

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НОВОСИБИРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИМФОЛОГИИ

На правах рукописи

ШИНЕЛЁВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА

**АКТИВНОЕ ВЕДЕНИЕ ПЕРИОДА ПОСЛЕ ДИАТЕРМОЭЛЕКТРО-
КОАГУЛЯЦИИ ПСЕВДОЭРОЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**

14.00.01- Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
Доктор медицинских наук, профессор И.О. Маринкин

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:
Доктор биологических наук А.М. Гончар

НОВОСИБИРСК-2002

ОГЛАВЛЕНИЕ.	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы	9
1.1. Общие патофизиологические механизмы репаративных	
1.2. процессов.....	9
1.2. Современные принципы лечения псевдоэрозии шейки	
матки	19
1.3. Применение иммобилизированных препаратов в медицине	24
1.4. Применение биологически активных стимуляторов репа –	
рации в медицине.....	28
1.5. Резюме.....	29
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования.....	33
2.1. Характеристика обследуемых больных.....	33
2.2. Применение иммобилизованного протеолитического фер-	
мента "Имозимаза" в комплексном лечении псевдоэрозии	
шейки матки.....	37
2.3. Применение стимулятора репарации "Фетосерм" в ком-	
плексном лечении псевдоэрозии шейки матки.....	39
2.4. Клиническая характеристика больных с псевдоэрозией шей-	
ки матки.....	41
2.4.1. Общее гинекологическое и лабораторное обследо-	
вание женщин.....	41
2.4.2. Гистологические методы исследования биоптатов шей-	
ки матки.....	45
2.5. Специальные методы исследования.....	47
2.5.1. Цитологические методы исследования.....	47
2.5.2. Кольпоскопические методы исследования.....	50
2.6. Статистическая обработка полученных результатов.....	53
ГЛАВА 3. Характер репаративных процессов после ДЭК псевдоэро-	

зии шейки матки.....	55
ГЛАВА 4.Динамика течения репаративного процесса после ДЭК псев- доэрозии шейки матки.....	69
ГЛАВА 5.Результаты лечения больных с псевдоэрозиями шей- ки матки.....	82
ГЛАВА 6.Обсуждение полученных результатов.....	90
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

Список сокращений

ДЭК- диатермоэлектрокоагуляция.

ДЭЭ- диатермоэлектроэксцизия.

Б/Л- бактериологическая лаборатория.

МП- муниципальная поликлиника.

МСЭ- многослойный плоский (сквамозный) неороговевающий эпителий.

ПЭ- призматический эпителий.

ВПГ- вирус простого герпеса.

HPV- вирус папилломы человека.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В последнее время на фоне снижения общей заболеваемости раком шейки матки возросла его частота у молодых женщин. Как правило, это связано с плохой ранней диагностикой и неадекватным лечением фоновых процессов шейки матки (Прилепская В.Н., 1997; Anderson M.C. et al., 1996). Псевдоэрозия шейки матки является одним из наиболее частых заболеваний в структуре гинекологической заболеваемости (Снисаренко Е.А., 1999; Прилепская В.Н. с соавт., 2000; Fagi A., 1993). По данным Рудаковой Е.Б.(1996), псевдоэрозия встречается у 38,8% женского населения и у 49,2% гинекологических больных, в 54,2% случаев выявляется в группе молодых женщин до 25 лет. Существует несколько теорий возникновения псевдоэрозии шейки матки. Ранее превалировала воспалительная, сторонниками которой доказывалась роль бактериального компонента (Бодяжина В.И., 1994; Радзинский В.Е., 1999; Eshenbach D. A., 1993; Larsen B., 1993), в последнее время находит все больше сторонников гормональная теория (Прилепская В.Н. с соавт., 2000; Русакевич П.С., 2000; Hammondd C.B. et al., 1998). Независимо от существующих теорий, все авторы констатируют частое сочетание псевдоэрозии шейки матки с воспалительными заболеваниями верхнего и нижнего отдела половых путей. Последние приводят к длительному течению псевдоэрозии и препятствуют нормальным репаративным процессам после лечения шейки матки (Возникевич И.Г., 1993; Рудакова Е.Б., 1996; Снисаренко Е.А., 1999; Русакевич П.С., 2000; Richard L. et al., 1993; Rosas Arseo J. et al., 1993). Лечению больных с псевдоэрозией шейки матки посвящено большое число исследований (Манухин И.Б., 1991; Малевич К.И. с соавт., 1994; Козаченко В.П. с соавт., 1994; Плетнев С.Д., 1996; Русакевич П.С., 2000; Singer A. et al., 1994; Alaniz Sanchez A. et al., 1995). На сегодняшний день в медицине существует несколько методов лечения псевдоэрозии шейки матки. Диатермоэлектрокоагуляция традиционно рассматривается в качестве одного из основных ме-

