



ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ПІСЛЯ ДЕСТРУКТИВНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНОЇ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ

О.П. Гнатко, Н.Г. Скурятіна
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме

У статті наведено результати порівняльного аналізу використання тіотриазоліну (Далмаксін) після деструктивних методів лікування пацієнок віком 24-39 років із доброякісними процесами шийки матки. Доведена ефективність препарату як репаранту в оптимізації регенеративних процесів після різних методів деструкції в комплексному лікуванні доброякісних захворювань шийки матки.

Ключові слова

Доброякісна патологія шийки матки, деструктивні методи лікування, тіотриазолін (Далмаксін).

Захворювання шийки матки займають провідне місце в структурі патології репродуктивної системи і виявляються у 15-20% жінок дітородного віку та в 5-9% жінок менопаузального віку. Доброякісні захворювання шийки матки серед усіх випадків звернення за гінекологічною допомогою складають, за даними різних авторів, від 35% до 80% і не мають тенденції до зниження [1, 2]. Останнім часом досягнуто суттєвих успіхів у вивченні патогенезу, клініки та лікування патології шийки матки. За даними наукових досліджень встановлено, що хронічні запальні захворювання статевих органів сприяють розвитку доброякісних і передракових захворювань шийки матки [2, 3]. Доведена роль вірусу папіломи людини (ВПЛ) в генезі раку шийки матки і запропонована вакцинація [2].

Анатомічна будова та функція шийки матки сприяють існуванню нормального біоценозу.

© О.П. Гнатко, Н.Г. Скурятіна

Порушення мікробіоценозу піхви виявляються у 9-25% клінічно здорових жінок і в 45-86% жінок із гінекологічною патологією. Зміни біологічного бар'єру при дисбіозі піхви обумовлюють підвищення інфікування не тільки збудниками, що передаються статевим шляхом, але й умовно-патогенними мікроорганізмами. Дисбіотичні прояви підтримують патологічні процеси, знижують захисні властивості піхви, а після різних внутрішньоматкових маніпуляцій і операцій становлять реальну загрозу виникнення запальних захворювань статевих органів [3].

Багат шаровий плоский епітелій шийки матки здійснює свою основну функцію захисту завдяки особливостям епітелію як механічного бар'єру, так і імунним місцевим процесам [5]. Клітинний зріст і диференціювання багат шарового плоского епітелію є гормонозалежними: естрогени викликають епітеліальну проліферацію та дозрівання

клітин, а прогестерон — пригнічення дозрівання клітин верхньої частини середнього шару епітелію та сприяють їх злушчуванню [6].

Нормальне функціонування ектоцервіксу визначається особливостями кровопостачання. Відмінністю всіх епітеліальних клітин є те, що кровопостачання здійснюється зі сполучної тканини, при цьому капіляри в шар епітеліальної тканини не проникають [6].

Захворювання шийки матки, за даними ряду дослідників, супроводжуються змінами в імунній системі. Встановлено тісний зв'язок між станом місцевого та системного імунітету, ступенем морфологічних змін та особливостями перебігу патології шийки матки [1, 5].

На сьогоднішній день зберігаються загальні принципи лікування доброякісних захворювань шийки матки, які спрямовані на ліквідацію патологічного вогнища на шийці матки та тих запальних, дисгормональних, імунодепресивних, дисметаболічних змін в організмі, які сприяють їх виникненню та тривалому існуванню патологічного процесу [2, 3].

Існуючий на сьогодні комплексний підхід у діагностиці доброякісних захворювань шийки матки передбачає необхідність і комплексного лікування. Лікувальні заходи повинні бути спрямовані на ліквідацію запального процесу шийки матки і піхви, порушень мікробіоценозу, видалення патологічно зміненої тканини, стимуляцію регенерації багатшарового плоского епітелію.

Сучасне лікування запального процесу складається з трьох основних компонентів: етіотропна терапія (антибіотикотерапія або противірусна терапія) з обов'язковим місцевим лікуванням; відновлення нормального мікробіоценозу піхви і корекція місцевого імунітету. Вибір терапії при лікуванні урогенітальних інфекцій визначається особливостями біології збудника та імунних реакцій макроорганізму.

