Российский вестник акушера-гинеколога
2021, Т. 21, №5, с. 109-112
https://doi.org/10.17116/rosakush202121051109

Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist
2021, vol. 21, №5, pp. 109-112
https://doi.org/10.17116/rosakush202121051109

Открытое рандомизированное контролируемое изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии при постлучевых поражениях вагинального эпителия

© А.Ф. ИСМАЙЛОВА[1, 2]

[1]КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского Края, Хабаровск, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

Цель исследования. Изучение и подтверждение клинической эффективности и безопасности комбинированного лечения препаратами «Мульти-Гин АктиГель» и глицирризиновой кислоты пациенток с постлучевыми поражениями слизистой оболочки влагалища.
Материал и методы. Проведено сравнительное рандомизированное открытое исследование с участием 106 пациенток с онкозаболеваниями, перенесших сочетанную лучевую терапию и имеющих высокий риск возникновения лучевого поражения эпителия влагалища. В основную группу вошли 52 пациентки, которые после прохождения курса сочетанной терапии получали вагинальный гель «Мульти-Гин АктиГель» и 0,1% раствор активированной глицирризиновой кислоты в виде спрея. В контрольную группу были включены 54 пациентки, которые после курса сочетанной лучевой терапии применяли другие вагинальные суппозитории. Обследование всех пациенток включало физикальный и гинекологический осмотры, расширенную вагиноскопию, цитологическое исследование содержимого влагалища, тест для оценки pH влагалища. Пациентки самостоятельно оценивали выраженность своих неприятных ощущений в баллах по визуальной аналоговой шкале через 3 и 6 мес.
Результаты. Установлено, что комбинированное применение вагинального геля «Мульти-Гин АктиГель» и 0,1% раствора активированной глицирризиновой кислоты является эффективным методом лечения больных с постлучевыми повреждениями слизистой оболочки влагалища.
Заключение. Вагинальный гель «Мульти-Гин АктиГель» и 0,1% раствор активированной глицирризиновой кислоты могут рассматриваться как средства выбора для профилактики и лечения лучевых поражений эпителия влагалища у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями.

Ключевые слова: *постлучевые изменения слизистой оболочки влагалища, комбинированная терапия, восстановление вагинального эпителия, вагинальный гель «Мульти-Гин АктиГель», активированная глицирризиновая кислота.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:
Исмайлова А.Ф. — https://orcid.org/0000-0002-0253-604X
Автор, ответственный за переписку: Исмайлова А.Ф. — e-mail: dr.aynur@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Исмайлова А.Ф. Открытое рандомизированное контролируемое изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии при постлучевых поражениях вагинального эпителия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):109–112. https://doi.org/10.17116/rosakush202121051109

Open randomized controlled trial of efficacy and safety of combination therapy for post-radiation lesions of the vaginal epithelium

© A.F. ISMAILOVA[1, 2]

[1]Regional Clinical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia;
[2]Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Khabarovsk, Russia

The aim of the study was to investigate and confirm the clinical efficacy and safety of combined treatment with Multi-Gyn Actigel and glycyrrhizic acid in patients with post radiation lesions of the vaginal mucosa.
Material and methods. A comparative randomized open-label trial was conducted in 106 female patients with cancer who underwent combined radiation therapy and had a high risk of vaginal epithelial radiation injury. The study group included 52 patients who received the Multi-Gyn Actigel vaginal gel and a 0.1% solution of activated glycyrrhizic acid in the form of a spray after undergoing a course of combined therapy. The control group included 54 patients who used other vaginal suppositories after the course of combined radiation therapy. Examination of all the patients included physical and gynecological examinations, an extended vaginoscopy, cytological examination of the vaginal contents, and a vaginal pH test. The patients independently evaluated the severity of their discomfort using a visual analogue scale after 3 and 6 months.
Results. The combined use of the vaginal gel Multi-Gyn Actigel and 0.1% solution of activated glycyrrhizic acid has been found to be an effective method of treatment of patients with post radiation damage of the vaginal mucosa.
Conclusion. The vaginal gel Multi-Gyn Actigel and 0.1% solution of activated glycyrrhizic acid can be considered as the agents of choice for the prevention and treatment of radiation lesions of the vaginal epithelium in patients with oncogynecological diseases.

