



Комплексна терапія захворювань шийки матки з використанням препаратів Депантол і Лавомакс

Розробка більш ефективних методів діагностики та комплексної терапії, спрямованих на прискорення процесів регенерації епітелію шийки матки (ШМ) та профілактики раку ШМ при інфікуванні вірусом папіломи людини (ВПЛ) є актуальним завданням сучасної медицини. Пропонуємо вашій увазі реферативний огляд статті С.І. Роговської, Л.О. Теремневої, Н.М. Подзолкової, в якій представлено результати дослідження терапевтичної ефективності Лавомаксу та Депантолу в комплексному лікуванні хворих із патологією ШМ.

Згідно з даними російських учених, папіломавірусна інфекція геніталій зустрічається у 44,3% жінок, які звертаються в гінекологічні клініки, а захворювання ШМ, асоційовані з ВПЛ, – у 50-80% пацієнток протягом життя та в 99,7% випадків при підтвердженому раку ШМ (Роговская С.И. и соавт., 2014). У країнах Європи щорічно реєструється 554 тис. випадків захворювань, спричинених цим вірусом, у т.ч. цервікальних інтраепітеліальних неоплазій легкого ступеня (CIN I), генітальних бородавок, CIN середнього та тяжкого ступеня (CIN II та III) (Poljak M. et al., 2013). При лікуванні клінічних проявів ВПЛ-інфекції, а також асоційованих з нею захворювань (в першу чергу відносно CIN II та CIN III) призначають деструктивні та ексцизійні методи. При CIN I тактика може різнитися в залежності від площини ураження ШМ, наявності іншої патології та мотивації самої пацієнтки до лікування. Стосовно цього питання немає єдиної думки внаслідок можливого регресу даного захворювання (Wright T.C. et al., 2007; Jordan J. et al., 2009).

Відомо, що фізіохірургічне лікування (абляція, або ексцизія) у 40% випадків може супроводжуватись розвитком ускладнень (шийкова кровотеча, стриктури цервікального каналу, екстравазати та субепітеліальні гематоми, істміко-цервікальна недостатність, ендометріоз та ін.). Саме тому тактика ведення післяопераційного періоду багато в чому визначає результат лікування. Це зумовлює необхідність застосування лікарських засобів, здатних підвищити вірогідність елімінації вірусу та ефективність епітелізації тканин ШМ після

деструкції. До таких препаратів відносять Лавомакс (системний імунomodulatory з противірусною дією, активна речовина тилорон) та місцевий антисептик із ранозагоювальними властивостями Депантол (Довлетханова Э.Р. и соавт., 2012; Кузнецова И.В. и соавт., 2014).

Автори статті відмічають, що останніми роками набуває важливого значення розробка адекватних методів ведення хворих із симптомами хронічного цервіциту на фоні ектопії циліндричного епітелію та цитологічно нормальною зоною трансформації. Із позицій сучасних знань останні відносять до нормальних кольпоскопічних станів (Wright T.C. Jr. et al., 2007; Подзолкова Н.М. и соавт., 2011). Однак, враховуючи вразливість циліндричного епітелію щодо багатьох інфекційних агентів, розповсюджені ектопії навіть при нормальних результатах цитологічного дослідження без ознак дисплазії можуть являти суттєву клінічну проблему та бути сприятливим фоном щодо розвитку хронічного та гострого цервіциту. Одним із препаратів, показаних в даній ситуації, є Депантол. Згідно з результатами раніше проведених досліджень, даний препарат характеризується високоефективною ранозагоювальною дією, стимулюючим впливом на утворення грануляційної тканини, прискоренням епітелізації, очищенням рани, зниженням ризику вторинного інфікування (Вдовин С.В. и соавт., 2012; Мальцева Л.И., 2014).

Первинною метою проведеного авторами порівняльного рандомізованого дослідження була оцінка ефективності комплексної терапії папіломавірусних захворювань ШМ з використанням препаратів Лавомакс та Депантол у поєднанні з деструктивними методами. Отримані результати порівнювали з лікуванням без призначення цих препаратів. Також визначали ефективність консервативної монотерапії захворювань ШМ препаратом Депантол порівняно з тактикою спостереження.

Вторинна мета полягала в оцінці переносимості та безпечності цих препаратів за результатами аналізу побічних ефектів.

Ефективність та безпечність лікування за допомогою вищевказаних препаратів порівнювали зі стандартною загальноприйнятою клінічною тактикою.

