



Н.Н. Волошина

ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Запорожская медицинская академия последипломного образования,

НПО «Фарматрон», Запорожье

Ключові слова: цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, комплексне лікування, репарація, тиотриазолін.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, комплексное лечение, репарация, тиотриазолин.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, complex treatment, reparation, thiotriazololol.

Проведено комплексне лікування 168 жінок з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями. Встановлено, що репарація епітелію шийки матки після комплексного лікування з тиотриазоліном проходить швидше й з меншою кількістю ускладнень.

Проведено комплексное лечение 168 женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Исследования показали, что репарация эпителия шейки матки после комплексного лечения с тиотриазолином проходит быстрее и с меньшим числом осложнений.

Complex treatment of 168 women with cervical intraepithelial neoplasia was carried out. It is settled that reparation of cervix uteri epithelium after complex treatment with thiotriazololol is much more progressive and less complicate.

На фоне снижения иммунитета, неблагоприятного экологического окружения, влияния канцерогенных факторов воспалительные процессы шейки матки часто приобретают хроническое, рецидивирующее течение, что приводит к предопухоловой трансформации эпителия. Исследования последних лет позволяют констатировать, что в этиологии цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) и рака шейки матки ведущая роль принадлежит вирусам папилломы человека [1,11,25,27].

Большинство современных методов лечения ЦИН базируется на удалении пораженного эпителия методом электрокоагуляции, криодеструкции, лазеровапоризации, радиоволнового или просто хирургического иссечения патологически измененного участка шейки матки [5,6,13,21]. Частота рецидивов после только деструктивных методов лечения высока и достигает от 30 до 75% [6,19,21]. Анализ корреляции между различными патологическими факторами, методами лечения и риском развития рецидивов предопухоловых заболеваний заставляет искать более эффективные способы терапии, которые предусматривают повышение защитных сил организма, обладают противовирусным и антипролиферативными свойствами [3,6,10,15,24].

Тиотриазолин обладает иммуномодулирующим, ранозаживляющим и противовоспалительным действием [4,15]. В эксперименте показано, что препарат стимулирует пролиферацию лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов; усиливает цитотоксическую активность Т-лимфоцитов; повышает уровень у-интерферона и обладает противовирусной активностью.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние тиотриазолина на репаративные процессы эпителия шейки матки после деструктивных вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано и пролечено 168 женщин (средний возраст составил 29,5±2,3 года) с патологией шейки матки. Предопухоловые изменения (ЦИН-I) выявлены у 112 женщин, ЦИН-II – у 46 человек на фоне хронических цервицитов и эрозированного эктропиона.

Всем пациенткам проводилось анкетирование с изучением репродуктивного и сексуального анамнеза. Обследование включало общеклиническое, бактериоскопическое, бактериологическое, серологическое, кольпоскопическое, цитологическое, молекулярнобиологическое и иммуноферментное обследование. Визуально оценивали изменения и характер поверхности шейки матки, особенности эпителия и сосудистого рисунка, результаты уксусной пробы и пробы Шиллера.

Для кольпоскопического исследования использовали кольпоскоп МК-200 (НИЦ «Сканер», Черкассы). При установлении диагноза и последующего наблюдения за лечением использовали кольпоскопическую терминологию, согласно Международной классификации (Барселона, 2002). Всем пациенткам проводилось цитологическое исследование. Для верификации патологического процесса использовали морфологический метод оценки биоптатов шейки матки. Для определения генитальных инфекций проводилась ДНК-полимерная реакция с типоспецифическими праймерами в центре ПЦР-диагностики. При выявлении вирусного инфицирования все пациентки получали противовирусное и иммуномодулирующее лечение, после чего проводилась криодеструкция или радиоволновое лечение. После деструктивного лечения все больные были разделены на три группы. С целью улучшения репаративных процессов первая группа (30 человек) получали свечи с метилурацилом. Второй группе были назначены свечи с маслом облепихи, а третья группа (110 женщин) применяли свечи с тиотриазолином. Группой контроля были пациентки (30 человек), которым не назначались антиоксидантные препараты после деструктивного лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проводимые исследования выявили в анамнезе у 65% женщин раннее начало половой жизни (в возрасте 14–16 лет). Только 25% женщин использовали презервативы и другие барьерные методы контрацепции. Выяснено, что 60% женщин курили, у некоторых из них «стаж курильщика» составил 8–10 лет. При сопоставлении сочетания



дисплазий различной степени тяжести с инфекционными возбудителями выяснено, что ЦИН-I чаще выявлялась на фоне папилломавирусной, герпетической и хламидийной инфекции. У пациенток с ЦИН-II в 20% выявлена герпетическая инфекция, у 80% пациенток обнаружены ДНК вирусов папилломы человека. Бактериальный вагиноз выявлялся с одинаковой частотой при ЦИН-I и ЦИН-II. У большинства больных выявлена III-IV степень чистоты влагалищного содержимого.

