

# Оптимізація лікування пошкоджень епітелію шийки матки, асоційованих з вірусом папіломи людини, у жінок репродуктивного віку з гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки

**В.К. Кондратюк<sup>1</sup>, Н.П. Дзись<sup>2</sup>, А.І. Нарольська<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Досліджено ефективність застосування вагінальних супозиторіїв Депантол у комплексному лікуванні пошкоджень епітелію шийки матки у 120 жінок репродуктивного віку з доброякісною гіперпроліферативною патологією тіла матки (40 хворих з лейоміомою матки, 40 хворих з аденоміозом та 40 хворих з поєднанням зазначених патологій). Застосування вагінальних супозиторіїв Депантол на етапі передопераційного ведення та після хірургічного лікування (радіохвильова коагуляція та конізація шийки матки) дозволило вдвічі зменшити час регенерації ранової поверхні, знизити частоту ранніх та пізніх кровотеч до 3,3%, синдрому коагульованої шийки матки та рецидивів захворювання – до 5,8% та сприяло повноцінній епітелізації шийки матки у 94,2% випадків.

**Ключові слова:** пошкодження епітелію шийки матки, гіперпроліферативні захворювання тіла матки, лейоміома, аденоміоз, вагінальні супозиторії Депантол.

Серед захворювань жіночої статеві сфери доброякісні захворювання матки залишаються серйозною медико-соціальною проблемою, що привертає увагу вчених і практичних лікарів усього світу. З огляду на зростання частоти лейоміоми матки та аденоміозу саме у молодих жінок та розширення вікових меж репродуктивного періоду, органозберігальний підхід у лікуванні даних патологічних станів є основним пріоритетним напрямом сучасної гінекології [1, 2].

Одне з провідних місць серед гінекологічної патології посідають доброякісні та передракові захворювання шийки матки. Виникнення і розвиток патологічних станів шийки матки – складний багатогранний процес, багато аспектів якого на сьогоднішній день вивчені недостатньо. Своєчасна діагностика та ефективне лікування патологічних процесів шийки матки є профілактикою раку шийки матки [3, 4].

Папіломавірусна інфекція – доведений чинник (99,7%) дисплазії та раку шийки матки. Вона проявляється в понад 90% спостережень помірною, важкою дисплазіями та раком шийки матки. Відомо понад 120 високоонкогенних типів вірусу папіломи людини (ВПЛ). Найбільш часто зустрічаються високоонкогенні серотипи 16 і 18 (більше 70%) [5, 6].

Важливий вплив на розвиток ВПЛ-зумовлених ушкоджень епітелію шийки матки має гормональний фактор. Естрогени регулюють диференціювання та проліферацію епітеліальних клітин шийки матки, а гестагени є відповідальними за десквамацію зроговілих клітин по-

верхневих шарів епітелію. Порушення рівноваги між цими процесами, що спричинене зміною гормонального фону, безперечно відіграє певну роль в процесі онкотрансформації [7, 8].

Потреба хірургічного лікування патології шийки матки, за даними різних авторів, складає 20–28%. Не дивлячись на значну кількість існуючих методик хірургічної корекції патології шийки матки (діатермо-, радіо-, лазерохірургія, аргоноплазмова коагуляція), основною проблемою є частота виникнення післяопераційних ускладнень та рецидивів захворювання. Вибір методу лікування ґрунтується на результатах цитологічного дослідження, кольпоскопії, гістології, а також залежить від віку пацієнтки, реалізації репродуктивної функції, наявності попередніх втручань на шийці матки, супутніх захворювань [9, 10].

Незважаючи на досягнення медичної науки у вивченні патогенетичних механізмів розвитку лейоміоми матки та аденоміозу, багато питань залишаються не вирішеними. Зокрема, ті, які стосуються стану шийки матки за наявності супутньої доброякісної патології матки, неоднотайності поглядів щодо доцільності та ефективності застосування тих чи інших методів діагностики та лікування, які часто призводять до неадекватної тактики ведення пацієнтів.

