

Сучасні можливості відновлення та загоєння статевих органів нижнього відділу у жінок

В.В. Подольський, Вл.В. Подольський

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМНУ», м. Київ

У статті представлені результати клінічних досліджень щодо можливості використання вагінальних супозиторіїв Цикатридина в гінекологічній практиці при різних станах та після хірургічних гінекологічних втручань.

Використання вагінальних супозиторіїв Цикатридина з вмістом гіалуронової кислоти та екстрактів лікарських рослин дозволяє досягти вираженого ефекту зволоження тканин піхви і шийки матки, відновити слизову оболонку піхви і шийки матки та створити умови для природного захисту від проникнення інфекцій, з успіхом відновити та загоїти уражені статеві органи нижнього відділу.

Ключові слова: зміни в стані статевих органів нижнього відділу, лікування, гіалуронова кислота, екстракти лікарських трав, піхвові супозиторії Цикатридина.

У повсякденній практиці до лікарів акушер-гінекологів все частіше звертаються пацієнтки за допомогою у лікуванні статевих органів нижнього відділу. Серед таких пацієнток значна кількість жінок звертаються до лікаря зі скаргами на «сухість» у піхві, відсутність нормальних вагінальних виділень, що погіршує їхнє самопочуття та створює негативні умови при статевих стосунках та значно погіршує якість життя. Інші пацієнтки, які перенесли гінекологічні хірургічні втручання на статевих органах нижнього відділу, потребують якісного відновлення та загоєння тканин шийки матки, піхви та зовнішніх статевих органів.

Сучасним методом лікування хворих з такими проблемами є надзвичайно популярний в Європі італійський засіб Цикатридина. Тепер Цикатридина з'явилася й в українських аптеках. Це вагінальні супозиторії, що містять гіалуронову кислоту та екстракти 4 лікарських рослин. Також суттєвою відмінністю Цикатридини від інших подібних, небрендових засобів, є відсутність в ній гормонів і парабенів та висока якість всіх діючих речовин.

Гіалуронова кислота, що є основним діючим компонентом Цикатридини, це природний біополімер, компонент позаклітинного матриксу, що в нормі міститься в тканинах та в біологічних рідинах організму. Цей полісахарид природного походження заповнює міжклітинний простір у багатьох тканинах організму, має здатність утримувати вологу в тканинах та стимулювати утворення колагену. Також гіалуронова кислота є медіатором регенерації тканин, що сприяє загоєнню ран без рубцевих змін.

Але вікові зміни, надмірна засмага, паління, токсини, магнітні поля, випромінювання комп'ютера, стрес, слабкий імунітет, зловживання лікарськими засобами ведуть до руйнування гіалуронової кислоти. Використання Цикатридини дають можливість відновити втрачену тканинами та біологічними рідинами гіалуронову кислоту, відновити нормальну вологість, пружність та еластичність, а також створює умови і сприяє відновленню uszkodжених тканин.

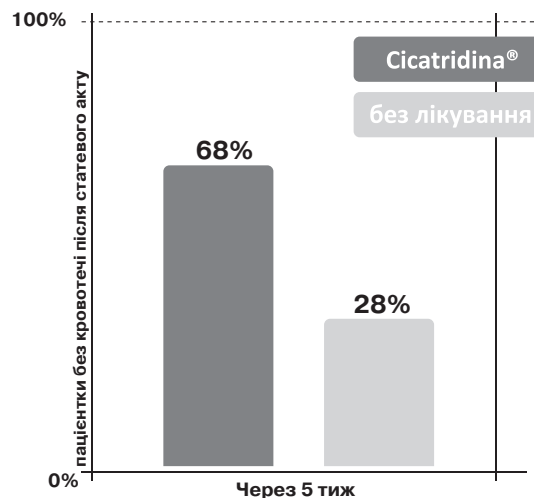
Мейер і Палмер в 1934 році вперше виділили речовину під назвою «гіалуронова кислота» зі скловидного тіла великої рогатої худоби, пізніше у 1954 році Васйман та Мейер представили формулу гіалуронової кислоти, яка складається з фрагментів D-глюкуронової кислоти та N-ацетил-D-глюкозаміну