тодов лечения шейки матки. Эффективность лечения данным методом достаточно высока, по данным разных авторов колеблется от 90 до 97 % (Малевич К.И. с соавт., 1994; Баракко Р., 1995; Русакевич П.С., 2000; Singer A. et al., 1994). Но, несмотря на высокую эффективность, процент ранних и отдаленных осложнений после ДЭК шейки матки достигает 21,8-25% (Бодяжина В.И., 1994; Прилепская В.Н., 2000; Русакевич П.С., 2000; Kamb M.V. et al., 1995). Обращает на себя внимание и довольно длительный период репарации раневого дефекта после ДЭК псевдоэрозии шейки матки, во время которого обостряются хронические воспалительные заболевания половых органов, а также создаются условия для присоединения инфекции (Радзинский В.Е. с соавт., 1999; Русакевич П.С., 2000; Mardh P.A., 1991; Singer A. et al., 1994). Для снижения осложнений после ДЭК шейки матки было предложено множество методик с использованием низкочастотного ультразвука, противовоспалительных и гормональных препаратов, но на сегодняшний момент это не дало заметных результатов (Прилепская В.Н. с соавт., 2000). Поэтому актуальной является разработка оптимальной тактики ведения периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки, направленная на сокращение сроков очищения и ускорение эпителизации раневого дефекта, предупреждение осложнений и повышение эффективности лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов лечения псевдоэрозии шейки матки за счет активизации репаративных процессов в тканях после диатермоэлектрокоагуляции путем комплексного применения пролонгированного протеолиза и стимуляции репарации.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ

1. Разработать методику местного применения иммобилизованного протеолитического фермента "Имозимаза" и биологического стимулятора репарации "Фетосерма" в комплексном ведении периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки.

2. Изучить динамику репаративных процессов в тканях шейки матки при традиционном и активном методах ведения периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки.

3. Изучить динамику изменений кольпоскопической картины шейки матки при традиционном и активном методах ведения периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки.

4. Изучить особенности клинического течения периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки у женщин, в комплексном ведении которых использовали местно "Имозимазу" и "Фетосерм".

5. Провести сравнительную оценку эффективности предложенного метода ведения периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки, включающего "Имозимазу" и "Фетосерм", по сравнению с существующим традиционным способом ведения данного периода.

6. Оценить отдаленные результаты проведенного лечения и возникшие осложнения у больных с псевдоэрозией шейки матки при традиционном и активном методах ведения периода после ДЭК.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Впервые показано, что цитология мазков –отпечатков раневого дефекта после ДЭК псевдоэрозии шейки матки объективно отражает фазы репаративного процесса многослойного плоского неороговевающего эпителия шейки матки.
2. Имобилизированный протеолитический фермент "Имозимаза" ускоряет очищение раневой поверхности от некротических тканей и препятствует присоединению инфекции.
3. Биологический стимулятор репарации "Фетосерм" ускоряет эпителизацию раневой поверхности после диатермоэлектрокоагуляции псевдоэрозии шейки матки.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Впервые предложено комплексное местное применение "Имозимазы" и "Фетосерма" в периоде после ДЭК псевдоэрозии шейки матки для профилактики осложнений, оптимизации и сокращения сроков лечения. Ферментативное действие на некротизированные ткани коагуляционного некроза служит профилактикой воспалительных осложнений, приводит к более раннему очищению раневого дефекта, а воздействие на него биостимулятора эпителизации сокращает сроки лечения.

Разработаны критерии оценки динамики течения репаративного процесса после ДЭК псевдоэрозии шейки матки с использованием анализа цитологии мазков – отпечатков раневой поверхности шейки матки и площади последней, позволяющие контролировать эффективность проводимого лечения. Материалы диссертации используются в работе Новосибирской государственной областной клинической больницы, Муниципального центра планирования семьи и репродукции и женской консультации МП № 25, в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета Новосибирской государственной медицинской академии.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Цитология мазков-отпечатков раневого дефекта объективно отражает течение репаративного процесса слизистой шейки матки после ДЭК псевдоэрозии: преобладание сегментоядерных нейтрофилов подтверждает воспалительную фазу, а преобладание клеток плоского эпителия указывает на фазу регенерации.

2. Комплексное местное применение «Имозимазы» и «Фетосерма» в периоде после ДЭК псевдоэрозии шейки матки эффективно воздействует на основные механизмы течения репаративного процесса, ускоряя их: иммобилизованный протеолитический фермент обладает пролонгированным протеолитическим действием на некротизированные ткани коагуляционного струпа, а

биологический стимулятор репарации стимулирует эпителизацию раневого дефекта.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ОБЩИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

Проблемы репаративных процессов решали врачи не одного поколения. В истории изучения морфогенеза данных процессов можно выделить три периода: визуальный (19-й век), микроскопический (с середины 19-го до середины 20-го века), современный, связанный с появлением гистохимических методов исследования, электронной микроскопии. Материалы, полученные в течение трёх отмеченных периодов, взаимно дополняли друг друга и способствовали все более глубокому пониманию сущности репаративных процессов (Струков В.В. с соавт., 1990; Абраменко В.В. с соавт., 1994; Смольянкин А.В. с соавт., 1994; Саркисов Д.С. с соавт., 1995; Singer A. et al., 1994).

В ответ на любое воздействие (травму), которое ведет к повреждению тканей или органа, в организме развивается сложный комплекс приспособительных реакций, заканчивающийся обычно их заживлением. Некоторые авторы называют этот процесс раневым или репаративным (Струков И.А. с соавт., 1990; Саркисов Д.С., 1992; Пауков В.С. с соавт., 1998; Singer A. et al., 1994; Alaniz Sanchez A. et al., 1995).

Повреждающий агент может быть различным, а именно:

- механическая травма,
- химическое воздействие,
- термическое воздействие,
- электрическое воздействие.

