

# ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕПАРАЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПОД ВЛИЯНИЕМ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.43.28-31>



## В.П. КВАШЕНКО

д. мед. н., профессор, врач акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог, главврач МЦ «Ілауа»  
ООО «А. А. Партнерс», г. Киев  
ORCID: 0000-0003-2580-4649



## І.Н. САПОЖАК

к. мед. н., репродуктолог, гинеколог-эндокринолог МЦ «Ілауа»  
ООО «А. А. Партнерс», г. Киев  
ORCID: 0000-0002-5313-5895

### Контакты:

Квашенко Валентина Павловна  
Медицинский центр «Ілауа»  
03115, Киев, І. Крамского 9  
тел.: +380 (44) 284 00 00;  
+380 (44) 284 00 06  
email: [office@ilaua.ua](mailto:office@ilaua.ua)

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день подходы к лечению заболеваний шейки матки (ШМ) в Украине полностью пересмотрены. Со вступлением Украинской ассоциации кольпоскопии и цервикальной патологии в Европейскую ассоциацию рака шейки матки (The European Cervical Cancer Association, ECCA) лечение заболеваний ШМ соответствует всем мировым стандартам. Агрессивное (хирургическое) лечение ШМ отошло на второй план, поскольку это повышает частоту возникновения наружного эндометриоза, стриктур шейки матки, невынашивания беременности и нарушения родовой деятельности. Кроме того, при хирургических вмешательствах переходная зона эпителия ШМ смещается в верхнюю треть цервикального канала, что затрудняет дальнейшее выявление неоплазий ШМ.

## АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью лечения патологий ШМ является ликвидация не только патологического процесса в матке, но и причин его возникновения. Во всем мире применяются как консервативные, так и хирургические (деструктивные) и комбинированные методы лечения [1]. Выбор тактики лечения заболеваний ШМ зависит от ее анатомического строения, локализации патологического процесса, особенностей морфологической и кольпоскопической картины, возраста пациентки и ее желания сохранить репродуктивную функцию. Имеют значение сопутствующие генитальные и экстрагенитальные патологии [1, 2], а также дисгормональные заболевания. Доказано, что восстановление гормонального фона приводит к адекватной эпителизации ШМ в течение 1 года, не требуя дополнительного деструктивного лечения [1].

При эктопии цилиндрического эпителия ШМ ВОЗ рекомендует выжидательную тактику с восстановлением вагинальной экосистемы и лечением дисгормональных заболеваний. Перед лечением неоплазий в обязательном порядке должны быть пролечены воспалительные процессы урогенитального тракта женщины [1, 2, 6]. При цитологическом под-

тверждении патологического процесса эпителия ШМ показано кольпоскопическое исследование [2, 5]. В случаях высокой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) (High grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) показано кольпоскопическое исследование. При отсутствии визуализации патологического очага при кольпоскопическом исследовании или если кольпоскопическая картина неудовлетворительна, а цитологическое исследование соответствует HSIL, показана диагностическая эксцизия. В случаях клинического и/или кольпоскопического и цитологического совпадения признаков HSIL показано выполнение диагностической эксцизии с выскабливанием цервикального канала [1, 3, 5, 6]. При гистологической верификации диагноза дисплазии ШМ в случаях CIN I с учетом понимания отсутствия прогностических факторов развития легкой дисплазии в CIN II и в CIN III алгоритма ведения пациенток с CIN I нет. Выбор оптимальной тактики зависит от предпочтений врача, информированности и мотивации пациентки.

ВОЗ рекомендует при легкой дисплазии ШМ как выжидательную тактику (консервативное лечение), так и немедленное хирургическое лечение. Однако в отношении CIN II и CIN III ВОЗ рекомендует немедленное лечение методом криодеструкции или электрокоагуляции (петлевой электрической эксцизии). По поводу криодеструкции в настоящее время нет однозначного мнения [4, 5].