[17]. Широка варіабельність молекулярної маси гіалуронової кислоти зумовлена наявністю в її структурі гідрофобних ділянок, які у поєднанні з водневими міжмолекулярними зв'язками призводять до формування молекулярної сітки шляхом агрегації [7, 13, 14, 22]. Велика кількість досліджень, присвячених з'ясуванню впливу гіалуронової кислоти на організм людини, дозволили визначити її основні властивості, завдяки яким гіалуронова кислота зазнала значного поширення у медичній, фармацевтичній та косметичній галузях, а саме біодоступність, здатність до розпаду, відсутність реакції системи імунітету на цю сполуку, в'язкопружність [5, 22, 23]. Зважаючи на можливість використання цієї сполуки в акушерсько-гінекологічній практиці, слід зазначити, що в'язкопружність – це варіабельний параметр для гіалуронової кислоти, який залежить від рН оточуючого середовища. Це зумовлено наявністю гідрофобних ділянок у вторинній структурі гіалуронової кислоти, а отже, чим більше атомів водню буде знаходитись в оточуючому середовищі, тим краще будуть відбуватися процеси агрегації та формування третинної структури, збільшуючи в'язкопружність [18]. Важливим цей механізм є тому, що найбільш широкого застосування набула лікарська форма – вагінальні супозиторії, для лікування неонкогенних захворювань покривного епітелію шийки матки, досить велика кількість етіологічних причин виникнення даних захворювань пов'язана зі зміною кислотності вагінального вмісту, однак патогенетичні аспекти взаємодії гіалуронової кислоти з екстрацелюлярним матриксом потребують подальшого вивчення. Екстрацелюлярний матрикс є основою гомеостатичних процесів клітини, він є конгломератом молекул, що продукуються клітиною для структурної та біохімічної підтримки, треба зазначити, що процес обміну речовин між клітиною, її позаклітинним матриксом та аналогічними утвореннями інших клітин відбувається постійно, отже пошкодження та загибель клітин сквамозного епітелію шийки матки постійно потребує надходження молекулярних сполук для відновлення процесів обміну речовин та структурної цілісності [7]. В'язкопружність молекулярної структури гіалуронової кислоти надає підтримку клітинам високого рівня біосумісності, що дозволяє наносити її безпосередньо на поглинальну поверхню, якою в даному випадку виступають пошкоджені ділянки епітелію шийки матки, а також уникнути необхідності метаболізації даної сполуки організмом, що значно знижує хімічне навантаження на організм. Взаємодія з водою гіалуронової кислоти створює значно розсіяну молекулярну мережу, яка необхідна для вибіркової дифузії розчинних, поживних речовин. Це дозволяє забезпечити м'якість, еластичність і гладеньку консистенцію шкіри та слизових оболонок. Таке гідрофільне середовище полегшує міграцію клітин, що створює умови для загоєння ран.

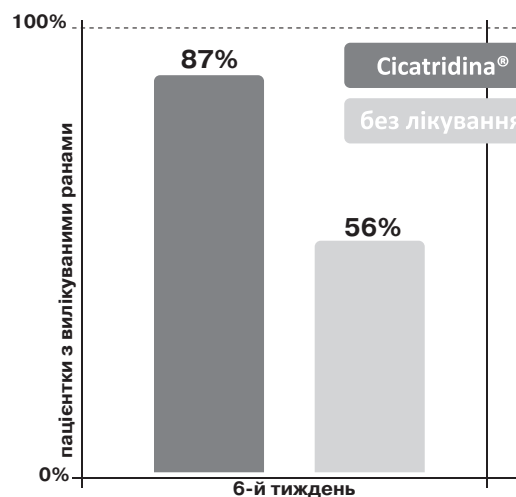
Пістоловидно шийка матки відрізняється від тіла матки значно меншою кількістю смугастих м'язів, на товстій базальній пластинці лежить циліндричний (призматичний) епітелій з великою кількістю залоз, що виділяють слиз у просвіт каналу шийки матки та на її поверхню. Зверху циліндричний епітелій вкритий багатшаровим плоским (сквамозним), некератинізованим епітелієм. Зона трансформації – межа між циліндричним епітелієм каналу шийки мат-