Антибактеріальна терапія визначається за чутливістю збудників до антибіотиків. З метою відновлення нормального мікробіоценозу піхви і корекції місцевого імунітету на завершальному етапі лікування рекомендується застосування пробіотиків.

Радикальними вважаються методи лікування фонових та передракових захворювань шийки матки, які забезпечують руйнування (деструкцію) патологічного вогнища з наступним відновленням функціонального повноцінного багатшарового плоского епітелію [7]. Серед методів деструкції набули поширення хімічна деструкція, кріодеструкція, діатермокоагуляція (діатермоексцизія), лазерна та радіохвильова деструкція. Кожен метод лікування має свої переваги і недоліки. Вибір деструктивного методу лікування слід вирішувати індивідуально, враховуючи тяжкість процесу на шийці матки, вік, планування вагітності пацієнт-

кою, попереднє лікування, супутню патологію, соціальний чинник.

Після проведення хірургічних методів лікування на місці видалення патологічного матеріалу на шийці матки утворюється ранова поверхня. Пусковим моментом розвитку ранового процесу є ушкодження тканин і мікробна інвазія, в результаті чого розвивається комплекс локальних порушень у вигляді розладів мікроциркуляції, порушення обмінних процесів під дією хімічних медіаторів запалення, прогресуючої гіпоксії і ряду інших чинників, які обумовлюють розвиток ацидозу, гіперкаліємії і збільшення осмотичного тиску в тканинах. У результаті зростає гіпергідратація тканин, крайні міри яких ведуть до загибелі клітин, тобто розвитку і поширенню некрозів. Тобто, будь-який деструктивний метод обумовлює розвиток некротичних процесів, після яких залежно від способу деструкції шийки матки відбуваються репаративні процеси. Умовами ефективної епітелізації є відсутність інфекційних ускладнень і достатній потенціал репаративно-регенераторних спроможностей ектоцервіксу.

Процеси регенерації напряму залежать від стану гомеостазу організму. Зсуви гомеостатичних механізмів на різних рівнях регуляції (міжклітинна взаємодія, гуморальний, імунний, нейротрофічний) обумовлюють порушення стереотипної кінетики процесу репарації та сприяють розвитку ускладнень післяопераційного періоду.

Традиційно, після хірургічного лікування використовують засоби, які прискорюють репаративні процеси. Нині існує багато препаратів, що прискорюють заживлення ран загальної та місцевої дії (вітамінні препарати, стероїдні та нестероїдні анаболічні засоби, біогенні стимулятори, імуномодулятори тощо). Одним із перспективних препаратів для стимуляції репаративної епітелізації шийки матки після деструктивних методів лікування доброякісних процесів можна розглядати Далмаксін, діючою речовиною якого є тіотриазолін. Механізм дії тіотриазоліну обумовлений наявністю в його структурі тіолової групи, яка має високі відновлювальні властивості. Тіотриазолін володіє мембраностабілізуючою, антиоксидантною, репаративною та імуномодулюючою діями.

Тіотриазолін безпосередньо впливає на слизову як при вагінальному, так і при ректальному використанні, відновлює мікроциркуляцію стінки піхви, шийки матки, зменшує прояви гіпоксії, перешкоджає виникненню склеротичних процесів, прискорює загоєння слизової.

Препарат здатен відроджувати правильне кровопостачання тканин навіть на тлі набряку із перших днів деструкції шийки матки (при ректальному використанні). М'який фізіологічний вплив на уражені ділянки слизової викликає підвищення припливу кисню до клітин. Вони починають посилено



споживати глюкозу, у них активізується синтез АТФ, що дає енергію на швидку регенерацію. Крім того, тіотриазолін гальмує процеси вільнорадикального окислення ліпідів, активує ферменти антирадикального захисту в пошкоджених тканинах, що призводить до скорочення стадії травматичного запалення. Завдяки своїм ефектам тіотриазолін скорочує терміни лікування, перешкоджає виникненню ускладнень [8].