Первым этапом лечения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями была терапия выявленных инфекций и осуществлена коррекция микробиоценоза влагалища. Больные предупреждались о необходимости обследования и лечения половых партнеров. На период лечения и в течении 6 месяцев после него им рекомендовалось использовать барьерную контрацепцию.

На втором этапе лечения проводилась криодеструкция или радиоволновое иссечение очагов ЦИН и рубцовых изменений шейки матки. В дальнейшем выясняли особенности течения репаративных процессов на шейке матки после комплексного лечения, включающего в себя криодеструкцию или радиоволновое иссечение с последующим применением антиоксидантных и ранозаживляющих препаратов. После криовоздействия были назначены свечи с метилурацилом 30 пациенткам (1-я группа), с маслом облепихи – 28 больным (2-я группа) и 110 женщинам (3-я группа) – с тиотриазолином в течение 10 дней. Изучались эффективность проводимой терапии, в зависимости от вида применяемого лекарственного препарата, а также особенности течения репаративных процессов на шейке матки после комплексного лечения в различные фазы менструального цикла.

Контроль за репаративными процессами тканей осуществлялся визуально и с помощью кольпоскопии, позволяющей более детально изучить состояние шейки матки, параллельно производилось взятие мазков с ее поверхности и цервикального канала.

Результаты исследований свидетельствуют, что течение репаративных процессов после применения свечей с тиотриазолином имело ряд особенностей. Визуальная оценка показала, что в первой и второй группах струп был бело-желтого цвета. При проведении кольпоскопии после криолечения с применением свечей с тиотриазолином установлено, что струп был белый, эластичный, самостоятельно отторгался от подлежащих тканей на 7–10-е сутки, под ним определялась грануляционная ткань с более интенсивной краевой регенерацией эпителия.

Наблюдаемая после криокоагуляции лимфоррея, представляющая собой обильные водянистые выделения, была менее выраженной у больных 3 группы и прекращалась на 10–14 дней раньше, чем у больных 1 и 2-й групп. В 1-й группе больных, применявших метилурацил, лимфоррея продолжалась от 3 до 5 недель, а во 2-й группе, где пациентки после деструкции применяли свечи с маслом облепихи, водянистые выделения продолжались до 4-х недель. Длительность выделения экссудата находилась в обратной зависимости от скорости эпителизации, что совпадает с результатами ряда исследований [4,5,20].

Сроки эпителизации тканей шейки матки также зависели от величины зоны замораживания, кратности процессов замораживания–оттаивания, а также назначаемых после криовоздействия медикаментов.

Наиболее раннее отторжение струпа наблюдается в группе пациенток, применявших тиотриазолин (3-я группа). У большинства из них (91,8%) отторжение струпа завершилось к 10 дню после криовоздействия. На 14 сутки цитограмма с поверхности шейки матки после комплексного криолечения с использованием тиотриазолина отличалась большим числом клеток промежуточного слоя многослойного плоского эпителия. Поверхность шейки была розового цвета с просвечивающейся обильной сосудистой сетью. К 21–28 дню эпителий шейки матки утолщался, сосудистая сеть практически не просвечивалась. К 28–30 дню восстанавливалась реакция шейки матки на раствор Люголя (проба Шиллера). Шейка матки приобретала вид оригинальной слизистой. Заживление раны у этих женщин имело менее выраженные следы воспаления: быстрее уменьшался отек, струп был не грубым, в сравнении с другими группами исследования.

Одной из особенностей репаративных процессов после криовоздействия, обнаруженных с помощью кольпоскопии, является выраженная васкуляризация эпителизирующейся поверхности, которая наиболее интенсивно была выражена в 3-й группе пациенток, получавших тиотриазолин. К 10 дню у 70 больных 3 группы (63,6%) заканчивалось отторжение струпа и отмечалось распространение восстановленного эпителия от периферии к центру. К концу 3–4 недели у 51 (46,4%) больной 3-й группы шейка матки была бледно-розового цвета, покрыта многослойным, плоским эпителием, без рубцов и деформаций. На 5–6 неделе наблюдалась эпителизация еще у 50 (45,5%) больных 3-й группы, а к 7–8 неделе – у остальных 9 (8,1%) больных.