супозиторії вагінальні
Депантол®

Декспантенол 100 мг
Хлоргексидин 16 мг

*Регенерація
та санація*



Депантол® – інноваційний препарат з комбінованим складом, що чинить регенераторну та антисептичну дію.

P

Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.
Депантол, супозиторії вагінальні, розчин для зовнішнього застосування. Протимікробний та антисептичний засіб, що застосовується в гінекології.
Код АТС G01AX. Можливі алергічні реакції, свербіж.
P.Л. №UA/12910/01/01 від 13.05.2013, видане МОЗ України. Виробник: «Нижфарм», Росія.
Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.



ЛАВОМАКС

МАКСИМУМ імунокорекції



Для застосування у лікуванні:

- уrogenітальних інфекцій
- запальних захворювань уrogenітального тракту

Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів.

Виробник: «Нижфарм», Росія. Р.П. UA/737501/01 від 08.02.2013 видане МОЗ України.

Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

Препарат має протипоказання. Можливі побічні дії: алергічні реакції, диспептичні явища, короткочасний озноб.

Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці недоступному для дітей.

STADA
C I S



У дослідженні, що проводилося протягом 6 міс, взяли участь 80 пацієток віком 18-50 років (середній вік $29,4 \pm 1,2$ року), які відповідали наступним критеріям.

Критерії включення у дослідження:

- вік від 18 до 50 років;
- діагностовані папіломавірусні захворювання ШМ, що підлягають лікуванню деструктивними методами (включно екзофітні кондиломи, плоскі кондиломи та CIN I);
- цервіцит на фоні ектопії ШМ та цитологічно нормальною зоною трансформації з можливістю спостереження (без лікування);
- дотримання вказівок лікаря.

У дослідження не включали осіб з інфекційно-запальними захворюваннями органів малого таза в стадії загострення, що потребували системної антибіотикотерапії; супутніми інфекціями, що передаються статевим шляхом; вульвовагінальним кандидозом, бактеріальним вагінозом у стадії загострення; злоякісними новоутвореннями ШМ та ін.

Перед призначенням терапії усі пацієтки були розподілені на чотири групи по 20 осіб у кожній. У першій групі жінкам з ВПЛ-асоційованими захворюваннями ШМ включно з екзофітними та плоскими кондиломами, CIN I-II призначали комплексну терапію:

- препарат Лавомакс, прийом якого починали за 7 днів до абляції ШМ за схемою: перші 2 доби по 1 табл. (125 мг) *per os*, потім через день по 1 табл. (125 мг), загальною курсовою дозою 20 табл. по 125 мг;
- деструктивне лікування радіохвильовим методом або методом аргоноплазмової абляції з наступним (через 2 тиж) призначенням препарату Депантол інтравагінально по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 10 днів для покращення загоєння слизової оболонки ШМ.

Пацієткам другої групи з аналогічною патологією було проведено тільки деструктивне лікування без застосування препаратів Лавомакс та Депантол.

У третій групі хворим на хронічний цервіцит на фоні ектопії та з нормальною зоною трансформації за даними цитологічного/кольпоскопічного дослідження проводили консервативне лікування вагінальними супозиторіями Депантол як монотерапію по 1 супозиторію 2 рази на добу упродовж 20 днів. Пацієткам четвертої групи з аналогічною патологією ШМ лікування не призначали, але проводили спостереження.

Протягом 6 міс науковці в динаміці оцінювали:

- вираженість скарг та клінічних симптомів;
- результати кольпоскопії /цитологічного дослідження ШМ;
- елімінацію ДНК ВПЛ за даними тесту з вірусним навантаженням та генотипування вірусів у пацієток першої та другої груп.

Результати дослідження

Усім жінкам перед проведенням абляції здійснювали прицільну біопсію ШМ з гістологічним підтвердженням діагнозу. Так, у трьох та двох пацієток першої та другої груп відповідно була діагностована CIN II за наявності зони трансформації 1-го та 2-го типів, що не виключало можливості проведення радіохвильової абляції. У трьох і чотирьох осіб цих же груп відповідно діагностовано екзофітні кондиломи, у всіх інших учасниць гістологічна картина відповідала CIN I або плоскій кондиломі ШМ. Значущої різниці за результатами проведеної гістології між двома цими групами не виявлено ($p > 0,05$). Відповідно 17 та 18 пацієткам цих же груп із діагнозом «CIN I, плоскі або екзофітні кондиломи» проведена аргоноплазмова абляція на 4-8-й день менструального циклу.