**Мета дослідження:** вивчити ефективність застосування препарату Депантол у жінок репродуктивного віку з наявністю патології шийки матки та гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 120 жінок репродуктивного віку з наявністю патології шийки матки та гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки: I група – 40 жінок з лейоміомою матки, II група – 40 жінок з аденоміозом, III група – 40 жінок з лейоміомою матки в поєднанні з аденоміозом.

Вивчали дані загального та акушерсько-гінекологічного анамнезу, проводили загальноклінічні, гінекологічні і ехографічні обстеження стану органів малого таза. Оцінювання цервікального епітелію проводили із застосуванням традиційної цитології та за допомогою методу рідинного цитологічного дослідження (цитограми трактували відповідно до класифікації Бетеста).

З метою виявлення змін епітеліального покриву шийки матки застосовували розширену кольпоскопію (кольпоскоп МК-300, Україна). Використовували Міжнародну класифікацію кольпоскопічних термінів, запропоновану Номенклатурним комітетом Міжнародної федерації по кольпо-

## Результати цитологічного обстеження за даними рідинної цитології,%

Тип мазка	Група хворих		
	I, n=40	II, n=40	III, n=40
ASCUS	9 (22,5)	11 (27,5)	11(27,5)
LSIL	18 (45,0)	17 (42,5)	15 (37,5)
HSIL	13 (32,5)	12 (30,0)	14 (35,0)

скопії і цервікальній патології (IFCPC), схваленій на 14-му Всесвітньому конгресі IFCPC в липні 2011 року в Бразилії.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки (лейоміома матки, аденоміоз та їхнє поєднання) склав  $34,5 \pm 5,6$  року. Розподіл жінок за соціальним статусом показав, що найбільшу групу склали жінки службовці – 55 (45,8%), робітниця – 21 (17,5%), домогосподарки – 39 (32,5%), студентки – 5 (4,2%).

Пацієнтки з гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки та патологією шийки матки пред'являли скарги на загальну слабкість, підвищену втомлюваність та зниження працездатності – 52 (43,3%); рясні, болочі та тривалі менструації – відповідно 58 (54,4%) та 36 (30,0%); міжменструальні мажучі виділення – 28 (23,3%); тазовий больовий синдром, не пов'язаний з менструальним циклом, – 27 (22,5%); дизуричні розлади – 31 (25,8%), патологічні виділення зі статевих шляхів запального характеру та свербіж – 82 (68,3%).

Одним з ендогенних факторів, що впливає на розвиток гіперпроліферативних захворювань матки є спадковість. Виявлено високу частоту доброякісних 58 (48,3%) та злоякісних 23 (19,2%) пухлин матки, грудних залоз, травного тракту у першій лінії родичів обстежених пацієнток.

Привертала увагу висока частота 87 (72,5%) перенесених хронічних запальних захворювань матки та придатків. Серед екстрагенітальної патології переважали захворювання сечовидільної системи 41 (34,2%) та травного тракту 63 (52,5%).

Важливим фактором, що відіграє значну роль у розвитку патології шийки матки, є особливості сексуальної поведінки жінки. Ранній статевий дебют відзначили 53 (44,2%) пацієнтки з гіперпроліферативними захворюваннями матки, з них: не мали постійного статевого партнера 38 (36,7%), бар'єрну контрацепцію застосовували 36 (32,0%), гормональну контрацепцію – 18 (15,0%), внутрішньоматкові контрацептиви – 11 (9,2%), фізіологічний метод контрацепції – 8 (6,7%) резиденток.

Вік менархе обстежених жінок склав  $11,8 \pm 0,3$  року. Середня тривалість менструального циклу склала  $30,4 \pm 2,1$  дня, середня тривалість менструальної кровотечі –  $8,4 \pm 1,8$  дня. Найбільш часто порушення менструального циклу (гіпер-, полі-, дисменорея, пери- чи постменструальні мажучі виділення) спостерігалися у пацієнток II та III груп – 13 (32,5%) та 11 (27,5%) відповідно.