Средние сроки эпителизации после криолечения у больных 1-й группы составили $6,5 \pm 0,1$ и $6,2 \pm 0,2$ недели во 2-й группе, что статистически достоверно отличается от показателей третьей группы ($p < 0,05$). Средние сроки эпителизации у больных 3-й группы с применением свечей с тиотриазолином составили $4,5 \pm 0,1$ недели, что значительно быстрее, чем в других группах (рис. 1). В контрольной группе (без назначения антиоксидантных препаратов) средние сроки эпителизации раны составили $6,9 \pm 0,2$ недели.

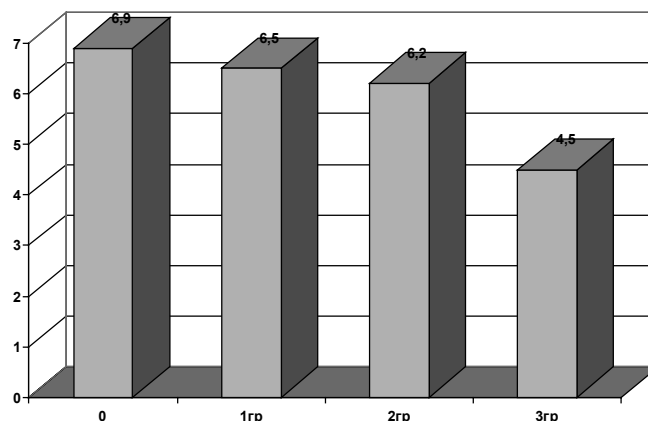


Рис. 1. Средние сроки эпителизации шейки матки (в неделях).

Необходимо отметить, что при проведении комплексного деструктивного лечения с назначением лекарственных препаратов (свечей с тиотриазолином, метилурацилом и маслом облепихи), в отличие от больных, получивших монокриотерапию, заживление раны сопровождалось более быстрым затиханием воспалительных явлений, что подтверждалось кольпоскопическими и бактериоскопическими исследованиями.

Для изучения особенностей репаративных процессов после деструкции в разные фазы менструального цикла дополнительно пациентки всех групп разделены на 2 подгруппы: А (лютеиновая фаза) и Б (фолликулиновая фаза). Лечение в период овуляции не проводилось.

В 1-й группе больных, применявших метилурацил, лимфорея продолжалась от 3 до 5 недель. Отторжение струпа у пациенток подгруппы А происходило на 14–15 день, в подгруппе Б – на 11–12. Во 2-й группе, где пациентки после криолечения применяли свечи с маслом облепихи, водянистые выделения продолжались до 4-х недель, отторжение струпа у больных в подгруппе А происходило на 14–15 день, в подгруппе Б – на 11–13. Выявлены особенности течения репаративных процессов под влиянием антиоксидантного препарата тиотриазолина. Так, в подгруппе 3А отторжение струпа происходило на 10–11 день, а в подгруппе 3Б – на 8–9, причем водянистые выделения из влагалища прекращались через 2–3 недели и имели обычный запах. В контрольной группе (без назначения антиоксидантов) отторжение струпа в подгруппе А происходило в среднем на 15–17 день, а в подгруппе Б – на 12–13.

Таким образом, результаты исследования показали, что более быстрое отторжение струпа наблюдается при проведении деструктивного лечения в I фазе менструального цикла. Эти закономерности отмечаются во всех обследованных группах.

Большинство исследователей [4,16,20,23] отмечают, что наиболее часто эпителизация поверхности шейки матки после изолированного криовоздействия происходит на 7–8 неделе. Наши исследования, проведенные в различные фазы менструального цикла, показали, что к этому сроку восстановление эпителиального слоя наблюдается у 90% пациенток, получивших деструктивное лечение в фолликулиновой фазе и у 70%, пролеченных во второй фазе менструального цикла. Применение лекарственных препаратов значительно ускоряет сроки эпителизации. Так, эпителизация раневой поверхности после криодеструкции во II фазе менструального цикла у пациенток подгруппы 3А (в терапию которых включен тиотриазолин) в 88,5%, а получивших лечение в I фазе (3Б) в 94,8% происходила к 5–6 неделе. К 7–8 неделе наблюдения в этих группах была выявлена 100% эпителизация очага криодеструкции.