При неопластических процессах ШМ ВОЗ рекомендует петлевую эксцизию или конизацию ШМ. Процедура LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) – это хирургическое вмешательство, которое состоит в иссечении тонкого слоя аномальной ткани при помощи электрического тока (рис. 1). Полученный образец ткани направляется на патогистологическое исследование. Согласно европейским стандартам ведения CIN, с учетом отсутствия доказательств приоритетности консервативных методов терапии петлевая эксцизия является предпочтительным видом лечения, поскольку в этом случае можно получить наиболее объективную гистологическую оценку поражения [3, 4, 5, 6].

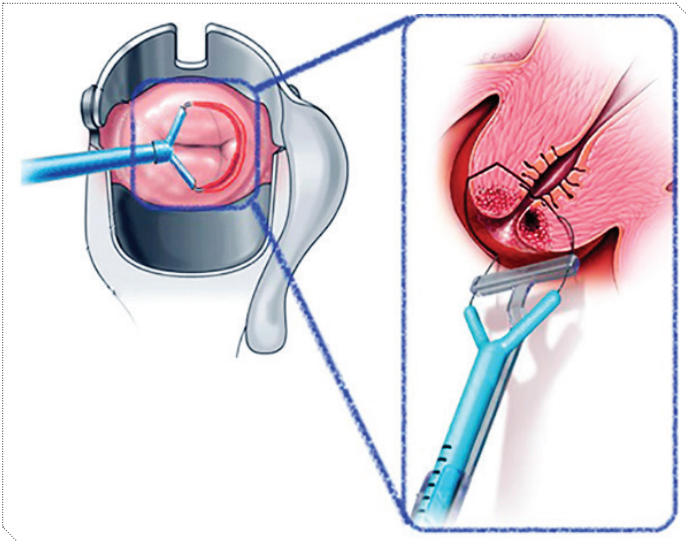


Рисунок 1. Эксцизия шейки матки

После проведения хирургического лечения неоплазий ШМ у пациенток возникают обильные серозные или серозно-кровянистые выделения из половых путей. После повреждения тканей повышается проницаемость капилляров, выработка аденозинтрифосфата и других макроэргических соединений в процессе окислительного фосфорилирования. Отмечается усиление синтеза простагландинов, гистамина, брадикинина и провоспалительных цитокинов, что может привести к выраженному дискомфорту и вторичному инфицированию послеоперационной раны. Вторичная инфекция способствует пролонгации эпителизации ШМ и возникновению рецидива заболевания. Поэтому такие пациентки требуют особого контроля в первые 2 месяца после процедуры с назначением противовоспалительных медикаментов и препаратов, ускоряющих регенерацию тканей.

Целью исследования стало изучение сравнительной эффективности и безопасности бензидамина гидрохлорида и декспантенола для реабилитации пациенток после эксцизии и конизации ШМ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основную группу вошли 30 женщин в возрасте от 25 до 35 лет, которые применяли бензидамина гидрохлорид после деструктивного лечения ШМ. В группу сравнения вошла 31 женщина от 25 до 35 лет, у которых после хирургического лечения ШМ применяли свечи с декспантенолом. Все пациентки были направлены на эксцизию или конизацию ШМ после предварительного медикаментозного лечения дисплазии легкой и средней степени тяжести на протяжении 2 лет.

Все женщины прошли стандартное исследование, включавшее рН-метрию влагалищных выделений, забор жидкостной цитологии, определение урогенитальных инфекций методом ПЦР, микроскопию урогенитального мазка, бактериологический посев влагалищных выделений, кольпоскопию, патогистологическое исследование и УЗИ органов малого таза. По возрасту, лабораторным и инструментальным исследованиям достоверных различий между группами не было.