Застосування тіотриазоліну може дозволити корегувати не тільки стан репаративних процесів в області післяопераційної рани піхви, а й поліпшити мікробіоценоз статевих шляхів і стан місцевого імунітету [9].

Аналізуючи особливості формування доброякісних процесів шийки матки, механізми розвитку ранового процесу після хірургічних методів лікування шийки матки, патогенетичний вплив препарату тіотриазолін на стадії репаративного процесу, даний препарат було включено до схеми комплексної терапії патології шийки матки.

Мета дослідження — покращення результатів різних деструктивних методів лікування доброякісних захворювань шийки матки в жінок шляхом активації репаративних процесів.

Матеріали та методи

Обстежено 98 пацієток віком 24-39 років із доброякісними процесами шийки матки, які були розподілені на дві групи залежно від деструктивного методу лікування, який застосовувався: 1 група — 51 (52%) пацієтка та 2 група — 47 (48%) пацієток. Пацієткам 1 групи в комплексному лікуванні проведено радіохвильову ексцизію, а пацієткам 2 групи — кріодеструкцію. Контрольні мікробіологічні та імунологічні дослідження проведені в порівняльному аспекті у 29 соматично і гінекологічно здорових пацієток того ж віку.

Обстеження кожної жінки проведено відповідно до наказу МОЗ України № 417. Крім загальноклінічних методів обстеження (анамнез, скарги, огляд у дзеркалах, бімануальне дослідження, забір матеріалу для онкоцитологічного дослідження, кольпоскопія шийки матки) проведено мікробіологічне та імунологічне дослідження.

Мікробіологічне обстеження включало бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вмісту цервікального каналу шийки матки, піхви та уретри [10]. Для виявлення уреплазм та мікоплазм застосовували комплекс методів: реакцію імунофлюоресценції (РІФ), тест-системи Mucoplasma DUO, ланцюгово-полімеразну реакцію (ЛПР). Хламідії виявляли за допомогою ЛПР та РІФ.

Для оцінки показників місцевого імунітету використовували змиви з цервікального каналу і шийки матки. Рівень sIgA визначали у твердо фазовому ІФА з використанням тест-систем вироб-

ництва «Вектор-Вест» (Росія). Рівень лізоциму (мурамідази) визначався біологічним методом за Zuckerman [11].

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою методів математичної статистики за С. Гланц [12] з використанням статистичної програми «MicrosoftExcel».

Результати та їх обговорення

У процесі обстеження пацієток із гінекологічного анамнезу встановлено, що ранній початок статевого життя відмічено у 35 (68,6%) пацієток 1 групи і 30 (63,8%) — 2 групи. Із числа обстежених жінок вагітність мали 42 (82,3%) 1 групи і 38 (80,9%) — 2 групи, із яких закінчились пологамі по групах — у 31 (60,8%) і 29 (61,7%), штучними абортами — у 12 (23,5%) і 10 (21,3%), самовільними викиднями — у 5 (9,8%) і 5 (10,6%) пацієток відповідно. Первинне неплоддя серед жінок 1 групи мали 4 (7,8%), 2 групи — 3 (6,4%); вторинне — відповідно 5 (9,8%) і 4 (8,5%).

У процесі обстеження встановлено, що пацієтки мали в анамнезі запальні захворювання статевих органів — 9 (17,6%) пацієток 1 групи, 8 (17,0%) — 2 групи; доброякісні пухлини матки відповідно — 10 (19,6%) і 8 (17,0%), доброякісні пухлини яєчників — 10 (19,6%) і 9 (19,1%), ендометріоз — 6 (11,8%) і 5 (10,6%), гіперпластичні процеси ендометрію — 7 (13,7%) і 6 (12,8%).

При огляді в дзеркалах у всіх пацієток обох груп виявлено зміни покривного епітелію шийки матки, крім того, у 34 (66,7%) пацієток 1 групи і у 31 (65%) 2 групи — відмічались виділення, набряк і гіперемія зовнішнього вічка шийки матки.