У больных, получивших метилурацил и масло облепихи в I фазу менструального цикла, к 5–6 неделе эпителизация наступает только у 53% и 68,7% соответственно, а у получивших лечение во второй фазе – у 23,1% и 41,7% соответственно. К 7–8 неделе полная эпителизация наблюдалась у всех пациенток, которым было назначено комплексное лечение с маслом облепихи, независимо от фазы цикла. В

группе женщин, получавших лечение с метилурацилом, к этому сроку репаративные процессы завершились у 88,2%, пролеченных в I фазе менструального цикла и у 84,6%, получивших лечение во II фазе цикла.

Средние сроки эпителизации, в зависимости от фазы цикла, представлены на рис. 2 из которого следует, что наиболее быстро эпителизация раневой поверхности происходит в подгруппе больных, получивших комплексную криотерапию с тиотриазолином в I фазе менструального цикла ($3,9 \pm 0,11$ недели).

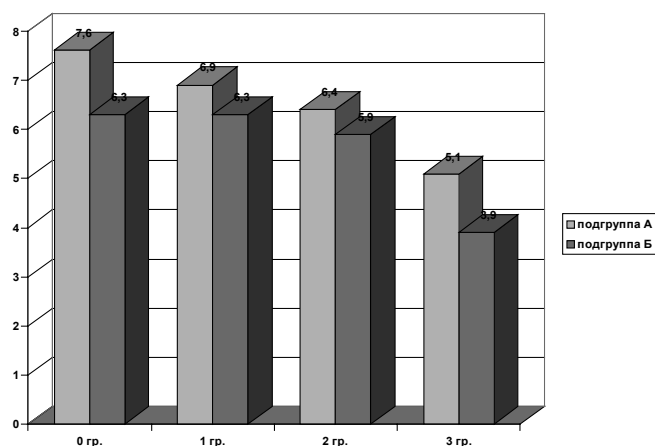


Рис. 2. Средние сроки эпителизации шейки матки (в неделях) после комплексного лечения в разные фазы менструального цикла.

В подгруппе пациенток, получавших аналогичное лечение во второй фазе цикла, процесс шел медленнее, в среднем составляя $5,1 \pm 0,3$ нед. ($p > 0,05$). Еще медленнее процессы эпителизации протекали в группе больных, применявших свечи с маслом облепихи и метилурацилом после криовоздействия. Тем не менее, отмечена тенденция к ускорению сроков эпителизации у пациенток, получивших комплексное лечение в первой фазе менструального цикла.

Наиболее длительно процессы восстановления эпителия протекали в контрольной группе женщин, которым проведено лечение без назначения антиоксидантных препаратов. У них средние сроки эпителизации составили $6,3 \pm 0,3$ нед. в I фазу и $7,6 \pm 0,2$ нед. во II фазу цикла, что статистически достоверно более длительно, по сравнению с показателями третьей группы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что репаративные процессы проходили более быстро во всех группах больных, которым криолечение проводилось в I фазе менструального цикла и еще более ускорялось под воздействием комплексной терапии с применением антиоксидантных и ускоряющих репарацию препаратов.

Сравнительная оценка комплексного лечения с применением различных препаратов (масла облепихи, метилурацила и тиотриазолина) на основании анализа сроков отторжения струпа и эпителизации раневой поверхности показала, что наибольшей эффективностью обладает терапия с применением тиотриазолина.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное лечение ЦИН имеет более высокую эффективность, в сравнении с изолированным деструктивным лечением.