Эксцизия или конизация проводились на 7–10 день МЦ. Через неделю после процедуры женщинам назначались на ночь на 10 дней: основной группе – спринцевания раствором бензидамина гидрохлорида (Тантум Роза®), группе сравнения – свечи с декспантенолом. В обеих группах была проведена оценка переносимости и эффективности данных препаратов. Женщины были осмотрены через 1, 2 и 3 месяца после проведения процедуры. Во время осмотра выяснялись жалобы и проводилась кольпоскопическая оценка состояния эпителия ШМ. Через 3 месяца была повторно взята жидкостная онкоцитология.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

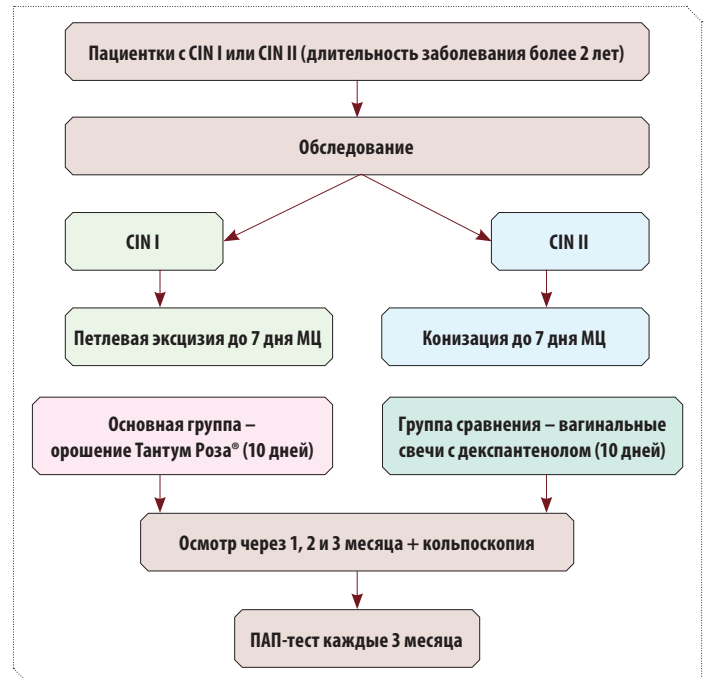


Рисунок 2. Дизайн исследования

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Обильные выделения из половых путей через 7 дней после проведения эксцизии или конизации ШМ наблюдались у 13,3% женщин основной группы, что было достоверно меньше, нежели в группе сравнения, где данный показатель составил 84,0% ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

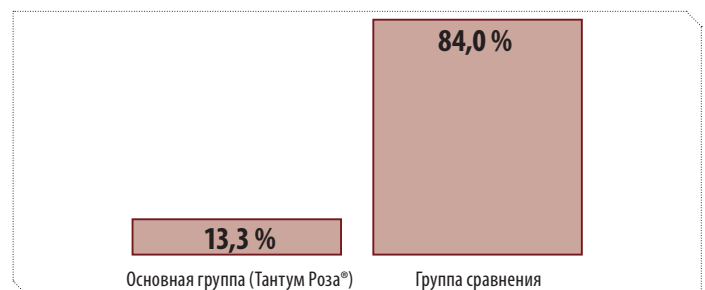
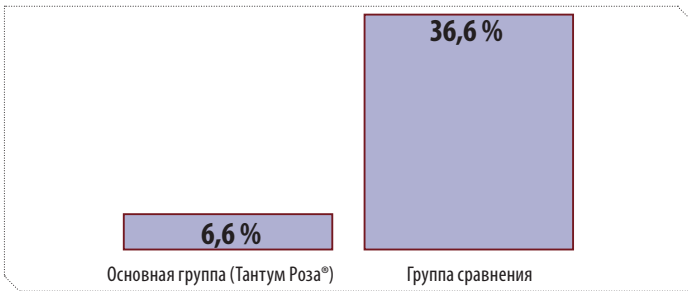


