

Яніна Марковська¹, Ева Ціковська-Возняк²,
Наталія Іжицька¹, Радослав Модри¹

Одержано: 08.07.2013
Прийнято: 18.07.2013
Опубліковано: 31.07.2013

Вплив препарату Cicatridina® на зміни у піхві після лікування радіотерапією раку шийки матки та раку ендометрію. Обсерваційне дослідження

¹Кафедра і клініка онкології Варшавського медичного університету Кароля Марцинковського в Познані

² Міжнародний онкотерапевтичний центр у Познані - Відділення Euromedic та онкологічна клініка Познанського медичного університету Кароля Марцинковського в Познані, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Познань, тел.: 61 854 90 16, факс: 61 851 04 90, e-mail: janina.markowska@oncology.am.poznan.pl
Джерело фінансування: власні кошти кафедри

Анотація

Проблема змін у піхві після лікування раку особливо актуальна у пацієнтів, яким проводили променеви терапію. Високий відсоток пацієнок страждає від вагінальних змін, які значно погіршують якість їхнього життя, а раніше застосовувані методи не можуть їм запобігти. Метою цього дослідження є оцінка впливу препарату Cicatridina®, що містить гіалуронову кислоту, на зміни в піхві у 130 жінок віком 30–78 років (середній вік 59 років), які отримували хірургічне або променеви лікування шийки матки або раку ендометрія та які отримували лікування вагінальними глобулами. Контрольну групу склали 54 жінки, які отримували променеви терапію шийки матки або ендометрію, яким проводили традиційне вагінальне спринцювання. Дослідження, проведені через 3 і 6 місяців після лікування, показали, що вагінальний дискомфорт спостерігався рідше (через 3 місяці – 41% і 6 місяців – 38%) у жінок, які отримували Cicatridina®, на відміну від жінок, які використовували вагінальне спринцювання (78% і 76% відповідно, статистично значущі відмінності, що спостерігаються як у пацієнтів, які страждають на рак шийки матки, так і у пацієнтів з раком яєчників). Оклюзія піхви в групі лікування також була менш поширеною (9% як через 3, так і через 6 місяців) порівняно з контрольною групою (18% через 3 місяці та 20% через 6 місяців). Статистично значущі відмінності спостерігалися в усій групі лікування.

Ключові слова: Cicatridina®, рак шийки матки, рак ендометрія, дискомфорт у піхві, оклюзія піхви

ВСТУП

В останні роки проведено низку досліджень із застосування гіалуронової кислоти (ГК) або комплексних препаратів, що містять ГК, у гінекології та онкології. ГК є аміноглікозаміноглікановим полімером, який присутній майже у всіх тканинах і рідинах організму людини. Зв'язуючи білки, ГК приєднується до інших частинок глікозаміногліканів або протеогліканів, утворюючи агрегати, які є важливими компонентами позаклітинного матриксу, але він також може мати форму менших частинок, залучених у ряд біологічних процесів^(1,2). Зв'язуючи молекули води, ГК зволожує та зміцнює тканини; впливає на клітинну диференціацію та вивільнення запальних цитокінів, а також на міграцію клітин, відіграє важливу роль у механізмах загоєння ран і регенерації пошкоджених тканин на різних стадіях процесу^(2–5). Процес загоєння за участю екзогенної ГК протікає подібно до загоєння ран у плода, тобто синтезується колаген типу III, а не типу I, що означає, що рубці не утворюються^(6–8).

Кілька досліджень показали, що застосування ГК змінює процеси репарації та зменшує інтенсивність процесу рубцювання. Це особливо важливо у випадку, коли брахітерапія призначається жінкам, які лікуються від раку шийки матки або ендометрія, при якому в піхві відбувається ряд несприятливих змін. Механізм цих змін багатофакторний, але найважливішим є променеви ураження піхви. Процесу сприяє недолік естрогену і зміни в екосистемі піхви. Після променевої терапії стінки піхви виділяють менше вологи, вони стоншуються, з'являються тріщини та виразки, через що часто стінки піхви злипаються одна з одною^(9,10).

Наше обстеження, проведене на невеликій групі пацієнок, показало ефективність застосування Cicatridina® у формі глобул (комбінація фіксованих доз: натрієва сіль гіалуронової кислоти 5мг, масляний екстракт *центелли азійської* 60мг, масляний екстракт календули, екстракт масла алое віра, ефірна олія чайного дерева 2мг) при лікуванні змін у піхві після раку шийки матки та раку ендометрію. енергія⁽¹¹⁾.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даного дослідження було оцінити поширеність дискомфорту в піхві та оклюзії піхви у жінок, які отримували променево (брахі- та телетерапію) терапію раку шийки матки та раку ендометрія у двох групах пацієнтів – у першій групі Cicatridina® застосовували препарат у вигляді глобул, другій групі призначали стандартну терапію: розчин перманганату калію або розчин ромашки. Пацієнткам не призначали системного та місцевого лікування гормональними препаратами.

Показаннями до терапії були як скарги пацієнтки, так і констатація змін у медичному огляді – через місяць після терапії. Пацієнтки скаржилися на дискомфорт: відчуття сухості та печіння в піхві.