Критеріями позитивної динаміки були наступні:

- зникнення клінічних проявів ВПЛ-інфекції та цервіциту;
- покращення кольпоскопічної картини;
- нормалізація результатів цитологічного дослідження;
- досягнення елімінації ДНК ВПЛ в зіскрибках за даними ПЛР в реальному часі;
- зменшення вірусного навантаження (кількісний формат визначення ВПЛ).

Так, динамічне спостереження показало значне зменшення скарг на вагінальні виділення та дискомфорт у ділянці геніталій від початку терапії у пацієток першої групи порівняно з другою. Жодна з учасниць дослідження в першій групі не мала активних скарг.

У жінок третьої групи відмічено значне зменшення скарг (з 30 до 5%) порівняно з пацієтками четвертої групи, у яких цей показник практично не змінився.

При проведенні кольпоскопії на початку дослідження у всіх пацієток першої та другої груп виявлено аномальну картину у вигляді ацетобілого епітелію грубого та ніжного, мозаїки та пунктації грубих і ніжних, атипичних судин, йодонегативних зон. Наявність певної ознаки та ступінь її вираженості оцінювали в динаміці до та після лікування. На початку дослідження в першій групі атипичні судини, в т.ч. мозаїка та пунктація ШМ, були виявлені у 90% жінок, ацетобілий епітелій – у 45%, йодонегативна зона – у 70%. При проведенні обстеження через 6 міс ці показники становили 5,3; 5,3; 5,3% відповідно.

Загалом у пацієток першої групи загальна кольпоскопічна картина була значно кращою порівняно з другою групою протягом усього періоду спостереження.

У жінок третьої та четвертої груп на фоні запальних змін ШМ здебільшого мали місце ознаки нормальної зони трансформації на фоні ектопії різних розмірів. Упродовж спостереження у жінок третьої групи покращення кольпоскопічної картини було більш вираженим порівняно



з четвертою групою. В останніх при проведенні контрольної кольпоскопії по закінченню дослідження позитивна динаміка виявлена лише в одиноких випадках. Крім того, у пацієнок третьої групи відмічено зменшення площини ектопії за рахунок активації метапластичних процесів. Це можна пояснити регенеруючою дією Депантолу на фоні адекватної санації.

У всіх пацієнок першої та другої груп на початку дослідження методом ПЛР було виявлено високо- та низькоонкогенні типи ВПЛ в клінічно значущій концентрації ($> 3,0 \text{ Ig}$). Протягом періоду спостереження у першій групі порівняно з другою встановлено більш виражене зниження концентрації вірусу. Так, ВПЛ високого онкологічного ризику в першій групі на початок дослідження становив 90% випадків, на кінець – 36,8%; у другій групі – 85 та 52,6% відповідно. ВПЛ низького канцерогенного ризику на початку дослідження в першій групі був виявлений у 45% осіб, в кінці – у 15,8%; в другій групі – у 50 та 26,3% відповідно. Елімінація ВПЛ відбувалась достовірно частіше в першій групі порівняно з початком дослідження та з другою групою при оцінці на кінець дослідження ($p < 0,05$).

Відомо, що одним із найбільш важливих динамічних критеріїв ефективності будь-якого лікування патології ШМ стосовно дисплазії або запального процесу є позитивна цитологічна картина. На початку спостереження майже у всіх пацієнок першої та другої груп згідно з результатами цитологічного дослідження була підозра на дисплазію або мали місце ознаки ВПЛ-інфекції. У жінок першої групи після лікування спостерігалась стійка нормалізація цитологічного зіскрібка, ні в кого з них не виявлено патологічних змін.

Цитологічні або бактеріоскопічні ознаки хронічного цервіциту було підтверджено у 100% жінок третьої та четвертої груп. Виражена позитивна цитологічна динаміка виявлена у пацієнок третьої групи, які отримували як монотерапію Депантол. Уже через місяць від початку лікування цитологічні ознаки хронічного цервіциту були наявні лише у 15% осіб, а через 6 міс – тільки у 10%. Варто зазначити, що у пацієнок четвертої групи помітної позитивної динаміки не було відмічено. Через місяць пасивного спостереження ознаки цервіциту зберігались у 95% хворих, а при контрольному цитологічному дослідженні – у 80%.