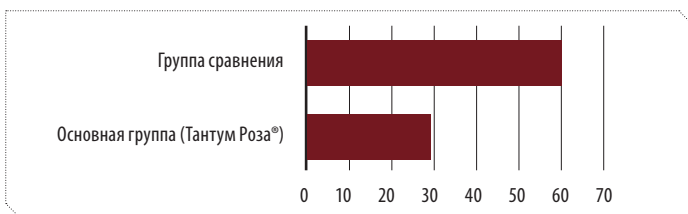
Рисунок 3. Наличие обильных серозных выделений в группах исследования после процедуры

2. После лечения наблюдалось достоверное снижение количества пациенток с кровянистыми выделениями в основной группе по отношению к группе сравнения (6,6% и 36,6% соответственно,  $p < 0,05$ ) (рис. 4).



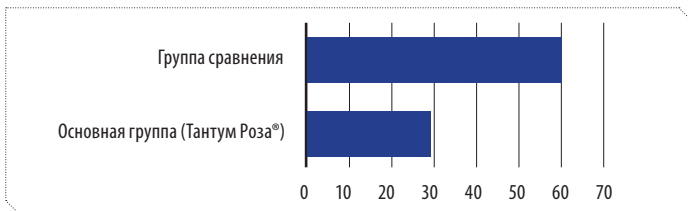
**Рисунок 4.** Наличие кровянистых выделений в группах исследования после лечения

3. Обильные водянистые или кровянистые выделения из половых путей в основной группе в среднем длились до 1 месяца, что было достоверно меньше, чем в группе сравнения, где продолжительность выделений в среднем составила до 2 месяцев ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).



**Рисунок 5.** Продолжительность выделений после процедуры в группах исследования (дни)

4. Меньшая продолжительность выделений связана с тем, что эпителизация ШМ в течение 1 месяца чаще наступала в основной группе, нежели в группе сравнения, где это происходило в среднем через 2 месяца после процедуры ( $p < 0,05$ ) (рис. 6).



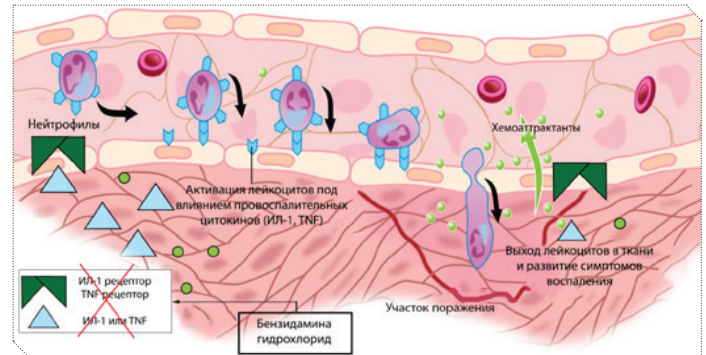
**Рисунок 6.** Скорость эпителизации ШМ после процедуры в группах исследования (дни)

Согласно результатам жидкостного цитологического исследования, проведенного через 3 месяца после лечения, 100% излеченность была отмечена во всех группах.

Таким образом, вагинальные орошения бензидамина гидрохлоридом (Тантум Роза®) сокращают сроки эпителизации ШМ и устраняют вагинальные выделения быстрее, чем вагинальные свечи с декспантенолом.

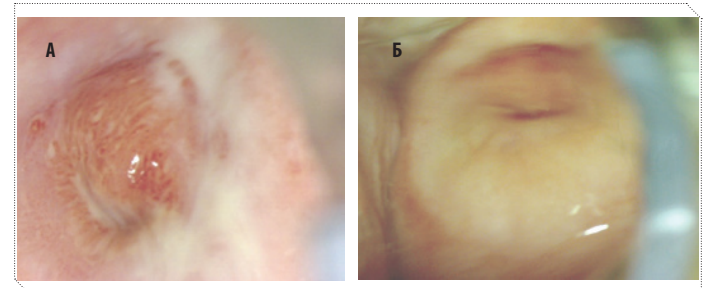
Бензидамина гидрохлорид является единственным местным нестероидным противовоспалительным средством (НПВС) для интравагинального применения [7] и уже более 50 лет применяется в Европе для лечения локального воспаления под брендом Тантум Роза®. Эффективность и безопасность препарата была доказана в 8 европейских исследованиях с участием более 1000 пациенток [8]. Механизм действия бензидамина гидрохлорида состоит в селективном блокировании провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО) при со-