Були деякі ознаки, оцінені лікарем, як: виразка, зморщування, стінки піхви прилягають одна до одної, почервоніння піхви.

Зміни в піхві оцінювали через 6–8 тижнів після завершення променевої терапії, а потім – через 3 місяці та 6 місяців після обстеження. Онкологічне обстеження проводилось за стандартним протоколом ведення при лікуванні раку шийки матки та ендометрію.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ГРУПА

Група пацієнтів, які були готові лікуватися Cicatridina®, включала 130 жінок віком 30–78 років (середній вік 59 років), які отримували брахітерапію та телетерапію або без телетерапії раку шийки матки (59 жінок) або раку ендометрія (71 жінка) як самостійний метод або після операції.

Препарат у вигляді глобул застосовували щодня на ніч протягом 10 днів, потім кожні 2 дні протягом 1 місяця, наступного місяця кожні 3 дні.

	Експериментальна група	Контрольна група
Пацієнтки (кількість)	130	54
Вік (роки)	30-78	44-75
Середній вік (роки)	59	59,7
Медіанний вік (роки)	58	58
Рак шийки матки	59	30
Етап		
IV	35	18
ПВ	12	6
III	12	6
Діапазон лікування		
Операція (RH)	35	18
Без операції	24	12
Рак ендометрію	71	24
Етапи		
IV	56	20
II	12	3
III	3	1
Діапазон лікування		
Операція (ТАН + BSO)	69	23
Без операції	2	1
Менопаузальний стан до лікування		
До менопаузи	26	11
Після менопаузи	104	43
RH – радикальна гістеректомія з придатками за методом Вертгейма-Мейгса. ТАН + BSO – проста гістеректомія з придатками		

Таблиця 1.
Характеристика експериментальної групи

Контрольну групу склали 54 жінки віком 44–75 років (середній вік 59,7 років), які

отримували брахітерапію та телетерапію або без телетерапії раку шийки матки (30 жінок) або раку ендометрія (24 жінки) як самостійний метод або після хірургічного втручання, яким проводили спринцювання піхви через полоскання до 6 місяців 2 рази на тиждень.

Ми не виявили статистично значущих відмінностей між двома групами, за винятком розміру контрольної групи.

А. Рак шийки матки			
	Експериментальна група	Контрольна група	Тест Фішера
Початок спостереження	59	30	
	100%	100%	
Через 3 місяці	23	21	0,0073
	39%	70%	
Через 6 місяців	21	20	0,0071
	35,59%	67%	

В. Рак ендометрію			
	Експериментальна група	Контрольна група	Тест Фішера
Початок спостереження	71	24	
	100%	100%	
Через 3 місяці	30	21	0,0001
	39%	70%	
Через 6 місяців	28	21	<0,0001
	39%	88%	

С. Разом			
	Експериментальна група	Контрольна група	Тест Фішера
Початок спостереження	130	54	
	100%	100%	
Через 3 місяці	53	42	<0,0001
	41%	78%	
Через 6 місяців	49	41	<0,0001
	38%	76%	

Таблиця 2. Частота появи дискомфорту (сухості та печіння) у піхві протягом періоду спостереження (до 6 місяців)

А. Рак шийки матки			
	Експериментальна група	Контрольна група	Тест Фішера
Початок спостереження	59	30	
	0%	0%	
Через 3 місяці	6	4	0,7276
	10%	13%	
Через 6 місяців	5	5	0,2951
	8%	17%	

В. Рак ендометрію			
	Експериментальна група	Контрольна група	Тест Фішера
Початок спостереження	71	24	
	0%	0%	
Через 3 місяці	6	6	0,0684
	8%	24%	
Через 6 місяців	7	6	0,0853
	9%	24%	

С. Разом			
	Експериментальна група	Контрольна група	Тест Фішера
Початок спостереження	130	54	
	0%	0%	
Через 3 місяці	12	10	0,0857
	9%	18%	
Через 6 місяців	12	11	0,0497
	9%	20%	

Таблиця 3. Частота вагінальної оклюзії протягом періоду спостереження (до 6 місяців)

РЕЗУЛЬТАТИ

Протягом періоду спостереження ми спостерігали в обох групах пацієнок зменшення частоти дискомфорту в піхві, що було зафіксовано на основі показань пацієнок (Таблиця 2).

В експериментальній групі (як у хворих на рак шийки матки, так і на рак ендометрію) спостерігалася зменшення дискомфорту в піхві, заявленого пацієнтками, на відміну від контрольної групи. Поліпшення було більшим у пацієнок з раком ендометрія. Виявляється, що поліпшення, отримане протягом 3 місяців, не змінилося суттєво з часом.

Другим оцінюваним феноменом була вагінальна оклюзія, яка зазвичай спостерігалася приблизно через 3 місяці після початку лікування (Таблиця 3).

Статистично достовірний вплив застосованого препарату на вагінальну оклюзію спостерігався лише у всієї групи пацієнок через 6 місяців від початку спостереження.