В ходе данного процесса, по данным литературы, имеют место деструктивные и восстановительные изменения тканей, образующих раневой дефект и прилегающих к ней, соединительной, эпителиальной, нервной. В связи с этим в морфогенезе репаративного процесса находят отражение проблемы воспаления, регенерации, антителообразования, химии биологически активных веществ и многие другие (Железнов Б.И., 1990; Абрамченко В.В. с соавт., 1994; Амбума-

ликов Р.А., 1995; Пауков В.С. с соавт., 1998; Mardh P.A., 1991; Singer A. et al., 1994).

Репаративный процесс представляет собой сочетание последовательных местных изменений и связанных с ними многочисленных общих реакций (нарушение функций нервной и эндокринной систем, шок и т.д.) (Струков В.В. с соавт., 1990; Серов В.В. с соавт., 1995; Пальцев М.А. с соавт., 1995; Амиросла-нов Ю.А., 1996; Singer A. et al., 1994).

Общие реакции организма в не осложненных случаях, по данным Маянского Д.Н., укладываются в две фазы. В I фазе (1 – 4 –е сутки после травмы или операции) угнетение физиологической регенерации, усиление процессов жизнедеятельности, данные реакции неспецифичны и являются признаками общего адаптационного синдрома. Во II фазе (4 – 10-е сутки после ранения) активизируются процессы регенерации.

Местное действие травмы выражается в непосредственном повреждении в зоне травмы клеток, сосудов и нервов, в результате чего возникают нарушения микроциркуляции, высвобождаются химические медиаторы, изменяются обмен веществ и клеточный состав раны (Струков А.И. с соавт., 1990; Маянский Д.Н., 1991; Сидорин В.С., 1993).

Успехи в изучении динамики репаративных процессов имеют теоретическое и прикладное значение. Только имея точное представление о функции и механизмах взаимодействия каждой из клеток, участвующих в репаративных процессах, можно разработать рациональные, высокоэффективные методы лечения деструктивных, раневых процессов и предупреждения осложнений в течении их заживления. (Кулавский В.А. с соавт., 1984; Бережная И.М., 1988; Саркисов Д.С., 1992; Серов В.В. с соавт., 1995; Alaniz Sanchez A. et al., 1995).

Любой деструктивный, раневой процесс является примером взаимоотношений клеточных элементов, действующих в ограниченной области, но непосредственно не связанных друг с другом. Это даёт возможность изучать общие для различных патологических процессов механизмы репарации (Давыдовский

И.В., 1990; Струков В.В. с соавт., 1990; Пауков В.С. с соавт., 1998; Rosas Arseo J. et al., 1993).

В литературе давно сложилось представление о том, что процессы заживления отличаются цикличностью, то есть в своём развитии закономерно проходят несколько стадий или фаз, последовательно сменяющих друг друга. Клиническая и патоморфологическая характеристика этих стадий представлена в многочисленных хорошо известных работах Н.И. Пирогова, М.Н.Никифорова, С.С. Гирголава, И. В. Давыдовского, Н.Н. Аничкова, К.Г.Волковой и В.Г.Гаршина, И.Г.Руфанова, F. Marchand и др. В основном эта характеристика остается неизменной, и сегодня идет структурно-функциональная детализация процессов, но не введение новых стадий или замены ими общепринятых (Струков А.И. с соавт., 1990; Бодяжина В.И. с соавт., 1994; Саркисов Д.С. с соавт., 1995; Серов В.В. с соавт., 1995).

Любое повреждающее действие – это сложный процесс взаимодействия организма с повреждающим фактором, складывающийся из двух главных компонентов: изменений, связанных непосредственно с повреждением тканей, и тех изменений, которые являются реакцией организма на это повреждение (Железнов Б.И., 1990; Маянский Д.Н. с соавт., 1993; Серов В.В. с соавт., 1995; Прилепская В.Н. с соавт., 2000; Richard L. et al., 1993).

Первый компонент определяется особенностями повреждающего агента, его химическими и физическими свойствами. Различают прямое (местное) и непрямое (отраженное) действие повреждающего агента. Следствием прямого действия являются омертвление тканей, кровотечение из разрушенных сосудов и повреждение нервного аппарата. Непрямое действие повреждающего агента прежде всего, заключается во влиянии местного очага на центральную нервную систему, в изменении её функционального состояния, т.е. на общее состояние организма (Лысый Л.Т., 1990; Струков А.И. с соавт., 1990; Давыдовский И.В., 1990; Саркисов Д.С. с соавт., 1995; Русакевич П.С., 2000; Singer A. et al., 1994).

По данным литературы, собственно репаративный процесс подразделяют на три основные фазы. Первая фаза заключается в расплавлении некротизированных тканей и очищении от них раневого дефекта. Продолжительность этого периода определяется объемом повреждения, степенью инфицированности раны, особенностями иммунной защиты организма и др. и составляет в среднем 6–8 суток (Давыдовский И.В., 1990; Маянский Д.Н., 1991; Сидорин В.С., 1993; Серов В.В. с соавт., 1995; Kamb M.V. et al., 1995).