Keywords: *post radiation changes of the vaginal mucosa, combination therapy, restoration of the vaginal epithelium, vaginal gel Multi-Gyn Actigel, activated glycyrrhizic acid.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:
Ismailova A.F. — https://orcid.org/0000-0002-0253-604X
Corresponding author: Ismailova A.F. — e-mail: dr.aynur@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Ismailova AF. Open randomized controlled trial of efficacy and safety of combination therapy for post-radiation lesions of the vaginal epithelium. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(5):109–112. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush202121051109

Введение

Лучевая терапия предполагает прямое действие на ткани с их повреждением. Местные лучевые повреждения, развивающиеся при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями, отличаются резистентностью к лечению различными медикаментозными средствами. Очевидно, что качество жизни излеченной радиотерапией от злокачественной опухоли больной во многом определяется наличием или отсутствием осложнений лучевой терапии, что делает актуальным вопрос выбора средств для эффективного лечения постлучевых повреждений. Некоторые женщины уже во время первых сеансов задумываются, как восстановить слизистую оболочку влагалища после курса лучевой терапии. Примерно через неделю после начала курса появляются выделения, включающие транссудат и слущенный эпителий. Данное обстоятельство приводит к изменению биохимии и микрофлоры содержимого влагалища. Такое состояние развивается из-за того, что эпителий теряет гликоген, нормальная кислотная среда становится более щелочной. В таких случаях, часто присоединяется поверхностная бактериальная инфекция. Образуются эрозии и телеангиэктазии. Пациентки жалуются на зуд и жжение. Данные факторы — причины болезненности половых актов после лучевой терапии.

В настоящий момент с целью профилактики инфекционных осложнений и ускорения регенерации пораженного эпителия применяются различные местные препараты. Однако применение этих средств не позволяет скорректировать показатели местного иммунитета и характеристики влагалищного содержимого, что повышает вероятность хронического течения патологических процессов. Можно решить данную проблему с помощью включения в состав терапии при лучевых поражениях вагинального эпителия вагинального геля «Мульти-Гин АктиГель» и иммуностимулирующего препарата для местного применения — активированной глицирризиновой кислоты [1—5].

Цель исследования — изучение и подтверждение клинической эффективности и безопасности комбинированного лечения пациенток с постлучевыми поражениями слизистой оболочки влагалища препаратами «Мульти-Гин АктиГель» и глицирризиновой кислоты.

Материал и методы

В период с 06.2020 по 06.2021 г. в Хабаровске на базе КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» было проведено сравнительное рандомизированное открытое исследование с участием 106 женщин с онкозаболеваниями в возрасте от 19 до 80 лет, перенесших лучевую терапию, которые были распределены на 2 репрезентативные группы с имеющимся высоким риском возникновения лучевого поражения эпителия влагалища.

К критериям исключения относились следующие: наличие сопутствующих серьезных соматических или инфекционных заболеваний (в том числе ВИЧ, туберкулез и т.д.); гиперчувствительность к препаратам интерферонов или другим компонентам исследуемого препарата; манифестные формы урогенитальных инфекций (гонорея, генитальный герпес, хламидиоз и т.д.); образование лучевых язв, свищей и прочих дефектов, требующих хирургического вмешательства; психоневрологические заболевания, наркомания, алкоголизм, а также одновременное участие в других клинических исследованиях [6—10].

В 1-ю (основную) группу вошли 52 пациентки, прошедшие радикальный курс сочетанной лучевой терапии, которые получали следующие препараты: вагинальный гель «Мульти-Гин АктиГель» 2 раза в сутки интравагинально в течение 1 мес., затем делали перерыв 1 мес., далее получали этот препарат 1 раз в каждые 3 дня перед сном в течение 1 мес и активированную глицирризиновую кислоту в виде спрея для местного применения — 0,1% раствор 3 раза в сутки интравагинально в течение 1 мес с последующим назначением препаратов в режиме 2 раза в сутки с перерывами от 14 дней до 2 мес.

В контрольную группу были включены 54 пациентки с наличествующим риском возникновения лучевого поражения эпителия влагалища, которые не получали вышеуказанных препаратов, но применяли другие вагинальные суппозитории.

Суммарная продолжительность участия в исследовании одной пациентки составила 180 дней.

Диагноз лучевого поражения эпителия влагалища ставился на основании следующих критериев: характерных жалоб пациенток (боль, жжение, зуд и т.д.), оцениваемых по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), характерных изменений при рутинном гинекологическом осмотре и расширенной вагиноскопии, данных цитологического исследования мазка и оценки вагинального микробиоценоза.