хранении продукции противовоспалительных (ИЛ-10) [8, 9]. Это приводит к быстрому устранению местного воспаления, которое лежит в основе патологических выделений (рис. 7).



**Рисунок 7.** Механизм противовоспалительного действия бензидамина гидрохлорида

Благодаря выраженному противовоспалительному эффекту уже после первого применения Тантум Роза® можно увидеть значительное уменьшение отека и гиперемии (рис. 8).



**Рисунок 8.** Кольпоскопическая картина ШМ до и после применения Тантум Роза®  
А – до применения, Б – через 20 минут после применения

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что Тантум Роза® обладает цитопротекторным эффектом и способствует усилению репаративных процессов эпителия ШМ, что подтверждено информационным письмом МЗ Украины [10].

## ВЫВОД

Бензидамина гидрохлорид (Тантум Роза®) – единственный НПВС для местного применения в гинекологии, обеспечивающий быструю эпителизацию ШМ и устранение патологических выделений за счет специфического угнетения провоспалительных цитокинов и активизации репаративных процессов в эпителии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Манжура, Е.П. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN). Современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации / Е.П. Манжура // Здоровье женщины. – 2016. – №5 (111).  
Manzhura, E.P. "Cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Modern approaches to diagnosis, treatment and rehabilitation." Women's Health 5.111 (2016).
- Протокол «Доброякісні та передракові процеси шийки матки». Додаток до наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004.  
Protocol "Benign and precancerous processes of the cervix." Suppl. to the order of the MOH of Ukraine No. 676 dated December 31, 2004.
- Bermudez, A., Bhatla, N., Leung, E. "Cancer of the cervix uteri." International Journal of Gynecology and Obstetrics 131 (2015): S88–S95.

4. Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., et al. GLOBOCAN 2012 v2.0 cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (2012).  
 5. IARC&WHO Screening Group. Colposcopy and Treatment of CIN: a beginners' manual. Ed. by J.W. Sellors, R. Sankaranarayanan. International Agency for Research on Cancer. Lyon (2003).  
 6. European Quality Standards for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia (2015).  
 7. Справочник «КОМПЕНДИУМ 2016 – лекарственные препараты».

Под редакцией В.Н. Коваленко. Catalog "COMPENDIUM 2016 – drugs." Ed. by V.N. Kovalenko.  
 8. Жабченко, И.А. Современные представления о патогенезе и лечении воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей у женщин / И.А. Жабченко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2017. – № 5 (110).  
 Zhabchenko, I.A. "Modern ideas about the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases of the lower genital tract in women." Medical aspects of women health 5.110 (2017).

9. Sironi, M. "Differential effect of benzydamine on pro- versus anti-inflammatory cytokine production: lack of inhibition of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist." Int J Clin Lab Res 30.1 (2000): 17–9.  
 10. МОЗ України. Інформаційний лист №35-2017. «Спосіб лікування запальних захворювань шийки матки». МОН of Ukraine. Newsletter No. 35-2017. "A method of treating inflammatory diseases of the cervix." □

**ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕПАРАЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПОД ВЛИЯНИЕМ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

**В.П. Квашенко**, д. мед. н., профессор, врач акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог, главврач МЦ «Илава» ООО «А. А. Партнерс», г. Киев

**И.Н. Сапожак**, к. мед. н., репродуктолог, гинеколог-эндокринолог МЦ «Илава» ООО «А. А. Партнерс», г. Киев

В статье описаны особенности ведения пациенток с дисплазиями шейки матки. После проведения хирургического лечения неоплазий шейки матки у пациенток возникают обильные серозные или серозно-кровянистые выделения из половых путей, что ведет к выраженному дискомфорту и вторичному инфицированию шейки матки. Вторичная инфекция способствует пролонгации эпителизации шейки матки и возникновению рецидива заболевания.