Начальной реакцией организма на повреждение является спазм сосудов в области раны, сменяемый их паралитическим расширением, повышением проницаемости сосудистой стенки и быстро нарастающим отеком, который получил название травматического. Развивающиеся под влиянием распада погибших тканей местные нарушения обмена веществ (ацидоз и др.) способствуют его прогрессированию (Маянский Д.Н., 1993). В результате самого повреждающего действия возникают разрывы сосудов и кровоизлияния, имеющие чисто механическую природу. Нередко они имеют место и в дальнейшем, особенно в ранний период развития грануляционной ткани: вновь образующиеся капилляры имеют более хрупкие и более проницаемые стенки, чем зрелые, легко подвергаются разрывам при легком натяжении тканей и даже в связи с колебательными движениями сосудов (Давыдовский И.В., 1990; Саркисов Д.С., 1992; Серов В.В. с соавт., 1995; Singer A. et al., 1994).

Повреждение, восстановление и регенерация микрососудов являются важнейшей составной частью всех фаз репаративного процесса. Они оказывают значительное влияние на ход обменных процессов в ране и прилегающих к ней тканях. При повреждении тканей происходит раздражение экстеро- и интерорецепторов с передачей возбуждения на вазоконстрикторы, вследствие чего возникает их кратковременный спазм, сменяющийся парезом и расширением капилляров и других мелких сосудов. Вначале отмечается ускорение кровотока, а затем его замедление (Вдовин С.В. с соавт., 1990; Rubin J. et al., 1990).

Расширение сосудов сопровождается нарушением их проницаемости и ведет к возникновению отека тканей. Оно возникает уже через несколько минут

после повреждения и связано с выделением гистамина и частично серотонина. Гистамин расширяет просвет артериол, капилляров, венул, ускоряет капиллярный кровоток и повышает проницаемость капилляров. Он стимулирует фагоцитоз и укорачивает время кровотечения. Гистамин выделяется при дегенерации тучных клеток, а возможно, и из тромбоцитов (Маянский Д.Н., 1991; Саркисов Д.С. с соавт., 1995; Радзинский В.Е. с соавт., 1997; Mardh P.A., 1991; Singer A. et al., 1994).

По данным литературы, повышенная проницаемость стенки сосудов поддерживается также медиаторами, образующимися из плазмы крови (Серов В.В., 1997).

Основную роль в настоящее время придают кининам. Считают, что кинины вырабатываются кининообразующим энзимом – калликреином плазмы. Этот энзим действует на субстрат кининоген (Струков А.И. с соавт., 1990; Пальцев М.А. с соавт., 1995).

Повышение проницаемости стенки сосудов сопровождается выходом в ткани не только жидкой части крови, но и форменных элементов. Уже в начальных фазах воспаления отмечается активация клеток эндотелия капилляров: в их цитоплазме появляются цитогранулы, образуются полирибосомы и т.д. (Давыдовский И.В., 1990; Серов В.В. с соавт., 1995).

С помощью электронного микроскопа прослежены все фазы миграции лейкоцитов (Пальцев М.А. с соавт., 1995). В раннем периоде воспаления в экссудате преобладают лейкоциты, позже к ним присоединяются лимфоциты, макрофаги (Маянский Д.Н., 1991; Coleman D. et al., 1998).

Нейтрофильные лейкоциты фагоцитируют микробов, некротизированные массы, лизируют нежизнеспособные ткани, выделяют медиаторы воспаления. Они имеют округлую форму, цитоплазма их обычно содержит большое количество мелких округлых включений различной плотности с мелкозернистым содержимым (нейтрофильные гранулы) (Струков А.И. с соавт., 1990; Маянский Д.Н., 1991; Дуглас С.Д. с соавт., 1993; Coleman D., 1990).

D. Banton и соавт.(1990) показали, что в цитоплазме нейтрофильных лей-

коцитов находятся гранулы двух типов. Специфические гранулы, расходуемые на подавление фагоцитированных бактерий, и азурофильные гранулы, которые В.Е. Пигаревский (1991) назвал первичными лизосомами, отвечающими за фагоцитоз.

Исследования, выполненные Д.С. Саркисовым и соавт. (1992) доказали, что нейтрофильные лейкоциты активно фагоцитируют не только микробов, но и некротизированные ткани. Большую роль в очищении раны от некротизированных масс играет и внеклеточный протеолиз, осуществляемый лейкоцитами.

Максимум тканевого протеолиза осуществляется лишь при рН 5,6 (Давыдовский И.В., 1990).

Важную роль на протяжении всего репаративного процесса, в том числе в периоде воспаления и очищения раны, играют макрофаги. По современным представлениям, они образуются из моноцитов, т.е. имеют гематогенное происхождение (Маянский Д.Н., 1991; Маянский Д.Н. с соавт., 1993; Серов В.В. с соавт., 1995; Eshenbach D. A., 1993; Larsen B., 1993).

Стимуляция процесса трансформации моноцитарных клеток в макрофаги обусловлена рядом факторов, в том числе интенсивностью ранних фаз воспалительного процесса. Они являются одним из важных факторов сложной цепи иммунобиологических реакций организма, обуславливающих течение репаративного процесса, и участвуют в переработке антигенного материала и передаче иммунной информации лимфоцитам (Струков А.И. с соавт., 1990; Пальцев М.А. с соавт., 1995; Литвицкий П.Ф. с соавт., 1997; Singer A. et al., 1994; Alaniz Sanchez A. et al., 1995).