2. Среди антиоксидантных препаратов, которые используются для ускорения эпителизации очага криодеструкции шейки матки, лучшие результаты показало применение тиотриазолина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакуленко Г.А. Ключевые звенья патогенеза рака шейки матки, определяющие клинические перспективы / Вакуленко Г.А., Манжура Е.П., Щепотин И.Б. // Здоровье женщины – 2006. – №2 (26). – С. 202–206.
2. Волошина Н.Н. Особенности течения папилломавирусной инфекции у беременных / Н.Н. Волошина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – №3 (28). – С. 82–85.
3. Волошина Н.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: Метод. реком. / Н.Н. Волошина – Запорожье, 2007. – 36 с.
4. Волошина Н.Н. Комплексное криохирургическое лечение фоновых заболеваний шейки матки при папилломавирусном инфицировании / Волошина Н.Н., Луценко Н.С. // Проблемы криобиологии. – 1998. – №2. – С. 64–67.
5. Волошина Н.Н. Комбинированное лечение преинвазивного рака шейки матки у пациенток репродуктивного возраста / Волошина Н.Н., Петрова О.Ю., Шатовский Ю.А., Кузнецова Т.П. // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – №1 (21). – С. 86–88.
6. Воробйова Л.И. Комплексне органозберігаюче лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій та початкового раку шийки матки у молодих пацієнток: Метод. реком. / Воробйова Л.И., Лигирда Н.Ф., Воронцова А.Л. [та ін.] – К., 2006 – 23 с.
7. Воробьева Л.И. Обоснование комплексного органосохраняющего лечения начального рака шейки матки у молодых пациенток / Воробьева Л.И., Лигирда Н.Ф., Галахин К.А., Винницкая А.Б. // Материалы XI съезда онкологов Украины (Судак, АР Крым, 2006) – К., 2006. – С. 178.
8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Дранник Г.Н. – К.: Полиграфплюс, 2006. – 481с.
9. Железнов Б.И. Морфофункциональные изменения эпителия эндоцервикса в зависимости от возраста и менструальной функции женщины / Железнов Б.И., Ежова Л.С., Беляева Л.А. // Акушерство и гинекология. – 1994. – №3. – С. 12–18.
10. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции / Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. // Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского: Учеб. пособие для системы послевузовского профобразования врачей. – М.: Медиа Сфера, 2007. – С. 448–513.
11. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В.И. Киселев – М.: Димитрейд График Групп, 2004. – 180 с.
12. Козлова В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: руководство для врачей / Козлова В.И., Пухнер А.Ф., В.И., Пухнер А.Ф. – М.: Триада-Х, 2003. – 439с.
13. Коханевич Е.В. Патология шейки и тела матки / Коханевич Е.В. – Нежин, 2009. –352 с.
14. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В.И. Новик // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3. – С. 156–162.
15. А. с. 1410482 СССР, 1986. Морфолиний 3-метил-1-,2-,4-триазолил-5-тиоацетат, проявляющий гепато-защитную, ранозаживляющую и противовирусную активность / Мазур И.А., Кныш Е.Г., Стец В.Р., Дрогвоз С.М., Георгиевский В.П., Головкин В.А. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу / С.И. Роговская. – М., 2008. – 188 с.
16. Сафронникова Н.Р. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции / Сафронникова Н.Р., Мерабишвили В.М. – СПб, 2005. – 34 с.
17. Acladiou N. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) / Acladiou N., Sutton C., Mandal D. et al. // Int J Cancer. – 2002. – Vol. 20, №98 (3). – P. 435–439.
18. American Cancer Society Guideline for early detection of cervical neoplasia and cancer // CA Cancer O Clin. – 2002. – №52. – P. 342–362.
19. Andersen E.S. Cryosurgery for cervical intraepithelial neoplasia: 10 year follow-up / Andersen E.S., Hust M. // Gynecol. – Oncol. – 1992. – Vol. 45 (3) – P. 240–242.
20. Artacho-Perula E. Histometry of normal and abnormal cervical samples / Artacho-Perula E., Roldau-Villalobos R., Salas-Molina J. // Anal. Quant. Cytol. Histol. – 1993. – Vol. 15 (4). – P. 290–297.
21. Baldauf J.J. Risk of Cervical Stenosis After Large Loop Excision or Laser Conization / Baldauf J.J., Dreyfus M., Ritter J., Meyer P., Philippe E. // Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 6. – P. 933.
22. Bosch A. Epidemiology of HPV and associated neoplasia // Book of abstracts, HPV conference. – Hannover, 2005.
23. Dubin G. HPV vaccine Adolescent Study Investigators Network. Enhanced Immunogenicity of a Candidate Human Papillomavirus (HPV) 16/18 L1 Virus Like Particulate (VLP) Vaccine with Novel AS04 adjuvant in Pre-teens / Dubin G. // Adolescents. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). – Washington, December 16–19, 2005.
24. Woodman C.B. Natural history of cervical papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study / Woodman C.B., Collins S., Winter H. et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 357, №9271. – P.1831–1836.
25. Wright T. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening / Wright T., Schiffman M., Solomon D. et al. // Obstet Gynecol. – 2004. – №103 (2). – P. 304–309.
26. Zur Hausen H. Viruses in human tumors – reminiscences and perspectives / Zur Hausen H. // Adv. Cancer. Res. – 1996. – Vol. 68. – P. 1–22.