ки та покривним багат шаровим плоским епітелієм, що знаходиться навколо зовнішнього вічка і не має сталого діаметра, чим збільшує ризик виникнення доброякісної трансформації клітин (цервікальна інтраепітеліальна неоплазія I ступеня), розростання циліндричного епітелію каналу шийки матки на поверхні шийки матки («хвибна ерозія») та поява дефектів покривного епітелію шийки матки («істинна ерозія»), що в свою чергу може ставати фактором ризику розвитку недоброякісної трансформації [4,6,16]. Основним етіологічним чинником порушення процесів трансформації циліндричного епітелію в багат шаровий плоский небезпідставно можна вважати інфекцію [10]. Серед інфекцій агентів репродуктивної системи найбільш часто зміни та пошкодження клітин шийки матки викликають вірус папіломи людини (ВПЛ), вірус статевого герпесу (ВСТ), хламідійна інфекція та інші. В умовах запальної реакції, яка включає набряк, підвищену васкуляризацію та суб'єктивні симптоми болю при статевому акті, незначну кровоточивість з піхви між менструаціями, досить складно відрізнити клінічно, а деколи і кольпоскопічно характер змін епітелію шийки матки. Слід зазначити, що винахід у 1920 році Джорджем Папаніколау техніки мазка для діагностики передракових змін клітин шийки матки значно зменшив показники захворюваності на рак шийки матки в світі [3]. Мікроскопія даного мазка в умовах гострого запалення характеризується інфільтрацією поліморфно-ядерними лейкоцитами, набряком стромы, з одного боку, це є підставою для діагностики збудника запалення, а з іншого боку, прямо свідчить про збільшення контактної поверхні з «оголеним» екстрацелюлярним матриксом, що дає можливість місцевого призначення препаратів гіалуронової кислоти з перших днів протизапальної терапії. Діагностично значно більш складною є ситуація з хронічним цервіцитом, при якому наявність збудника інфекції, що здатен виживати після курсу протизапальної терапії, може бути відсутня (наприклад це стосується хламідійної інфекції, здатної утворювати L-форми, стаючи майже абсолютно антибіотикорезистентними, а також вірусу статевого герпесу, який в неактивній фазі життєдіяльності може знаходитись у цитоплазмі клітин), а у мазку часто присутні плазматичні клітини та макрофаги. Такі зміни призводять до зменшення вмісту гіалуронової кислоти в клітинах шийки матки. Слід також зазначити, що процес біодеградації гіалуронової кислоти відбувається за допомогою фермента гіалуронідази, результатом цього процесу є зменшення молекулярної маси, існують дані про те, що фрагменти гіалуронової кислоти з низькою молекулярною масою можуть мати прозапальний ефект та активувати периферійні мононуклеари [8].

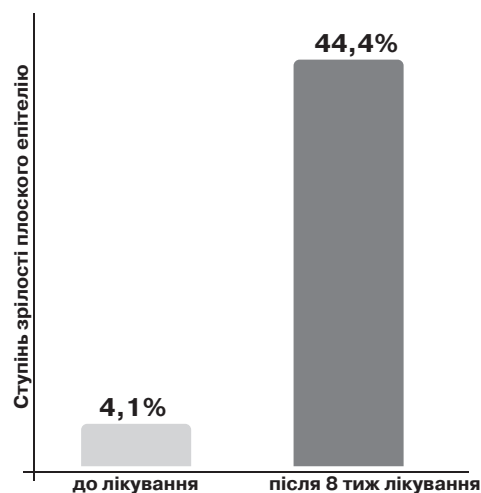
Важливим є вміст компонентів Цикатридини, які можуть впливати на мікробний чинник та зменшувати запалення, ці компоненти – рослинного походження. Екстракт календули (60 мг), що входить до складу цих вагінальних свічок надає антисептичну та протизапальну дію, екстракт алое вера (60 мг) має противірусні, антибактеріальні та протигрибкові властивості, стимулює місцевий імунітет, прискорює відновні процеси в пошкоджених тканинах та усуває запалення. Значною протигрибковою та антимікробною активністю володіє ефірне масло чайного дерева, яке також входить до складу супозиторіїв в кількості 2 мг. Важливою складовою є екстракт центели азійської (60 мг), який стимулює утворення колагену, загоєння ран та запобігає утворенню рубців. Ці складові вагінальних супозиторіїв відновлюють продукцію і виділення піхвового слизу на тривалий час, зменшують подразнення, що сприяє відновленню слизових оболонок. Після застосування вагінальних супозиторіїв жінки, які їх використовували, відзначають відсутність вагінальної сухості, свербіжу, печії, дискомфорту під час статевому акту, що покращує якість життя, в тому числі сексуального, підтверджується значною кількістю проведених клінічних досліджень.