При любых репаративных процессах нельзя не говорить о микробном факторе, однако загрязнение раны микроорганизмами может отрицательно сказываться на течении первых. Что зависит от объема и характера повреждения, вирулентности и количества микробов, заселивших рану и особенностей иммунной системы макроорганизма. В принципе возникновение и прогрессирование инфекции обуславливаются особенностями взаимоотношений между системой гомеостаза, в первую очередь иммунной системой организма, и микро-

флорой (Бодяжина В.И., 1990; Матвеева Н.К. с соавт., 1995; Серов В.В. с соавт., 1995; Kamb M.V. et al., 1995).

Воспалительная реакция нарастает стремительно, и уже в течение 1-х суток формируется так называемый лейкоцитарный вал, функции которого на сегодняшний день неоднозначны: по данным одних ученых он развивается на границе жизнеспособных и омертвевших тканей и, следовательно, отграничивает их друг от друга (демаркационная зона); по данным других ученых воспалительный вал не отделяет жизнеспособные ткани от омертвевших, а всегда тесно связан с зоной расположения микробов (Маянский Д.Н., 1991; 1993; Литвицкий П.Ф. с соавт., 1997; Краснопольский В.И. с соавт., 1997).

На 3-4 сутки после повреждения начинается II фаза репаративного процесса, характеризующаяся развитием грануляционной ткани, постепенно выполняющей раневую дефект. При этом резко уменьшается количество лейкоцитов. Макрофаги продолжают играть важную роль, но главное значение в период пролиферации преобретают эндотелий капилляров и фибробласты (Давыдовский И.В., 1990; Струков А.И. с соавт., 1990; 1995; Coleman D., 1990).

По данным литературы, грануляционная ткань формируется в виде отдельных очагов. Эти очаги характеризуются интенсивным новообразованием капилляров, богатство кровеносными сосудами и клетками делает грануляционную ткань сочной, легко кровоточащей, придает ей розово-красный цвет (Саркисов Д.С., 1992; Серов В.В. с соавт., 1995).

Второй важнейший клеточный компонент грануляционной ткани это фибробласт. Образую коллагеновые волокна, он обеспечивает заживление, точнее рубцевание раны. Источники происхождения раневых фибробластов окончательно не выяснены. Большинство исследователей считают, что предшественником фибробласта является околосоудистый камбий, а именно, малодифференцированная клетка соединительной ткани. В период наиболее полного развития грануляционной ткани (6 –7-е сутки после повреждения) в ней в большом количестве появляются плазматические клетки, они концентрируют-

ся, как правило, около сосудов. (Серов В.В. с соавт., 1995; Саркисов Д.С. с соавт., 1995; Singer A. et al., 1994).

Электронно-микроскопический анализ микробиологического профиля, т.е. содержания микробов в различных слоях раневого дефекта, показал, что особенно большое количество микробов, как жизнеспособных, так и фагоцитированных лейкоцитами и макрофагами, располагается в некротических массах и в струпе. В находящемся под ним демаркационном лейкоцитарном вале их значительно меньше, а в грануляционной ткани они отсутствуют или единичны (Давыдовский И.В., 1990; Саркисов Д.С. с соавт., 1995; Alaniz Sanchez A. et al., 1995).

Такой характер распределения микробов в поврежденных тканях вполне оправдывает необходимость в проведении мероприятий по раннему очищению раневого дефекта (Струков А.И. с соавт., 1990; Исакова Л.М., 1991; Смольяников А.В. с соавт., 1994; Singer A. et al., 1994).

По мере нарастания количества коллагеновых волокон грануляционная ткань становится все более плотной: наступает последний период репаративного процесса – фаза рубцевания (12 – 30-е сутки). Она характеризуется прогрессирующим уменьшением числа сосудов и клеточных элементов - макрофагов, тучных клеток, фибробластов (Серов В.В. с соавт., 1995; Пальцев М.А., 1995; Richard L. et al., 1993).

Согласно современным представлениям, параллельно с формированием коллагеновых волокон происходит частичное их разрушение, в результате чего обеспечивается более тонкая регуляция процесса новообразования фиброзной ткани (Саркисов Д.С. с соавт., 1995; Давыдовский И.В., 1990; Краснопольский В.И. с соавт., 1999; Rosas Arseo J. et al., 1993).

Параллельно с созреванием грануляционной ткани происходит эпителизация раневого дефекта. Этот процесс подробно изучен В.Г. Гаршиным (1981). Он начинается уже в первые часы после повреждения. В течение 1-х суток образуется 2-4 слоя клеток базального эпителия. Высокая скорость эпителизации раневого дефекта обеспечивается тремя процессами: миграцией, делением,

дифференцировкой клеток (Winkle W., 1991). Эпителизация небольших по величине ран осуществляется в основном за счет миграции клеток, которая начинается из базального слоя (Давыдовский И.В., 1990; Маянский Д.Н. с соавт., 1991; 1993; Coleman D. et al., 1998).

Считают, что клетки регенерирующего эпителия могут фагоцитировать обрывки тканей, фибрин и раневой экссудат. Они продуцируют коллагенолитические ферменты и таким образом участвуют в регуляторных процессах и межтканевых корреляциях (Струков А.И., 1991).

Раневые дефекты размером более 0,1 см эпителизируются за счет не только миграции, но и митотического деления клеток эпителия. Митозы, как правило, отмечаются в клетках, удаленных от раневой поверхности, источником регенерации эпителия, по данным литературы, являются клетки базального слоя, активно синтезирующие ДНК (Серов В.В. с соавт., 1995).