При аналізі репродуктивної функції з'ясовано, що безплідність мала місце у 58 (48,3%) пацієнток з гіперпроліферативними захворюваннями матки. Частота патологічних пологів у цього контингенту обстежених склала 29 (24,2%), замерлих вагітностей – 21 (17,5%), артіфіційних абортів – 47 (39,2%), мимовільних викиднів – 35 (29,2%) випадків.

Застосування методу рідинної цитології значно полегшило діагностику патологічних станів епітелію шийки матки. Були отримані репрезентативні цитологічні препарати епітелію шийки матки із відсутністю клітин запальної інфільтрації, слизу, бактеріальної мікрофлори (таблиця).

За результатами цитологічного дослідження сквамозні інтраепітеліальні зміни легкого ступеня (LSIL) були виявлені у 50 (41,7%) обстежених з гіперпроліферативними захворюваннями матки. За наявності сквамозних епітеліальних змін легкого ступеня цитологічно зафіксовано клітини плоского епітелію шийки матки поверхневого, проміжного та парабазального типу з незначно вираженими змінами округлих нормохромних ядер і помірною базофільною цитоплазмою, койлоцити. Виражені сквамозні інтраепітеліальні зміни важкого ступеня (HSIL) були виявлені у 39 (32,5%) обстежених з гіперпроліферативними захворюваннями матки: 13 (32,5%), 12 (30,0%) та 14 (35,0%) випадків (I, II та III групи відповідно).

Ураховуючи отримані дані цитологічного дослідження епітелію шийки матки жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки, наступним етапом нашої роботи було вивчення основних варіантів структурного складу асоціацій збудників, що контамінують слизову оболонку каналу шийки матки у даного контингенту пацієнток. Установлено, що найбільш частим варіантом вірусно-бактеріальної контамінації каналу шийки матки у хворих з гіперпроліферативними захворюваннями матки є поєднання вірусних інфекцій (HSV, CMV, HPV) з гарднерельозом (40,0% обстежених). Асоціації вірусних агентів (HSV, CMV, HPV) та захворювань, що передаються статевим шляхом (хламідії, мікоплазма, уреоплазма), виявлені у 26,7% хворих. Найвища частота таких асоціацій виявлена у 32,5% пацієнток зі сплученими гіперпроліферативними захворюваннями матки.

Отже, на фоні гормонального дисбалансу (гіперестрогенії) у пацієнток з гіперпроліферативними захворюваннями матки виражені патологічні цитологічні зміни виявляли в плоскому цервікальному епітелії, саме у вірус-позитивних (ВПЛ) жінок, та були більш вираженими за наявності полівірусних (HSV, CMV, HPV) асоціацій, що свідчить про здатність ВПЛ спричинювати порушення метаболічних процесів та зумовлювати поглиблення структурних змін в інфікованому епітелії, приводити до розвитку плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень низького ступеня (LSIL) та до їхнього прогресування до плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень високого ступеня (HSIL).

За даними розширеної кольпоскопії у всіх групах обстежених виявлено аномальні кольпоскопічні ознаки, які найбільш часто зустрічались у пацієнток III групи: оцтовобілий епітелій – 33 (82,5%), мозаїка – 15 (37,5%), пунктуація – 12 (32,5%), йоднегативний епітелій – 39 (97,5%) випадків та поєднання цих ознак. У решті обстежених на екзоцервіксі, доступному візуалізації, відзначалися різні кольпоскопічні феномени (запалення, конділома, кератоз), які були як ізольованими, так і у поєднанні з іншими аномальними ознаками.

За наявності інфекцій, що передаються статевим шляхом, проводили комплексну протизапальну терапію, котра включала антибактеріальні препарати, імуномодулятори, гепатопротектори, антимікотики, десенсибілізуювальні, місцеве лікування та ін.