Мал. 1. Дія вагінальних супозиторіїв Цикатридина (Cicatridina®) на зниження кровотечі після статевому акту в період лікування цервіциту



Мал. 2. Дія вагінальних супозиторіїв Цикатридина (Cicatridina®) на загоєння рани після конізації



Мал. 3. Дія вагінальних супозиторіїв Цикатридина (Cicatridina®) на зрілість плоского епітелію

Оцінка ушкоджень піхви після брахітерапії

Контингент	Основна група (використовували Цикатридину)					Контрольна група				
	Загоєння після 3 міс		Покращення після 3 міс		Загоєння після 3 міс		Покращення після 3 міс			
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Пацієнтки після брахітерапії при раку шийки матки	11	2	18,18	9	81,82	10	0	0,00	0	0,00
Пацієнтки після брахітерапії при раку тіла матки	31	3	9,68	27	87,10	10	0	0,00	0	0,00
Усього	42	5	11,90	36	85,71	20	0	0,00	0	0,00

Так, дослідження, присвячені вивченню процесів загоєння плоского епітелію у жінок з цервіцитами, проведені в Чеській республіці [24], показали, що прискорене загоєння слизової оболонки шийки матки спостерігається вже на п'ятому тижні після початку лікування, а зниження наявності кров'яних виділень після статевого контакту виявлено у 68% жінок, які використовували при лікуванні супозиторії Цикатридина, проти 28% пацієнток, які їх не використовували (мал. 1).

Позитивний ефект дії Цикатридини [25] був отриманий для прискорення дозрівання плоскоклітинної метаплазії. Цитологічний аналіз після восьмижневого застосування показав десятикратне збільшення індексу зрілості плоского епітелію. Дослідження впливу супозиторіїв Цикатридини на загоєння ранової поверхні після конізації шийки матки [26, 27] з CIN I–III, проведене протягом шести тижнів під контролем кольпоскопічного огляду, показало загоєння ранової поверхні у 87% пацієнток, проти 56% у групі жінок, що не використовували цей препарат (мал. 2). У пацієнток, які використовували супозиторії Цикатридина в подальшому ранова поверхня загоїлась у 100% через 3 міс.

Інша проблема у жінок старшого віку – розвиток атрофічного вагініту. Клінічне дослідження [28] з використання вагінальних свічок Цикатридина у сексуально активних жінок віком 45 років і старше з помірною або вираженою сухістю піхви та подразненням при атрофічному вагініті, дозволило протягом 8-тижневого лікування позбавитись негативних симптомів вже на першому тижні лікування. Результати дослідження свідчать, що супозиторії Цикатридина можна використовувати для лікування жінок з атрофічним

вагінітом, котрі не бажають або не можуть отримувати місце-ве лікування естрогенами (мал. 3).

Нерандомізоване клінічне дослідження використання Цикатридини для загоєння і відновлення шийки матки, проведене в Польщі [29] у 42 пацієнтів, що лікувалися хірургічно, а потім отримували брахітерапію при раку шийки і тіла матки (жінки не використовували статеві гормони), показало, що через три місяці у п'ятох було зафіксовано звуження отвору матки без вогнищ омертвіння, а у 36 пацієнток – помітне покращання, яке було зафіксоване і підтверджено кольпоскопічно (див. таблицю).

Відомо, що хіміотерапія, яку використовують після первинного лікування гінекологічного раку на піхвовому рівні, може спричиняти у жінок зміни, характерні для атрофічного вагініту. Саме корекцію таких змін провели італійські вчені [30] за допомогою призначення вагінальних супозиторіїв Цикатридина. Позитивний ефект застосування цієї лікарської форми (вагінальних супозиторіїв) дозволив знизити у пацієнток після хіміотерапії ознаки сухості піхви, кровотечі, свербіжжю та інших проявів вагінальних інфекцій.

Таким чином, використання вагінальних супозиторіїв Цикатридина з умістом гіалуронової кислоти та екстрактів лікарських рослин дозволяє досягти вираженого ефекту зволоження тканин піхви і шийки матки, відновити слизову оболонку піхви та шийки матки та створити умови для природного захисту від проникнення інфекцій. Використання цього засобу дозволяє, за даними світових авторів, з успіхом відновити та загоїти уражені статеві органи нижнього відділу.