Сделан акцент на профилактике послеоперационных симптомов, которые вызывают дискомфорт у женщин, вторичное инфицирование раневой поверхности и пролонгацию эпителизации шейки матки. Данные симптомы возникают после травматизации шейки матки за счет повышения уровня простагландинов, гистамина и провоспалительных цитокинов.

В проведенном исследовании было доказано, что бензидамина гидрохлорид снижает обильность и продолжительность послеоперационных выделений из раневой поверхности за счет подавления отека тканей и угнетения синтеза провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли и интерлейкина-1, что ведет к усилению репаративных процессов эпителия шейки матки. Бензидамина гидрохлорид уменьшает проницаемость капилляров, стабилизирует лизосомальные мембраны, тормозит выработку аденозинтрифосфата, других макроэргических соединений в процессах окислительного фосфорилирования, тормозит синтез или инактивирует простагландины, гистамин, брадикинины, цитокины, факторы комплемента и другие неспецифические эндогенные «повреждающие факторы». Блокирует взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, восстанавливает нарушенную микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления, а также влияет на таламические центры болевой чувствительности (локальная блокада синтеза PgE1, PgE2 и Pgf2-альфа). Анальгезирующее действие обусловлено косвенным снижением концентрации биогенных аминов, обладающих альгогенными свойствами, и увеличением порога болевой чувствительности рецепторного аппарата.

Таким образом, бензидамина гидрохлорид Тантум Роза® является единственным нестероидным противовоспалительным средством для местного применения в гинекологии, который обеспечивает быструю эпителизацию шейки матки и устранение патологических выделений за счет специфического угнетения провоспалительных цитокинов и активизации репаративных процессов в эпителии.

**Ключевые слова:** дисплазия шейки матки, эксцизия шейки матки, бензидамина гидрохлорид, Тантум Роза.

**ЗНАЧНЕ ПОЛІПШЕННЯ РЕПАРАЦІЇ ШИЙКИ МАТКИ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ ПІД ВПЛИВОМ СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ**

**В.П. Квашенко**, д. мед. н., професор, лікар акушер-гінеколог, гінеколог-ендокринолог, головлікар МЦ «Илава» ТОВ «А. А. Партнерс», м. Київ

**І.М. Сапожак**, к. мед. н., репродуктолог, гінеколог-ендокринолог МЦ «Илава» ТОВ «А. А. Партнерс», м. Київ

У статті описані особливості ведення пациенток із дисплазіями шийки матки. Після проведення хірургічного лікування неоплазій шийки матки в пацієнток виникають рясні серозні або серозно-кров'яністі виділення зі статевих шляхів, що призводить до вираженого дискомфорту і вторинного інфікування шийки матки. Вторинна інфекція сприяє пролонгації епітелізації шийки матки і виникнення рецидиву захворювання.

Зроблено акцент на профілактиці післяопераційних симптомів, які викликають дискомфорт у жінок, вторинне інфікування раньової поверхні та пролонгацію епітелізації шийки матки. Ці симптоми виникають після травматизації шийки матки за рахунок підвищення рівня простагландинів, гістаміну і прозапальних цитокінів.