Новый эпителий образует границу между поврежденными и подлежащими слоями, препятствует обезвоживанию тканей, потере электролитов и белков, предупреждает инвазию микроорганизмов. Степень эпителизации тесно связана с гранулированием и обусловлена состоянием тканей, обменом веществ, трофикой, степенью и характером бактериального загрязнения. Эпителизация заканчивается на 7–10-е сутки, а спустя 10–15 суток после повреждения уменьшается толщина образованного эпителия (Струков А.И. с соавт., 1990; Радзинский В.Е. с соавт., 1997; Русакевич П.С., 2000).

По данным Гаршина В.Г. (1981), важнейшим условием нормального хода заживления раны является строгая синхронизация процесса эпителизации, с одной стороны, и созревания грануляционной ткани - с другой.

Равновесие между созреванием и рассасыванием грануляций и рубцовой ткани лежит в основе феномена раневой контракции – равномерного концентрического сокращения краев и стенок раны, описанного Н.И. Краузе (1989). Во II – III фазах заживления раневая контракция, как правило, сочетается с интенсивной эпителизацией, что свидетельствует о нормальном течении репаративного процесса (Давыдовский И.В., 1990; Струков А.И. с соавт., 1990).

Такова типовая морфология репаративного процесса, ее принципиальная схема, в каждом конкретном случае могут наблюдаться отклонения от этой схемы, обусловленные характером повреждения, состоянием иммунной защиты организма, методами лечения.

Несмотря на разнообразие течения репаративных процессов, они могут быть сведены к двум основным вариантам:

- первый – это при небольшом объеме поражения, когда края раневого дефекта находятся близко друг от друга и как бы слипаются, так называемое заживление первичным натяжением.

- второй – это при значительном объеме поражения, когда края раны оказываются на более или менее значительном расстоянии друг от друга. Заживление раны идет через ее воспаление (нагноение), т.е. вторичным натяжением.

Особенности описанных вариантов заживления относятся к количественным, а не качественным различиям: во всех случаях в процессе участвуют одни и те же клеточные элементы, обеспечивающие принципиально сходную общую динамику репаративного процесса (воспаление, пролиферация соединительной ткани, рубцевание и эпителизация) (Саркисов Д.С.с соавт., 1995).

Подводя итог, выше изложенному, отметим, что в общей динамике репаративного процесса четко прослеживается три основных периода:

1. Расплавление некротических масс и очищение от них раневого дефекта через воспаление.
2. Пролиферация соединительнотканых элементов с формированием грануляционной ткани, восполняющей рану.
3. Фиброзирование грануляционной ткани с образованием рубца и его эпителизацией.

В свете современных данных о роли различных клеточных элементов в течение репаративного процесса такая периодизация представляется наиболее целесообразной в плане выбора тактики и лечебных мероприятий в различные периоды. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости прове-

дения лечебных мероприятий, направленных на улучшение репаративных процессов (Струков А.И. с соавт., 1990; Серов В.В. с соавт., 1995).

Основные трудности в данной проблеме заключаются в объективной диагностике фаз репаративного процесса и прогнозировании течения заживления для разработки обоснованной тактики и принципов терапии. Они обусловлены, с одной стороны, сложностью и многофазностью происходящих изменений, с другой – отсутствием четких методологических критериев оценки течения репаративного процесса.

Основными критериями оценки течения заживления является его клиническая характеристика, дополняемая в основном двумя методами исследования – цитологическим и бактериологическим. Однако многие клинические критерии (самочувствие больного, интенсивность симптомов воспаления, характер отделяемого, срок заживления раны и др.) в значительной степени субъективны. Лабораторные методы слежения за течением репаративного процесса (цитологический и бактериологический контроль, скорость заживления раневого дефекта) позволяют более объективно судить об эффективности проводимой терапии (Камаев М.В., 1970; Струков А.И. с соавт., 1990; Маринкин И.О., 1995; Пекарев О.Г., 1996; Илизарова Н.А., 1999).

1.2. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПСЕВДОЭРОЗИИ

ШЕЙКИ МАТКИ

Фоновые процессы шейки матки занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости у женщин фертильного возраста. Частота псевдоэрозий шейки матки составляет от 25 до 50% всей гинекологической патологии (Возникевич И.Г., 1993; Рудакова Е.Б., 1996; Прилепская В.Н. с соавт., 2000; Fari A., 1993).

В большинстве случаев начинается псевдоэрозия шейки матки как асептический процесс, но в последствии присоединяется инфекционный компонент,

который препятствует нормальному и своевременному заживлению (Козаченко В.П. с соавт., 1994; Краснопольский В.И., 1997; Русакевич П.С., 2000; Eshenbach D. A., 1993; Larsen B., 1993; Abbott J., 1995).

Длительное течение псевдоэрозии шейки матки, по данным литературы, связано с частым сочетанием заболевания с хроническими воспалительными процессами, при которых естественные защитные факторы постепенно теряют свою силу и сама псевдоэрозия может служить благоприятной средой для жизнедеятельности патогенной или условно-патогенной микрофлоры. Таким образом, развивается порочный круг, из которого организм самостоятельно выйти не может (Василевская Л.Н. с соавт., 1987; Бодяжина В.И., 1990; Радзинский В.Е. с соавт., 1997; Прилепская В.Н. с соавт., 1997; Catlin B.W., 1992; Richard L. et al., 1993; Rosas Arseo J. et al., 1993).