Современные возможности восстановления и заживления половых органов нижнего отдела у женщин

В.В. Подольский, Вл.В. Подольский

В статье представлены результаты клинических исследований использования вагинальных суппозиториев Цикатридина в гинекологической практике при различных состояниях и после хирургических гинекологических вмешательств.

Использование вагинальных суппозиториев Цикатридина с содержанием гиалуроновой кислоты и экстрактов лекарственных растений позволяет достичь выраженного эффекта увлажнения тканей влагалища и шейки матки, восстановить слизистую оболочку влагалища и шейки матки и создать условия для естественной защиты от проникновения инфекции, с успехом восстановить и заживить пораженные половые органы нижнего отдела.

Ключевые слова: изменения в состоянии половых органов нижнего отдела, лечение, гиалуроновая кислота, экстракты лекарственных трав, влагалищные суппозитории Цикатридина.

Modern possibilities of recovery and healing genital lower division women

VV Podolsky, VI. V. Podolsky

The article presents the results of clinical studies on the use of vaginal suppositories Cicatridina in gynecological practice in the various states, and after surgery, gynecological surgery.

The use of vaginal suppositories Cicatridina Contains hyaluronic acid and extracts of medicinal plants can achieve a pronounced effect humidification tissues of the vagina and cervix, to restore the mucous membrane of the vagina and cervix and to create the conditions for a natural protection against infection is successfully restore and heal the affected genitals lower division .

Keywords: changes in the condition of the lower genital, treatment, hyaluronic acid, herbal extracts, vaginal suppositories Cicatridina.

Сведения об авторах

Подольский Василий Васильевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Подольский Владимир Васильевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-67