Феномен вагінальної оклюзії є більш об'єктивним, на відміну від суб'єктивного відчуття дискомфорту в піхві, яке заявляють пацієнтки. У той же час значна кількість факторів, не врахованих у цьому дослідженні, впливає на оклюзію та/або звуження піхви, наприклад частота статевих актів або дотримання правил.

ОБГОВОРЕННЯ

Результати нашого дослідження свідчать про те, що застосування препарату Cicatridina® зменшує дискомфорт у піхві після опромінення як у пацієнтів, які проходять променевою терапією раку шийки матки, так і раку ендометрію. Крім того, він знижує ризик повної вагінальної оклюзії, але цей ефект спостерігався у всіх пацієнтів лише через 6 місяців після закінчення спостереження. Схоже,

що кількість підгруп (пацієнтки з раком шийки матки та раком ендометрія окремо) призвела до відсутності відмінностей при такому розподілі пацієнтів.

Важливим недоліком цього дослідження є відсутність рандомізації та суб'єктивної оцінки дискомфорту в піхві. З цієї причини до результатів представленого обсерваційного дослідження без рандомізації слід ставитися з обережністю. Щоб підтвердити ці висновки, слід провести рандомізовані дослідження за участю однорідної групи пацієнток.

У дослідженні Квіка *та ін.*⁽¹²⁾ жінок після лікування раку ендометрія опроміненням 33% пацієнток скаржилися на сухість піхви під час статевого акту, а 17% на зменшення її довжини, що відповідає нашим даним. У дослідженні Дженсен *та ін.*⁽¹³⁾ навіть 50% респондентів вказали на менший розмір піхви. У дослідженні Брунер *та ін.*⁽¹⁴⁾ виникнення вагінального звуження залежало від часу, що минув після опромінення – можливо, цей відсоток збільшуватиметься з часом у спостережуваній групі жінок. Залишається відкритим питання, чи призведе тривале застосування Cicatridina® до зниження частоти вагінальної оклюзії, що могло б покращити якість статевого життя пацієнток після лікування раку.

Застосування ГК в онкології гінекології може покращити якість життя пацієнток.

БІБЛІОГРАФІЯ:

1. Фрейзер Дж.Р., Лоран Т.К., Лоран У.Б.: Гіалуронан: його природа, розподіл, функції та оборот. *J. Intern. Med.* 1997; 242: 27–33.
2. Джанг Д., Ланг Дж., Нобл П.В.: Гіалуронан як імунний регулятор при хворобах людини. *Physiol. Rev.* 2011; 91: 221–264.
3. Галл Ю.: Гіалуронова кислота: структура, метаболізм і вплив на загоєння. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2010; 137 suppl. 1: S30–S39.
4. Чень В.Й., Абатангело Г.: Функції гіалуронану в ремонті ран. *Wound Repair Regen.* 1999; 7: 79–89.
5. Прайс Д.Р., Беррі М. Г., Навсарія Х. А.: Гіалуронова кислота: наукові та клінічні докази. *Й. Пласт. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2007; 60: 1110–1119.
6. Olczyk P., Komosińska-Vashev K., Winsz-Szczotka K. i wsp.: Hialuronian – struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia ran. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2008; 62: 651–659.
7. Прайс Р.Д., Майерс С., Лей І.М., Навсарія Г.А.: Роль гіалуронової кислоти в загоєнні ран: оцінка клінічних даних. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2005; 6: 393–402.
8. Девід-Рауді М., Траншпейн Ф., Дешревель Б. і wsp.: Диференціальні ефекти гіалуронану та його фрагментів на фібробласти: зв'язок із загоєнням ран. *Wound Repair Regen.* 2008; 16: 274–287.
9. Сорбе Б.Г., Горват Г., Андерсон Г. і wsp.: Зовнішнє тазове та вагінальне опромінення проти лише вагінального опромінення як післяопераційна терапія при карциномі ендометрію середнього ризику: проспективне рандомізоване дослідження – аналіз якості життя. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 22: 1281–1288.
10. Ратнер Е.С., Форан К.А., Шварц П.Е., Мінкін М.Дж.: Сексуальність та інтимність після гінекологічного раку. *Maturitas* 2010; 66: 23–26.
11. Марковська Дж., Мадрі Р., Марковська А.: Вплив гіалуронової кислоти (Cicatridine) на загоєння та регенерацію шийки матки та піхви та терапію дистрофії вульви. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2011; 32: 65–68.
12. Квік А.М., Семон Л.Г., Абдель-Расул М. і wsp.: Статева функція після внутрішньопорожнинної вагінальної брахітерапії ранньої стадії карциноми ендометрію. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 4: 703–708.
13. Дженсен П.Т., Гроєнволд М., Клі М.К. і wsp.: Поздовжнє дослідження статевої функції та вагінальних змін після променевої терапії раку шийки матки. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56: 937–949.
14. Брунер Д.В., Ланчіано Р., Кіган М. і wsp.: Вагінальний стеноз і сексуальна функція після внутрішньопорожнинного опромінення для лікування карциноми шийки матки та ендометрію. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 27: 825–830.

Посилання на оригінальну версію статті:

<https://drive.google.com/file/d/1e98VXF3Oa8qBpzf2n17CcbVjkFM395Y4/view>