Все выше сказанное объясняет неудачи в лечении псевдоэрозии шейки матки. Причины этого различны в зависимости от метода лечения, но чаще всего связаны с затруднением эпителизации из-за присоединения инфекции (Фокина Т.А., 1990; Железнов Б.И. с соавт., 1994; Прилепская В.Н., 1997; Снисаренко Е.А., 1999; Русакевич П.С., 2000; Alaniz Sanchez A. et al., 1995; Anderson J.R., 1995).

На сегодняшний день существует 5 общепринятых методов деструкции:

- *криодеструкция;
- *диатермоэлектрокоагуляция;
- *диатермоэлектроэксцизия;
- *термокоагуляция;
- *лазерная деструкция.

Эффективность данных методов колеблется от 75% до 95%. Но все они отвечают полностью современным принципам лечения псевдоэрозии шейки матки, которые заключаются в следующем:

- санация патологического очага;
- деструкция патологического очага;

- очищение раневого дефекта от деструктивных масс;
- стимуляция эпителизации раневого дефекта.

Санация патологического очага перед лечением необходима, так как позволит предотвратить обострения хронических процессов, длительно текущих инфекций. По данным различных авторов, псевдоэрозия шейки матки чаще протекает на фоне не моноинфекции, а сочетания различных бактериально-вирусных агентов (Бычков В.И. с соавт., 1991; Манухин И.Б. с соавт., 1993; Костава М.Н., 1994; Коптелова Н.В., 1994; Адаскевич В.П., 1996; Рудакова Е.Б., 1996; Вишнякова С.В. с соавт., 2000; Прилепская В.Н. с соавт., 2000; Mardh P.A., 1991; Cook R.L. et al., 1992; Chaudguri M. et al., 1996).

Ряд исследователей предполагают, что в развитии и течении псевдоэрозии шейки матки важную роль играет трихомонадная инфекция (Клименко Б.В., 1987; Васильев М.Н., 1990; Семенова Т.В. с соавт., 1990; Анчупане И.С., 1992; Амбумаликов Р.А., 1995; Земцов В.А., 1998; Межевитинова Е.А. с соавт., 1998; Arroyo R. et al., 1995).

В последние годы появляются все больше сообщений о связи фоновых процессов шейки матки с инфицированностью ВПГ 2,4 типов и вирусом папилломы человека-HPV 16,18 и 31, 32 типов (Бодяжина В.И., 1990; Кирющенков А., 1994; Козлова В.И. с соавт., 1995; Марченко Л.А. с соавт., 1995; Семенова Т.В. с соавт., 1996; Роговская С.И. с соавт., 1998; Thomas G. et al., 1992; Bernhard C. et al., 1994; Cirelli R. et al., 1994; Mindel A. et al., 1994; Galloway D.A., 1994; Herrington C.S., 1995; Brugha R. et al., 1997).

В современной гинекологии пересмотрено значение воспаления в генезе псевдоэрозий шейки матки. Доказано, что воспаление не является этиологическим, оно играет лишь второстепенную роль, но на фоне моноинфекции в виде *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* или сочетании данных агентов с банальной флорой течение заболевания, а также периода заживления после лечения ухудшается и чаще возникают рецидивы (Акунц К. В. с соавт., 1990; Манухин И.Б. с соавт., 1991; Кирющенков А., 1994; Козлова В.И. с соавт., 1995;

Прилепская В.Н. с соавт., 1997; Краснопольский В.И. с соавт., 1997; Томчина А.В., 1997; Глазкова Л.К., с соавт., 1998; Плюто А.М., 1998; Heinrich I. et al., 1994; Alaniz Sanchez A. et al., 1995; Borisov I. et al., 1995; Hudson M.M.T., 1997).

Учитывая длительное существование патологического очага с его сложными патологическими связями внутри него, лечебные мероприятия направлены на его разрушение, деструкцию любым из способов (Прилепская В.Н. с соавт., 1992; Рудакова Е.Б., 1996; Снисаренко Е.А., 1999; Русакевич П.С., 2000).

Любая деструкция вызывает разрушение тканей с образованием раневого дефекта, заполненного некротизированными массами. Повреждающее действие вызывает развитие ответных приспособительных реакций в тканях, направленных на восстановление целостности органа (Бодяжина В.И., 1990; Хмельницкий О.К., 1994; Прилепская В.Н., 2000; Русакевич П.С., 2000; Fari A., 1993).

Наличие некротизированных масс создает среду и условия для развития бактерий, что может осложнить течение процесса заживления. Поэтому реакции организма направлены на скорейшее очищение раневого дефекта. Процесс этот протекает различно в зависимости от характера деструктивного воздействия. Криодеструкция или деструкция лазером вызывают менее значительные повреждения тканей, чем ДЭК и ДЭЭ. Но учитывая общедоступность ДЭК, относительно дешевизну на сегодняшний момент это широко применяемый метод (Василевская Л.Н. с соавт., 1987; Фокина Т.А., 1990; Зуев В.М., 1998; Радзинский В.Е. с соавт., 1999; Русакевич П.С., 2000; Прилепская В.Н., 2000).

