціональної активності органів і тканин, а також через НК-клітини та Т-кілери, які відповідають за знищення ушкоджених клітин, не здатних до регенерації або аномальних клітин.

Залежно від імунного статусу організму препарат корегує активність і деяких інших факторів

гуморального та клітинного імунітету: індукує синтез  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -ІФН, факірізра некрозу пухлин інтерлейкін-2, інтерлейкін-12, пригнічує синтез інтерлейкін-10. Препарат прискорює процеси регенерації та репарації.

Спосіб здійснюється наступним чином: хворим на інвертовані папіломи шийки матки призначають протягом одного місяця до та двох місяців після операції електроконізації per os "Індинол" по схемі: по одній капсулі (100 мг) три рази на день. Електроконізація проводиться по загальноприйнятій методиці. З 4 дня після електроконізації поряд із місцевою протизапальною терапією мератін-комбі, призначають системне введення імуномодулятора "Ербісол-Екстра" по схемі, кольпоцетологічний контроль протягом 6 місяців.

Приклади конкретного виконання.

Приклад №1.

Хвора А., 34 років, звернулась у жіночу консультацію з приводу ерозії шийки матки.

З анамнезу встановлено, що хвора страждає на патологію шийки матки протягом 4-х років. Один раз проводилась кріодеструкція з приводу дисплазії. Гінекологічний анамнез без особливостей. Пологи - 1, абортів-3.

Кольпоскопія: шийка матки гіпертрофована, вкрита багат шаровим плоским епітелієм. В зоні 1-часткова ектопія циліндричного епітелію, по периферії доброякісна зона трансформації, поодинокі відкриті залози. В зоні 1 на 9 годин визначаються ділянки гіпертрофії слизової, після обробки 3% оцтовою кислотою відмічається різке побіління ділянок.

В мазку виділень виявлено 14-16 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 - виявлена 18 тип ВПЛ.

Біопсія шийки матки - інвертовані папіломи шийки матки.

При бімануальному дослідженні патології збоку внутрішніх статевих органів не виявлено.

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

Протягом 30 днів до та 2 місяців після запланованої електроконізації жінка приймала препарат Індинол по одній капсулі 3 рази на добу.

Електроконізація проведена за загальноприйнятою методикою.

Після електроконізації з 4 дня поряд із місцевою протизапальною терапією-мератін-комбі, розпочато системне введення імуномодулятора "Ербісол-Екстра" за схемою: по 2 мл внутрішньом'язово щоденно протягом 20 днів.

Протягом 10-днів після електрохірургічного впливу відмічались рясні водянисті виділення - лімфорей, які на десятий день значно зменшились.

Повна епітелізація слизової оболонки шийки матки відмічено на тридцятий день після електроконізації.

Кольпоцитологічний контроль протягом 6 місяців рецидивів захворювання не виявив.

#### Приклад №2.

Хвора К., 37 років, звернулась 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 один раз їй було проведено діа-термокоагуляцію з приводу дисплазії шийки матки, але через 5 місяців виник рецидив захворювання. В анамнезі 2 пологи, абортів -3, страждає хронічним захворюванням органів малого тазу.

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

В зоні 1, 2 ектопія циліндричного епітелію, по типу „грони винограду”.

На 14-16 годин-в зоні 1 - доброякісні зони трансформації, на фоні яких візуалізуються підвищені ділянки очтово-білого епітелію та точкові судини.

Аналіз виділень: 10-12 лейкоцитів в полі зору, палички, помірно-коко-бацилярна флора.

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

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

Біопсія шийки матки - інвертовані папіломи шийки матки.

При бімануальному обстеженні з боку додатків не виявлено.

Враховуючи неефективність електрохірургічного лікування, вирішено застосувати запропонований спосіб.

Протягом 30 днів до та 2 місяців після запланованої електроконізації жінка приймала препарат “Індинол” по одній капсулі 3 рази на добу.

Електроконізація проведена за загальноприйнятою методикою.

Після електроконізації з 4 дня поряд із місцевою протизапальною терапією-мератіном-комбі, розпочато системне введення імуномодулятора Ербісолу -екстра за схемою: по 2 мл внутрішньом’язево щодено протягом 20 днів.

Водянисті виділення (лімфорей) хвора відмічала протягом 12 днів.

На 32 добу після креодеструкції відмічена повна епітелізація слизової оболонки шийки матки кольпоцитологічний контроль на протязі 12 місяців рецидивів захворювання не виявив.

#### Приклад №3.

Хвора Л., 35 років, звернулась зі скаргами на слизово-водянисті виділення зі статевих шляхів, що супроводжувались свербінням та дискомфортом у піхві.

Із анамнезу встановлено, що хвора більше 6 років страждає на патологію шийки матки.

Тривалий час вона лікувалась консервативно, але без ефекту.

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

Кольпоскопія: шийка матки гіпертрофована, вкрита багатошаровим плоским епітелієм.

В зоні 1 ектопія циліндричного епітелію по типу „грони винограду”.

В зоні 2, 3 на 19 годин визначаються ділянки очто-білого епітелію, які виступають над прилеглими тканинами з точковими судинами та ділянками папілярної дисплазії.

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

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

Полімеразно-ланцюгова реакція - виявлено - 18 тип ВПЛ.

Біопсія - інвертована папілома шийки матки, дисплазія І ст.

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

Лікування проведено запропонованим способом.

Протягом 30 днів до та 2 місяців після запланованої електроконізації жінка приймала препарат “Індинол” по одній капсулі 3 рази на добу.

Електроконізація проведена за загальноприйнятою методикою.

Після електроконізації з 4 дня поряд із місцевою протизапальною терапією-мератіном-комбі, розпочато системне введення імуномодулятора “Ербісолу – Екстра” за схемою: по 2 мл внутрішньом’язево щоденно протягом 20 днів.

Водянисті виділення (лімфорей) припинилась на 13 добу.

На 34 добу після деструктивного лікування відмічена повна епітелізація слизової оболонки шийки матки.

Кольпоцитологічний контроль протягом 12 місяців рецидивів захворювання не виявив.

По способу, що заявляється було проліковано 34 жінки, з них контрольну групу склали 30 жінок, хворих на інвертовану папілому.

Отримані позитивні результати дозволяють рекомендувати його для впровадження в практичну медицину. Спосіб був опробований на кафедрі акушерства та гінекології № 1 НМУ ім.О.О.Богомольця.

#### Література:

1. Ісакова Л.М. Оцінка ендогених та екзогених факторів ризику передпухлин та раку шийки матки: Дис. Д-ра мед.наук. Київ, 1996.- 315с.

2. Ганина К.П., Коханевич Е.В., Мельник А.И. Диагностика предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки.-Київ:Наук.Думка, 1985.-180с.

3. Киселев В.И., Ляшенко А.А., Индинол-регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. Москва, 2004 г - 48 с

4. Гилязудинова З.Ш., Михайлова М.К. Онко-гинекология.-М.:Медпресс, 2000, - 384с.

5. Новикова Е.Г. Диагностика и лечение пред-  
раковых заболеваний и начальных форм рака  
шейки матки /Заболевание шейки матки. Клиниче-  
ские лекции/ Под.ред. проф. В.Н.Прилепской.-  
М.:Медицина,-1997.-с.63-65.

6. Шахова Н.М., дмн Боровкова Л.В., дмн Гре-  
чканев Г.О., Заболевания шейки матки: современ-  
ные методы диагностики и лечения. Издательство  
Нижний Новгород, 2006 г, 94с