Пацієнтки, які отримували терапію препаратами Лавомакс та Депантол, загалом не скаржилися на дискомфорт та побічні реакції. Лише в однієї жінки після прийому Лавомаксу розвинулась алергічна реакція (свербіж, печіння), що зникла після відміни препарату. Скарги на печіння виникли в однієї пацієнтки на 18-й день використання Депантолу.

Жодна з учасниць не була виключена з дослідження через непереносимість терапії.

Обговорення

У межах даного дослідження пацієнткам з ВПЛ-асоційованою патологією CIN II та менше була рекомендована тактика радикальної фізіохірургічної абляції ектоцервікса із захопленням нижньої третини цервікального каналу. У п'яти пацієнок із CIN II виконана більш глибока абляція (глибина 0,7-0,9 см) за допомогою радіохвильового електрода, решті 35 пацієнткам проведена аргонноплазмова абляція. При цьому дослідники керувались міжнародними рекомендаціями стосовно ведення хворих з такою патологією, оскільки у всіх була діагностована зона трансформації I-го та 2-го типів і не було виявлено розбіжностей між різними методами дослідження.

Однак, згідно з літературними даними, частота рецидивування ВПЛ-інфекції після абляції практично співставна з такою при тактиці спостереження. Тому призначення у період абляції додаткової терапії у вигляді імуномодуючого та ранозагоювального препаратів в післяопераційному періоді є обґрунтованим (Schöfer H. et al., 2006; Довлетханова Э.Р. и соавт., 2012; Зуйкова И.Н. и соавт., 2013).

Дослідженнями доведено, що Лавомакс стимулює синтез усіх трьох типів інтерферонів в організмі, активізує клітинні імунні механізми, що загалом перериває розмноження різних вірусів та інших внутрішньоклітинних агентів в інфікованих клітинах або викликає загибель і сприяє елімінації збудників з організму. Синтез інтерферонів при введенні Лавомаксу (пік продукції інтерферонів у крові визначається через 4-24 год після прийому препарату), збалансований і контролюється організмом (Кузнецова И.В., Сулейманова Н. С., 2014). Вважається, що відмінною особливістю Лавомаксу як індуктора інтерферону є здатність викликати тривалу циркуляцію в крові інтерферонів терапевтичними дозами, що запобігає інфікуванню здорових клітин і сприяє створенню бар'єрного антивірусного стану. Внаслідок цього інгібується синтез вірусоспецифічних білків і внутрішньоклітинне розмноження ВПЛ. У літературних джерелах є ряд публікацій, в яких доведено ефективність препарату Лавомакс при різних вірусних інфекціях, хламідіозі тощо (Довлетханова Э.Р. и соавт., 2012; Кузнецова И.В. и соавт., 2012). Схема застосування при вірусних інфекціях варіює. У даному дослідженні жінкам першої групи рекомендували прийом препарату Лавомакс за 7 днів до абляції в наступному режимі: перші дві доби по 1 табл., потім по 1 табл. через день, курсова доза – 20 таблеток.

Далі після абляції для стимуляції епітелізації призначали Депантол, комбінований препарат для місцевого застосування, який має антисептичну (протимікробну та антипротозойну), регенеруючу, метаболічну дію. До складу препарату входять декспантенол та хлоргексидину біглюконат. Хлоргексидин є активним по відношенню



до грампозитивних та грамнегативних бактерій: *Treponema pallidum*, *Chlamidia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*; найпростіших *Trichomonas vaginalis*; не порушує функціональну активність лактобацил. Декспантенол – провітамін В₅, похідне пантотенової кислоти – ефективний стимулятор процесів регенерації тканин – нормалізує клітинний метаболізм, прискорює мітоз та збільшує міцність колагенових волокон. Вважається, що декспантенол проявляє також слабку протизапальну дію і сприяє росту епідермісу, відновленню слизової оболонки. Його гідрофільність і низька полярність сприяють повільному і глибокому проникненню в тканини шкіри і слизові оболонки. За рахунок стимуляції процесів міграції епітеліальних клітин під впливом декспантенолу відбувається більш рання реепітелізація ранової поверхні, знижується ризик інфікування. При місцевому застосуванні декспантенол швидко абсорбується і перетворюється на пантотенову кислоту, а також добре проникає в уражену тканину.