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aso K, Makino I. 2004b. High, but not low, molecular weight hyaluronan prevents T-cell-mediated liver injury by reducing proinflammatory cytokines in mice. *J Gastroenterol.* 39:346–354.
2. Brown MB, SA Jones Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin *JEADV(2005)* 19, 308–318.
3. Bueno CT, Dornelles da Silva CM, Barcellos RB, da Silva J, Dos Santos CR, Menezes JE, Menezes HS, Rossetti ML. Association between cervical lesion grade and micronucleus frequency in the Papanicolaou test. *Sao Paulo Med J.* 2008 Mar 6;126(2):132–9.
4. Charles S. Morrison, Patricia Bright, Paul D. Blumenthal, Irina Jacobson, Cynthia Kwok, Susan Zdenek, Zhiying Pan Computerized planimetry versus clinical assessment for the measurement of cervical ectopia *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 184, Issue 6, May 2001, Pages 1170–1176.
5. Gibbs DA, Merrill EW, Smith KA, Balazs EA. Rheology of hyaluronic acid. *Biopolymers* 1968; 6: 777–791.
6. Goldacre MJ, Loudon N, Watt B, Grant G, Loudon JD, McPherson K, Vessey MP Epidemiology and clinical significance of cervical erosion in women attending a family planning clinic. *Genet Mol Biol.* 2014 Sep;37(3):496–9.
7. Gribbon P, Heng BC, Hardingham TE. The analysis of intermolecular interactions in concentrated hyaluronan solutions suggest no evidence for chain–chain association. *Biochem J* 2000; 350: 329–335.
8. Hitoshi Yamawaki, Satoshi Hirohata, Toru Miyoshi, Katsuyuki Takahashi, Hiroko Ogawa, Ryoko Shinohata, Kadir Demircan, Shozo Kusachi, Kazuhide Yamamoto, and Yoshifumi Ninomiya Hyaluronan receptors involved in cytokine induction in monocytes *Glycobiology* vol. 19 no. 1 pp. 83–92, 2009 doi:10.1093/glycob/cwn109
9. Hua X, Zeng Y, Zhang R, Wang H, Diao J, Zhang P. Using platelet-rich plasma for the treatment of symptomatic cervical ectopy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Oct;119(1):26–9. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.05.029. Epub 2012 Jul 24.
10. Khachikyan I, Stratton P. Chapter 40. Benign Disorders of the Uterine Cervix. In: DeCherney AH, Nathan L, Lauffer N, Roman AS. eds. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology*, 11e. New York, NY: McGraw-Hill; 2013. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=498&Sectionid=41008632>. Accessed September 29, 2014.
11. Larsen NE, Balazs EA. Drug delivery systems using hyaluronan its derivatives. *Adv Drug Dev Rev* 1991; 7: 279–293.
12. Lapcik L, Lapcik L, De Smedt S, et al. Hyaluronan: preparation, structure, properties, applications. *Chem Rev* 1998; 98:2663–2684.
13. Laurent TC. Structure of hyaluronic acid. In: Balazs EA, ed. *Chemistry and the Molecular Biology of the Intracellular Matrix*. Academic Press, London, 1970: 703–732.
14. Laurent TC, Fraser JRE. Hyaluronan. *FASEB J* 1992; 6:2397–2404.
15. Machado Junior LC, Dalmaso AS, Carvalho HB. Evidence for benefits from treating cervical ectopy: literature review.
16. Markowska J, Markowska A, Madry R. The effect of hyaluronic acid (Cicatridine) on healing and regeneration of the uterine cervix and vagina and vulvar dystrophy therapy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32(1):65–8.
17. Meyer L, Palmer J. The polysaccharide of the vitreous humour. *BiolChem* 1934; 107: 629–634.
18. Milas M, Rinaudo M, Roue I et al. Comparative rheological behavior of hyaluronan from bacterial and animal sources with cross-linked hyaluronan (hyalan) in aqueous solution. *Biopolymers* 2001; 59: 191–204
19. Nakamura K, Yokohama S, Yoneda M, Okamoto S, Tamaki Y, Ito T, Okada M, J.A.W.M. van der Laak, L.M.T. de Bie, H. de Leeuw, et al. Female infertility: role of vaginal hormonal cytology, endometrial biopsy and endocrinological evaluation *J Indian Med Assoc.* 104 (2006), pp. 124–126 128.
20. Peter Vooijs G., Anniek J.M. van Aspert-van Erp and Johan Bulten, CHAPTER 8 – Benign Proliferative Reactions, Intraepithelial Neoplasia, and Invasive Cancer of the Uterine Cervix, In *Comprehensive Cytopathology (Third Edition)*, edited by Marluce BibboDavid Wilbur, W.B. Saunders, Edinburgh, 2008, Pages 131-212, ISBN 9781416042082, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-141604208-2.10008-9>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416042082100089>)
21. Ramirez PT, Lange M, Kavanagh JJ, Phan AT, Tangjitgamol S. Chapter 30. Tumors of the Uterine Cervix. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA. eds. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*, 2e. New York, NY: McGraw-Hill; 2011. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=379&Sectionid=39902058>. Accessed September 29, 2014.
22. Scott JE, Heatley F. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in aqueous solution: a C-13 NMR study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4850–4855.
23. Verduyckse KP, Prestwich GD. Hyaluronate derivatives in drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1998; 15: 513–555.
24. Минарик Ю. Эктопия как фактор риска ВПЧ инфекции шейки матки и цель первичных профилактических мер // *New EU Magazine of Medicine* 1–2/2013.
25. Lax S. Histopathology of cervical precursor lesions and cancer. *Acta Dermatoven APA* 2011;20(3):125–133.
26. Markowska J, Markowska A, Madry R. Evaluation of Cicatridina efficacy in healing and re-pairing process of uterine cervix, vagina and vulva – open non-randomized clinical trial. *Ginekol Pol* 2008;79:494–498.
27. Markowska J, Madry R., Markowska A. The Effect of the hyaluronic acid (Cicatridina) on healing and regeneration of the uterine cervix and vagina and vulva dystrophy therapy. *Eur J Gynaec Oncol* 2011;32(1):65–68.
28. Ekin M., Yacar L., Savan K.. *Arch Gynecol Obstet* // Springer–Verlag 2010.
29. Марковска Я. и др. Оценка эффективности применения препарата Цикатридин для заживления и восстановления шейки матки, влагалища и женских наружных половых органов – нерандомизированные клинические исследования // *Польша – Гинекология*, № 7/2008, 79: 494–498.
30. Кассаро Н., Бианка Дж., Мели М.Т. Срок местного лечения препаратами вагинальными суппозиториями гиалуруновой кислоты для лечения побочных эффектов от химиотерапии и лучевой терапии во влагалище // *Итальянский журнал Акушерства и Гинекологии Об. XXXI – № 8/9 – Август – Сентябрь 2009 – Ежемесячник.*

Статья поступила в редакцию 03.10.2014