При проведенні кольпоскопії були виявлені зміни епітелію шийки матки (табл. 1).

При цитологічному дослідженні матеріалу, який взято з цервікального каналу і піхвової частини шийки матки, отримані результати: «цитодіаграма без особливостей» виявлялась лише в 5 (9,8%) жінок 1 групи та в 4 (8,5%) — 2 групи. Запальний тип виявлено у 28 (54,9%) 1 групи та в 25 (53,2%) 2 групи, проліферація циліндричного епітелію — відповідно у 18 (35,3%) та 16 (34,0%) пацієток обстежених груп.

Таблиця 1

Результати кольпоскопічного дослідження в обстежених жінок (абс.,%)

Кольпоскопічна картина	1 група, n=51	2 група, n=47
Ектопія циліндричного епітелію	15-29,4%	14-29,8%
Незакінчена доброякісна зона трансформації	14-27,5%	13-27,7%
Поєднання ектопії циліндричного епітелію і незакінченої зони трансформації	22-43,1%	20-42,6%

Результати мікробіологічних досліджень показали, що в обстежених жінок обох груп виявлялись збудники, які передаються статевим шляхом.

У вигляді моно-інфекції ці збудники зустрічались у 36 (70,6%) пацієток 1 групи та в 32 (68,1%) 2 групи, у вигляді мікст-інфекції відповідно у 15 (29,4%) та у 14 (29,8%) обстежених.

Серед моно-інфекцій переважали уреоплазми, які спостерігались не менш ніж у третини обстежених у кожній групі, рідше зустрічались мікоплазми, гарднерели та трихомонади. Серед мікст-інфекцій переважали бактеріальні асоціації, які були представлені різноманітними поєднаннями уреоплазм (мікоплазм), хламідій, гарднерел, трихомонад.

Аналіз бактеріологічного дослідження показав, що більше ніж у 75% пацієток обстежених груп були присутні представники неспецифічної мікрофлори (*E. coli*, *St. aureus*, *St. epidermalis*, *Enterococcus faecalis*, *Str. Anhaemalithicus*) у високому мікробному числі (10^5 - 10^6 КОЕ/г), досить часто зустрічались гриби роду *Candida* (табл. 2).

Серед збудників генітальної інфекції переважали асоціації грампозитивних паличок та коків, у поєднанні з грибковою флорою (частіше роду *Candida*), тільки в одному випадку в пацієнтки 1 групи було діагностовано хламідіоз.

Досить значна частота генітальної інфекції може свідчити про безперечну її роль у генезі фонових захворювань шийки матки.

Для визначення стану імунних процесів при доброякісних захворюваннях шийки матки був проведений аналіз результатів дослідження окремих показників, які характеризують стан місцевого імунітету слизових оболонок статевих шляхів у до-

сліджуваних групах порівняно з контрольною. При аналізі отриманих даних у пацієток із патологією шийки матки відмічено пригнічення активності лізоциму й зниження рівня sIgA (табл. 3).

Таблиця 3

Показники місцевого імунітету в обстежених жінок (M±m)

Показник	1 група, n=51	2 група, n=47	Контрольна група
sIgA, г/л	2,12±0,86 *	2,62±0,52*	4,2±0,35
Lys., г/л	10,65±1,12*	11,02±1,01*	16,07±1,22

Примітка. * - Вказана достовірна різниця ($p < 0,05$) відносно показників контрольної групи

Рівень активності лізоциму та рівень sIgA у пацієток обох груп свідчив про зниження захисних властивостей цервікального слизу, що сприяло проникненню інфекційних чинників в епітеліальні клітини і обумовлювало розвиток патологічних змін шийки матки.

Лікування жінок кожної групи проводили в 3 етапи: протизапальна терапія відповідно до етіології збудника й антибіотикограми; деструктивні методи лікування шийки матки (кріодеструкція, радіохвильова електрохірургія) на 6-7 день менструального циклу; репаративна терапія на 6-7 день після деструкції шийки матки.