Препаратом вибору для проведення місцевого лікування були вагінальні супозиторії Депантол (Нижфарм). Даний

препарат є комбінованим препаратом для місцевого застосування чинить антисептичну, регенерувальну, метаболічну дію. До складу препарату входять дві основні діючі речовини: хлоргексидин (володіє протимікробною активністю до грампозитивних та грамнегативних бактерій) і декспантенол (стимулює регенерацію слизових оболонок, нормалізує клітинний метаболізм, збільшує міцність колагенових волокон). Депантол чинить вітамінізуючу, протизапальну та регенерувальну дію, тому даний препарат рекомендовано застосовувати для лікування гострих і хронічних вагінітів; екзо/ендоцервіцитів, у тому числі ускладнених ектопією шийки матки, для лікування істинних ерозій шийки матки специфічної етіології (у складі комплексної терапії).

Рекомендована схема застосування: в складі комплексної протизапальної терапії, до операції інтравагінально, по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 7–10 днів та через 4–6 тиж після хірургічного лікування (радіохвильова коагуляція та конізація) – 2 рази на добу протягом 10 днів.

Результати проведених досліджень свідчать, що застосування вагінальних супозиторіїв Депантол у пацієнок репродуктивного віку з наявністю патології шийки матки та гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки на етапі передопераційного ведення та після хірургічного лікування (радіохвильова коагуляція та конізація шийки матки) дозволило вдвічі зменшити час регенерації ранової поверхні, знизити частоту ранніх та пізніх кровотеч до 3,2%, синдрому коагульованої шийки матки та рецидивів захворювання – до 5,8% та призвело до повноцінної епітелізації шийки матки у 94,2% випадків.

Таким чином, для досягнення кращих результатів лікування захворювання потрібно враховувати етіопатогенетичні механізми розвитку патологічного процесу. Порушення фізіологічного мікробіоценозу піхви є доведеною передумовою до зниження інтенсивності трофічних та регенеративних процесів епітелію шийки матки, що створює ризик

виникнення післяопераційних ускладнень, а саме: інфікування, неповноцінної епітелізації, деформації тканин шийки матки та рецидиву захворювання. Рецидиви патології шийки матки найбільш часто зумовлені недостатнім обстеженням жінки, а також не завжди адекватною підготовкою до оперативного втручання та повноцінним веденням післяопераційного і реабілітаційного періодів.

## ВИСНОВКИ

1. Клінічно значущими факторами ризику розвитку патології шийки матки у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки є: наявність вірусу папіломи людини високоонкогенного ризику, інфекції, що передаються статевим шляхом, травматизація шийки матки (аборти, патологічні пологи), обтяжена онкологічна спадковість.

2. Результати бактеріологічних досліджень свідчать, що у 26,7% обстежених формується патологічна полівірусна контамінація слизової оболонки вірусами (HPV, HSV, CMV) та збудниками інфекцій "нового покоління" (хламідії, мікоплазма, уреоплазма). Найвища частота таких асоціацій виявлена у пацієнок із поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями матки – 32,5%.

3. Аналіз даних розширеної кольпоскопії показав, що за наявності патологічних змін на шийці матки переважала аномальна кольпоскопічна картина, яка була найбільш вираженою у пацієнок з поєднаною гіперпроліферативною патологією матки (97,5%).

4. Результати проведених досліджень свідчать, що застосування препарату Депантол у жінок репродуктивного віку з наявністю патології шийки матки та гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки дозволило вдвічі зменшити час регенерації ранової поверхні, знизити частоту ранніх та пізніх кровотеч до 3,2%, синдрому коагульованої шийки матки та рецидивів захворювання – до 5,8% і призвело до повноцінної епітелізації шийки матки у 94,2% випадків.