У даному дослідженні встановлено статистично достовірне підвищення ефективності терапії препаратами Лавомакс та Депантол у поєднанні з абляцією ШМ порівняно з монотерапією абляцією. Так, у пацієнок, яким було проведено курс лікування препаратом Лавомакс до здійснення абляції, а після неї (через 2 тиж) призначено Депантол, достовірно частіше вдавалось досягти елімінації ВПЛ за результатами ПЛР, зникнення клінічних проявів та покращення цитологічної картини ($p < 0,05$).

Варто зазначити, що доволі часто після призначення деструктивних методів лікування виникає проблема довготривалого загоювання ШМ, особливо за наявності факторів ризику. Тому можливість прискорити процеси регенерації епітелію ШМ за допомогою препарату Депантол має суттєве значення в практичній гінекології. Оперативні втручання на ШМ потребують проведення комплексу заходів, спрямованих на запобігання розвитку різного виду запальних ускладнень та на прискорення процесів епітелізації (Мальцева Л.И., 2010; Пекарев О.Г. и соавт., 2010; Вдовин С.В., Селихова М.С., 2012). Більш висока ефективність комбінованого методу лікування зумовлена корекцією певного імунологічного дефіциту, що має місце у хворих на ВПЛ.

Застосування препарату Лавомакс в період деструктивного лікування помітно зменшує вірусне навантаження внаслідок стимуляції утворення в організмі α -, β -, γ -інтерферонів. Лавомакс проявляє імуномодуючу та противірусну дію, стимулює ствові клітини кісткового мозку, в залежності від дози посилює антитілоутворення, знижує ступінь імунодепресії, відновлює відношення Т-хелпери/Т-супресори, яке порушується в процесі маніфестації ВПЛ-інфекції (Ijazović E. et al., 2006; Seresini S. et al., 2007; Grimm C. et al., 2012).

Сьогодні особливого клінічного значення набуває проблема хронічних з повільним перебігом цервіцитів на фоні поширених ектопій ШМ, які характеризуються великою площиною незрілого метапластичного епітелію з нормальною стосовно дисплазії зоною трансформації. При цьому стані жінки часто скаржаться на рясні білі, дискомфорт, свербіж та печіння в ділянці вульви та піхви. Такі пацієнтки неодноразово отримують антибактеріальну терапію, при цьому спектр збудників, що виявляються, може змінюватися. Однак фонове запалення значно уповільнює процеси метаплазії при ектопії. Плоский епітелій, що формується, є незрілим та вразливим, і це спричиняє інфікування та маніфестацію дисплазії ШМ. У таких випадках доцільно призначити антисептик з позитивним впливом на епітелій (Подзолкова Н.М. и соавт., 2011; Роговская С.И. и соавт., 2014).

Відомо, що вагінальні супозиторії Депантол, що містять антисептик хлоргексидин та стимулятор регенерації декспантенол, зазвичай рекомендовані для застосування після деструктивних методів лікування ШМ. Це дає можливість одночасно проводити профілактику інфекційних ускладнень після втручань, скоротити тривалість лікування та підвищити якість життя пацієнок. Порівняльне спостереження за хворими третьою та четвертою груп із цервіцитом/ектопією протягом 6 міс показало, що за сукупністю показників (динаміка скарг, кольпоскопічна картина, цитологія) відмічено позитивний ефект Депантолу при його використанні упродовж 20 днів. У хворих третьою групи після лікування препаратом Депантол скарги достовірно зменшились порівняно з четвертою групою, у якій даний показник практично не змінився; результати кольпоскопії покращились у 70% випадків проти 15%, цитологічна картина – у 90% випадків проти 20% відповідно.

Автори дослідження дійшли висновку, що пацієнткам з вірус-асоційованими захворюваннями ШМ доцільно включення в традиційні схеми терапії препаратів:

- Лавомакс за 7 днів до деструктивного лікування захворювань ШМ по 1 табл. (125 мг) в перші дві доби з наступним призначенням через день тією ж самою дозою, курсова доза 20 табл. по 125 мг;
- Депантол через 14 днів після деструкції по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 10 днів. Жінкам із хронічним, з повільним перебігом, цервіцитом на фоні ектопії з поширеною зоною трансформації без ознак дисплазії доцільно призначення Депантола за схемою: 1 супозиторій 2 рази на день протягом 20 днів.

За матеріалами: Роговская С.И., Терехнева Л.А., Подзолкова Н.М. Комплексная терапия заболеваний шейки матки с применением препаратов депантол и лавомакс // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10.

P