Пацієнтки обох груп були розподілені на дві підгрупи А і Б залежно від призначеної репаративної терапії. 26 жінкам 1А і 25 пацієнткам 2А підгруп на 6-7 день після хірургічного лікування призначали тіотриазолін інтравагінально по 0,2 г в супозиторіях 1 раз на добу, ввечері протягом 10 днів.

25 жінкам 1Б і 22 пацієнткам 2Б підгруп у ті ж терміни призначали метилурацил інтравагінально по 0,5 г в супозиторіях на ніч протягом 10 днів.

Ефективність комплексної терапії оцінювали за такими показниками як середня тривалість епітелізації та досягнення повної епітелізації. Результати ефективності проведеної в кожній підгрупі терапії наведені в табл. 4.

Як свідчать отримані дані, у жінок, які використовували в післяопераційному періоді тіотриазолін, більш ніж у 1,2 рази зменшилась середня тривалість епітелізації порівняно з пацієнтками, які застосовували метилурацил. Кількість жінок із повною епітелізацією до 45 днів в 1,3 рази була більшою в підгрупах, пацієнтки яких застосовували після деструкції тіотриазолін.

Звертало увагу на те, що навіть у підгрупі пацієток, яким застосовувалась радіохвильова ексцизія, що не залишає рубцевих змін після деструкції, показники ефективності лікування в комплексі з репаративною терапією тіотриазоліном були кра-

Таблиця 2

Структура видового спектру бактерій, виділених при бактеріологічному дослідженні обстежених жінок (абс.,%)

Вид збудника	1 група, n=51	2 група, n=47
Мікроаерофільні бактерії: <i>Lactobacillus</i> spp.	5-9,8	4-8,5
Анаеробні Г-бактерії: <i>Fusobacterium</i> spp.	2-3,9	2-4,3
Аеробні Г-бактерії: <i>E. coli</i>	10-19,6	12-25,5
Анаеробні Г+ бактерії: <i>Peptostreptococcus</i> spp.	1-1,96	2-4,3
Аеробні Г+ бактерії: <i>St. epidermalis</i>	6-11,8	5-10,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	9-17,6	10-21,3
<i>Corynebacterium</i> spp.	4-7,8	5-10,6
<i>St. Aureus</i>	3-5,9	4-8,5
<i>Стрептокок гр. В (Str. Agalactiae)</i>	1-1,96	2-4,3
<i>St. haemolyticus</i>	2-3,9	3-6,4
<i>St. saprofiticus</i>	3-5,9	5-10,6
<i>Str. anhaemolyticus</i>	1-1,96	2-4,3
Гриби роду <i>Candida</i>	8-15,7	8-17,0



щими (скорочення часу загоєння і відновлення епітелію), ніж у підгрупі, жінки якої після радіохвильової ексцизії отримували метилурацил.

Результати дослідження показників місцевого імунітету в досліджуваних підгрупах після лікування наведені в табл. 5. Слід зазначити, що в підгрупах, жінки яких використовували в комплексному лікуванні Далмаксін, достовірно підвищився рівень активності лізоциму та рівень sIgA.

За отриманими результатами, використання тіотриазоліну в комплексному лікуванні сприяло відновленню рівня місцевого імунітету, що впливало на швидкість та якість репарації при різних методах деструкції в лікуванні доброякісних процесів шийки матки.

Отже для підвищення ефективності комплексного лікування доброякісних процесів шийки матки може бути рекомендований до застосування Далмаксін (тіотриазолін) з метою оптимізації репаративних процесів після різних деструктивних методів лікування завдяки комплексній дії препарату.