В ходе лечения каждой пациентке 3 раза (через 1, 3, 6 мес) выполняли следующие исследования: физикальный и гинекологический осмотры, расширенную вагиноскопию, цитологическое исследование полученного из влагалища биоматериала, тест для оценки pH влагалища [11]. Пациентки из контрольной группы, не получавшие вышеуказанных препаратов, проходили обследование по той же схеме [12—14].

Результаты и обсуждение

1. Оценка по визуальной аналоговой шкале

Пациентки самостоятельно оценивали выраженность своих неприятных ощущений (боль, жжение, зуд и т.п.) в баллах по визуальной аналоговой шкале, проградуированной от 0 (отсутствие неприятных ощущений) до 6 (нестерпимые ощущения) баллов [15—17].

В 1-й группе — основная суммарная очаговая доза (СОД) составляла 40—44 Гр. При осмотре (визит №1) 29% (15 из 52) пациенток предъявляли жалобы на зуд, неприятные ощущения в области влагалища, соответствующие 1 баллу интенсивности по ВАШ. Через 3 мес (визит №2) у пациенток не отмечалось усиления выраженности жалоб, но имело место уменьшение числа больных с неприятными ощущениями в области влагалища. Через 6 мес. после лучевой терапии (визит №3) ни одна больная не предъявляла жалоб.

В то же время в контрольной группе уже к первому визиту (основная СОД=30 Гр и меньше) общее число пациенток с жалобами увеличилось и составило 55% (30 пациенток из 54). Ко второму визиту число пациенток контрольной группы с жалобами (1 или 2 балла по ВАШ) увеличилось до 89% (48 пациенток из 54). К третьему визиту (через 6 мес) у 8 пациенток контрольной группы сохранялись жалобы на неприятные ощущения в области влагалища, соответствующие 1 баллу по ВАШ.

2. Данные гинекологического, цитологического, вагиноскопического исследований и состояния вагинального микробиоценоза.

При анализе основных показателей в результате лечения было установлено, что в 1-й группе наблюдалась убедительная положительная динамика постлучевых изменений вагинального эпителия: признаки гиперемии, отечности, петехии через 1 мес отсутствовали у 73% (38 из 52 пациенток), через 3 мес — у 81% (42 из 52 пациенток), серозные, пенистые и контактные кровянистые выделения уменьшились, а через 3 мес полностью исчезли и больше не появились у 92% (48 из 52 пациенток), скудные выделения (бели) отмечались у 8% (4 из 52 пациенток), через 6 мес выделений не отмечалось ни у одной пациентки. У всех женщин 1-й группы уровень влагалищного pH полностью нормализовался через 3 мес (средние показатели 6,9; 5,0; 4,4 при соответствующих визитах). При расширенной вагиноскопии через 3 мес. после лучевой терапии слизистая оболочка влагалища была без выраженных признаков реактивных изменений у 96% (50 из 52 пациенток), а при цитологическом исследовании результат был NILM (отсутствие интраэпителиального поражения и злокачественности) у 94% (49 из 52 пациенток). В то же время в контрольной группе слизистая оболочка была легко ранимая, кровоточила при контакте, признаки гиперемии, эритемы, сухого эпидермита сохранились у 55% (30 из 54 пациенток), визуализировались немногочисленные эрозии и телеангиэктазии (лучевые ожоги) у 28% (15 из 54 пациенток) и выраженные пенистые выделения у 70% (38 из 54 пациенток), а уровень pH достоверно не менялся, показатели этого теста при соответствующих визитах были 7,1 и больше. Сопоставляя показатели вагинального микробиоценоза в основной и контрольной группах, можно сделать вывод, что применение препарата «Мульти-Гин АктиГель» приводит к нормализации микрофлоры. К последнему визиту нормальная микрофлора наблюдалась у 100% женщин 1-й группы, тогда как у 70% контрольной группы микрофлора была представлена кокками. В контрольной группе результаты расширенной вагиноскопии были неудовлетворительными из-за выраженных реактивных изменений и контактного кровоизлияния слизистой оболочки влагалища. Аналогичная тенденция отмечена и по симптому обнаружения атипических клеток (ASCUS), соответственно на фоне выраженных реактивных (постлучевых) изменений у 76% пациенток (у 41 из 54).