У проведеному дослідженні було доведено, що бензидаміні гидрохлорид знижує рясність і тривалість післяопераційних виділень з раньової поверхні за рахунок зменшення набряку тканин і пригнічення синтезу прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини та інтерлейкіну-1, що веде до посилення репаративних процесів епітелію шийки матки. Бензидаміні гидрохлорид зменшує проникність капілярів, стабілізує лізосомальні мембрани, гальмує вироблення аденозинтрифосфату, інших макроергічних сполук в процесах окисного фосфорилування, гальмує синтез або інактивує простагландини, гістамін, брадикиніни, цитокіни, фактори комплементу та інші неспецифічні ендогенні «пошкоджуючі фактори». Блокує взаємодію брадикиніну з тканинними рецепторами, відновлює порушену мікроциркуляцію і знижує болюву чутливість у вогнищі запалення, а також впливає на таламічні центри болювої чутливості (локальна блокада синтезу PgE1, PgE2 і Pgf2-альфа). Знеболювальна дія обумовлена непрямым зниженням концентрації біогенних амінів, що володіють альгогенними властивостями, і збільшенням порогу болювої чутливості рецепторного апарату.

Таким чином, бензидаміні гидрохлорид Тантум Роза® є єдиним нестероїдним протизапальним засобом для місцевого застосування в гінекології, який забезпечує швидку епітелізацію шийки матки і усунення патологічних виділень за рахунок специфічного пригнічення прозапальних цитокінів та активізації репаративних процесів в епітелії.

**Ключові слова:** дисплазія шийки матки, ексцизія шийки матки, бензидаміні гидрохлорид, Тантум Роза.

**SIGNIFICANT IMPROVEMENT IN CERVICAL REPAIR AFTER SURGERY UNDER THE INFLUENCE OF SPECIFIC ANTI-INFLAMMATORY THERAPY**

**V.P. Kvashenko**, MD, professor, obstetrician-gynecologist, gynecologist-endocrinologist, chief physician of "Ilava" Medical Centre "A. A. Partners" LTD, Kyiv

**I.M. Sapozhak**, PhD, reproductive specialist, gynecologist-endocrinologist of "Ilava" Medical Centre, "A. A. Partners" LTD, Kyiv

The article describes the features of the management of patients with cervical dysplasia. After the surgical treatment of cervical neoplasia, patients experience abundant serous or serous bleeding from the genital tract, which leads to marked discomfort and secondary infection of the cervix. Secondary infection contributes to the prolongation of epithelialization of the cervix and the occurrence of a relapse of the disease.

It emphasizes the importance of the prevention of postoperative symptoms that cause discomfort in women, secondary infection of the wound surface and prolongation of epithelialization of the cervix. These symptoms occur after trauma to the cervix due to an increase in prostaglandins, histamine and pro-inflammatory cytokines.

The study showed that benzydamine hydrochloride reduces the abundance and duration of postoperative secretions from the wound surface by suppressing tissue edema and inhibiting the synthesis of proinflammatory cytokines – tumor necrosis factor and interleukin-1, which leads to increased reparative processes of the cervix epithelium. Benzydamine hydrochloride reduces capillary permeability, stabilizes lysosomal membranes, inhibits the production of adenosine triphosphate and other high-energy compounds in the processes of oxidative phosphorylation, inhibits the synthesis or inactivate prostaglandins, histamine, bradykinin, cytokines, complement factors and other endogenous non-specific "damaging factors". It blocks the interaction of bradykinin with tissue receptors, restores impaired microcirculation and reduces pain sensitivity in the focus of inflammation, also affects the thalamic pain sensitivity centers (local blockade of PgE1, PgE2 and Pgf2 alpha synthesis). The analgesic effect is due from indirect decrease in the concentration of biogenic amines, which have algogenic properties, and an increase in the pain sensitivity threshold of the receptor apparatus.

Thus, benzydamine hydrochloride Tantum Rosa® is the only non-steroidal anti-inflammatory agent for topical use in gynecology, which provides rapid epithelialization of the cervix and elimination of pathological secretions due to the specific inhibition of pro-inflammatory cytokines and activation of reparative processes in the epithelium.

**Keywords:** cervical dysplasia, cervical excision, benzydamine hydrochloride, Tantum Rosa.