Таблиця 4

Ефективність комплексного лікування жінок обстежених підгруп (M±m)

Параметри оцінки епітелізації	1 група, n=51		2 група, n=47	
	1А, n=26	1Б, n=25	2А, n=25	2Б, n=22
Середня тривалість епітелізації, доба	35,8±0,65	43,4±0,76*	33,6±0,77	41,8±0,86**,***
Повна епітелізація <45 діб,%	23 (88,5%)	17 (70,8%)	24 (96,%)	16 (72,7%)

Примітка. Вказана вірогідність $p < 0,05$ між: *1А-1Б, **2А-2Б, ***1А-2А

Таблиця 5

Динаміка величин показників місцевого імунітету в процесі лікування шийки матки з використанням Далмаксину (M±m)

Показник	Групи жінок				
	1А підгрупа, n=26		2А група, n=25		Контрольна група, n=29
	До	Після	До	Після	
sIgA, г/л	2,97±0,78	4,52±0,74**	1,38±0,99*	3,98±0,44**	4,2±0,35
Lys., г/л	11,7±2,01*	15,1±1,66**	9,87±2,4*	13,9±1,95**	16,07±1,22

Примітка. *Показники вірогідно відрізняються від контрольних ($p < 0,05$).

** - вірогідні зміни показників у процесі лікування ($p < 0,05$). До — до лікування; Після — після лікування.

Висновки:

1. Фонова патологія шийки матки супроводжується інфекційно-запальними процесами в піхві й цервікальному каналі.
2. Для даної патології шийки матки характерним є зміни місцевого імунітету у вигляді зниження рівня sIgA і лізоциму.
3. Патогенетично обґрунтованим у комплексному лікуванні фонових захворювань шийки матки є місцеве використання Далмаксину на післядеструкційному етапі для покращення репараційних процесів, що дозволяє підвищити ефективність лікування.

Надійшла до редакції 21.12.2015 р.

Список використаної літератури

1. Суханова А.А. Лечение патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста при хронических неспецифических заболеваниях половых органов / А.А. Суханова // Здоровье женщины. 2009. — № 2 (38). — С. 138-142.
2. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки: учебное пособие / под ред. О.Е. Баряева. — Иркутск, ИГМУ. — 2012. — 40 с.
3. Грибова С.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки / С.Н. Грибов, Г.И. Хрипунова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2008. — № 2 (20). — С. 18-23.
4. Грищенко О.В. Пути стимуляции процесса репарации после удаления фоновых процессов эктоцервикса / О.В. Грищенко, А.В. Сторчак, В.И. Останина // Здоровье женщины. — 2006. — № 4(28). — С. 1-6.
5. Фомина О.А. Микрофлора влагалища при эктопиях шейки матки / Фомина О.А., Чудайкин А.Н. // Медицинские проблемы жизнедеятельности организма в норме, патологии и эксперименте. Материалы I Региональной научно-практической конференции «Научный потенциал молодежи — будущему Мордовии». — Вып. 10. — Саранск, 2009. — С. 64.
6. Організація проведення цитологічного скринінгу передраку та ранніх форм раку шийки матки / Воробйова Л.І., Лобода, В.І., Собко Н.В., Олійниченко Г.П. — Метод. рекомендації. — К., 2002. — 24 с.
7. Мусаева К.М. Генетические и иммунологические детерминанты доброкачественных заболеваний: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2009. — 22 с.
8. Звягинцева Т.В. Лечебно-профилактическое действие мази тиотриазолина при местных лучевых повреждениях кожи в эксперименте / Т.В. Звягинцева, С.И. Миронченко, Е.В. Желнин // Эксперим. і кліні. медицина. — 2009. — № 3. — С. 54-57.
9. Коньков Д.Г. Особенности фармакотерапии операционных ран после вагинальной гистеректомии / Д.Г. Коньков, О.А. Таран // Biomedical and Biosocial Anthropology. — 2013. — № 21. — С. 184-187.
10. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). — Том 3 / Под ред. А.И. Карпищенко. — С.-Петербург: Интермедика, 2001. — 544 с.
11. Plasmamuramidase: a study of method sand clinical applications / S. Zucker, D.J. Hanes, W.R. Vogler [et al.] // J. Lab. Clin. Med. — 1970. — Vol.75, № 1. — P. 83-92.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика; [пер. с англ.] / Гланц С. — М.: Практика, 1998. — 459 с.