## Оптимизация лечения поврежденной эпителии шейки матки у женщин репродуктивного возраста с гиперпролиферативными заболеваниями тела матки

*В.К. Кондратюк, Н.П. Дзись, А.И. Нарольская*

Исследована эффективность применения вагинальных суппозиториев Депантол в комплексном лечении поврежденной эпителии шейки матки у 120 женщин репродуктивного возраста с доброкачественной гиперпролиферативной патологией тела матки (40 больных с лейомиомой матки, 40 больных с аденомиозом и 40 больных с сочетанием указанных патологий). Применение вагинальных суппозиториев Депантол на этапе предоперационного ведения и после хирургического лечения (радиоволновая коагуляция и конизация шейки матки) позволило вдвое уменьшить время регенерации раневой поверхности, снизить частоту ранних и поздних кровотечений до 3,3%, синдрома коагулированной шейки матки и рецидивов заболевания – до 5,8% и способствовало полноценной эпителизации шейки матки в 94,2% случаев.

**Ключевые слова:** повреждение эпителии шейки матки, гиперпролиферативные заболевания тела матки, лейомиома, аденомиоз, вагинальные суппозитории Депантол.

### Optimization of treatment

## of cervical intraepithelial lesions in women of reproductive age with hyperproliferative diseases of uterine

*V.K. Kondratiuk, N.P. Dzis, A.I. Narolska*

The efficiency of the use of vaginal suppositories Depantol in treatment of cervical intraepithelial lesions in 120 women of reproductive age with benign hyperproliferative disorders of the uterus body (40 patients with uterine leiomyomas, 40 patients with adenomyosis and 40 patients with a combination of these pathologies) are investigated. The use of vaginal suppositories Depantol at the stage of pre-driving and post-surgical treatment (radiowave coagulation and konization of cervix) allowed to reduce by half the time of injured surface regeneration, reduce the incidence of early and late bleeding to 3,3%, coagulated cervical syndrome and disease relapses to 5,8% and contributed to the complete epithelialization of the cervix in 94,2% of cases.

**Key words:** damage of the cervix epithelium, hyperproliferative diseases of uterine, leiomyoma, adenomyosis, vaginal suppositories Depantol.

### Сведения об авторах

**Кондратюк Валентина Константиновна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: kondratiuk\_valentina@mail.ru

**Нарольская Алина Игоревна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**Дзись Наталья Петровна** – Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

**Горбань Наталья Евгеньевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ланчинский В.И. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки /В.И. Лещинский, А.И. Ищенко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, № 5-6. – С. 64-69.
2. Taran F.A. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy/ F.A. Taran, E.A. Stewart, S. Brucker //Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2013, Sep. – № 73 (9). – P. 924-931.
3. Рак в Україні 2010-2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Бюл. Нац. канцер-реєстру України, Київ, 13, 124 с.
4. Global cancer statistics.// A. Jemal, F. Bray, M. Melissa, J. Ferlay et al. // Cancer J. for Clinicians. – 2011. – № 61 (2). – P. 69-90.
5. Прилепская В.И. Значение вирусов папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки / В.И. Прилепская, Н.И. Кондриков, Т.Н. Бебнева // Гинекология. – 2000. – № 2 (3). – С. 33-35.
6. Вовк І.Б., Кондратюк В.К., Калюта А.О., Пустовалова О.І., Горбань Н.Є. Кольпоскопічна та цитоморфологічна оцінка стану шийки матки у жінок репродуктивного віку з генітальним ендометріозом // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2012. – С. 76-78.
7. Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions / J. Monsonego, H. Magdelenat, F. Catalan [et al.] // Int. J. Cancer. – 1991. – Vol. 48, № 4. – P. 533-539.
8. Громова А.М. Патоморфологічна характеристика фонових і передракових захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією /А.М. Громова, Е.І. Крутікова// Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 6. – С. 86-91.
9. Клинико-морфологические особенности папилломавирусной инфекции гениталий у женщин /С.И. Роговская, В.Н. Прилепская, Н.И. Кондриков, Л.С. Ежова. – М.: "Медиа Медика". Гинекология, 2004. – Т. 6, № 2. – С. 57-59.
10. Costa S. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization./S. Costa, P. De Simone, S. Venturoli //Gynecol. Oncol. – 2003 Aug. – № 90 (2). – P. 358-365.

Статья поступила в редакцию 10.12.2014