Каких-либо нежелательных явлений, побочных реакций при применении «Мульти-Гин АктиГель» и глицирризиновой кислоты не отмечено.

Заключение

Таким образом, полученные результаты этого исследования подтвердили ранее прогнозируемое предположение, что терапия с применением геля «Мульти-Гин АктиГель» и глицирризиновой кислоты в качестве естественного биологического антисептика и иммунокорректора может оказаться не только эффективным средством восстановления постлучевых изменений слизистой оболочки влагалища, но и реальной альтернативой антибиотикам. При сравнительной оценке субъективных и объективных данных можно констатировать, что применение геля «Мульти-Гин АктиГель» и глицирризиновой кислоты достоверно улучшало переносимость лучевой терапии, являющейся одним из основных методов лечения онкогинекологических больных.

Применение вагинального геля «Мульти-Гин АктиГель» и глицирризиновой кислоты снижает частоту и степень выраженности местных лучевых реакций и осложнений лучевой терапии со стороны прилегающих органов; снижает вероятность развития вторичных инфекций, требующих дополнительных затрат на антибактериальную терапию; положительно влияет на показатели микробиоценоза влагалища; повышает качество жизни пациенток, подвергающихся лучевой терапии; позволяет избежать вынужденных перерывов в лечении (увеличения койко-дней).

Вагинальный гель «Мульти-Гин АктиГель» и 0,1% раствор активированной глицирризиновой кислоты могут рассматриваться в качестве средств выбора для профилактики и лечения лучевых поражений эпителия влагалища у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Author declares lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Allsworth JE, Peipert JF. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:2:113:1-6.
2. Wiesenfeld HC, Hillier LS, Krohn MA, Amortegui JA, Heine RP, Landers DV, Sweet RL. Lower genital tract infection and endometritis: Insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 2002;100:456-463.
3. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:990-995.
4. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ*. 1999;319:220-223.
5. Источник: https://meduniver.com/Medical/onkologia/oslognenia_luchevoi_terapii_u_genchin.htmlMedUniver

6. Cherpes TL, Meyn LA, Krohn MA, Lurie JG, Hillier SL. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*. 2003;37:319-325.
7. McGregor JA, French JI, Jones W, McKinney PJ, Patterson E, Parker R. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of acontrolled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1048-1059.
8. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birthweight infant. The Vaginal infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1737-1742.
9. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-110.
10. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrich J, Sutton M, Markowitz LE. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001—2004: associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis*. 2007;34:864-849.
11. Источник: http://www2a.cdc.gov/stdtraining/ready-to-use/Manuals/Vaginitis/ vaginitis-slides-2013.pdf
12. Li J, McCormick J, Bocking A, Reid G. Importance of vaginal microbes in reproductive health. *Reprod Sci*. 2012;19:3:235-242.
13. Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. The identification of vaginal Lactobacillus species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *J Infect Dis*. 1999;180:6:1950-1956.
14. Jespers V, Menten J, Smet H, Poradosu S, Abdellati S, Verhelst R, Hardy L, Buve A, Crucitti T. Quantification of bacterial species of the vaginal microbiome in different groups of women, using nucleic acid amplification tests. *BMC Microbiol*. 2012;12:83.
15. Lamont R, Sobel J, Akins R, PhD, Hassan S, Chaiworapongsa T, Kusanovic J, Romero R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*. 2011;118:533-549.
16. Vasquez A, Jacobsson T, Ahrne S, Forsum U, Molin G. Vaginal Lactobacillus flora of healthy Swedish women. *J Clin Microbiol*. 2002;40:8:2746-2749.
17. Larsson PG, Brandsborg E, Hammarstrm L. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infect Dis*. 2011;11:22.

Поступила 15.07.2021
Received 15.07.2021
Принята к печати 05.10.2021
Accepted 05.10.2021

Читайте в следующем номере:

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

— о новых аспектах патогенеза генитоуринарного менопаузального синдрома

ОБЗОРЫ

— о современных возможностях прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии

— о причинах аномальных маточных кровотечений у женщин в постменопаузе на фоне различной менопаузальной гормональной терапии

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

— об успешном родоразрешении в сроке 32 нед гестации и выздоровлении пациентки с коронавирусной инфекцией крайне тяжелого течения

ПОСТДИПЛОМНОЕ ОБУЧЕНИЕ

— о проблеме гемоглобинопатий в современном акушерстве