Диатермоэлектрокоагуляция – это метод воздействия электрического тока на ткани, который обеспечивает разрушение патологического очага в пределах здоровых тканей. Метод основан на физических и химических процессах в тканях, вызываемых преимущественно тепловым воздействием тока. Температура из активного электрода составляет 80 – 90 С, а в глубине тканей – 40 – 50 С. Наиболее часто используется монополярная электрокоагуляция, при которой, по данным E.Stephan (1912) и В.Н. Прилепской (2000), выявляется три зоны:

- наибольшей коагуляции, с выраженными изменениями в тканях, по глубине поражения 3 – 4 мм;
- деструкции, с сохранением нарушенной тканевой структуры, по глубине поражения 5 – 7 мм;
- реакции, с функциональными изменениями, по глубине поражения 13 – 15 мм.

Таким образом, при данной деструкции общая глубина поражения составляет 21– 26 мм.

В литературе имеется много сообщений о способах, позволяющих ускорить очищение раневого дефекта. Это и обработка струпа ежедневно 5 – 7 % раствором перманганата калия в течение 3 – 5 дней, 3 % перекисью водорода и т.д. С противовоспалительной целью предлагалось обрабатывать струп в течение 3 - 5 дней 25 % раствором магния сульфата. Отторжение струпа на шейке матки ускоряют применением тампонов с мазями (10% метилурациловая, 5% амециновая, левомиколь, синафлан), орошениями шейки матки (пантенол, алазоль, гипозоль), аппликации ферментов (трипсин, коллалазин, ронидаза, террилин) (Василевская Л.Н. с соавт., 1986; Бодяжина В.И., 1990; Козаченко В.П. с соавт., 1994; Рудакова Е.Б., 1996; Прилепская В.Н. с соавт., 1997; Русакевич П.С., 2000; Singer A.et al., 1994).

Но, несмотря на все проводимые мероприятия в очаге, отторжение некротизированных тканей начинается на 8 – 10-е сутки и заканчивается на 16–18-е сутки. В этот период наблюдается обострение воспалительных процессов, хронических инфекций, что объясняет поиски новых лекарственных препаратов, ускоряющих процессы очищения раневой поверхности от некротизированных тканей.

После отторжения струпа образуется чистый раневой дефект, выполненный грануляционной тканью, который должен эпителизироваться. По данным литературы, в отличие от других видов деструкции при ДЭК эпителизация происходит медленно. Полная эпителизация образовавшегося дефекта ткани закан-

чивается к 1- 2-м месяцам. Морфологически процесс полного восстановления структуры шейки матки завершается только к 9 – 12 месяцам (Рудакова Е.Б., 1996; Краснопольский В.И., 1997; Русакевич П.С., 2000; Прилепская В.Н. с соавт., 2000).

Доказано, что после ДЭК эпителизация осуществляется за счет пролиферации многослойного плоского эпителия, а не в результате метаплазии эпителия (Хмельницкий О.К., 1994; Русакевич П.С., 2000).

В литературе имеются ссылки о применении аппликаций на шейку матки биостимуляторов на 7 – 8 часов (линимент алоэ, коланхое, прополис, солкосерил, актовегин и др.) (Малевич К.И. с соавт., 1994).

Предлагалось множество вариантов ведения больных с псевдоэрозиями шейки матки. Наиболее известны: этапное лечение по Манухину И.Б.(1993) или этапная реабилитация после деструкции по Побединскому Н.М. (1993) (Прилепская В.Н. с соавт., 2000; Русакевич П.С., 2000).

Но на сегодняшний момент нет достаточно четких методик ведения периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки. Учитывая все выше изложенное, можно утверждать, что поиски методов и средств, которые ускорили бы репаративные процессы в шейке матки после ДЭК, являются актуальными для современной медицины.

1.3. ПРИМЕНЕНИЕ ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ В МЕДИЦИНЕ

В медицинской практике в настоящее время широкое применение в лечении различных патологических процессов находят препараты протеаз животного, бактериального и растительного происхождения. Лечебный эффект протеаз неразрывно связан с их уникальными биохимическими свойствами, проявляющимися в способности катализировать реакции гидролиза пептидных связей.

Протеолитические ферменты представляют собой обширную группу биологически активных веществ (БАВ), в которую входят ферменты, выделенные как из животных (трипсин, химотрипсин, пепсин) и растительных тканей (па-

паин), так и микроорганизмов (террилитин, протосубтилин). Ввиду доступности сырья наибольшее распространение в медицинской практике получили протеазы, выделенные из поджелудочной железы крупного рогатого скота – трипсин и химотрипсин. Наряду с традиционной областью их применения, с целью заместительной энзимотерапии, они нашли применение в гнойной хирургии, пульмонологии, офтальмологии, отоларингологии, стоматологии в качестве местных протеолитических средств. Ферменты эффективно купируют воспалительные явления, возникающие на фоне гнойно-некротического процесса, очищая раневую поверхность от некротических тканей. При этом ускоряется процесс грануляции, и создаются благоприятные условия для эпителизации. Протеазы действуют как универсальный «биологический скальпель»: лизируя некротизированные ткани, они проявляют строгую избирательность, не повреждая здоровую ткань.

По данным литературы, протеолитические ферменты обладают не только непосредственно протеолитическим эффектом, но и противовоспалительным; прямым или опосредованным, антибактериальным, антикоагуляционным, дегидратационным и противотоксическим действием (Григорян А.В. и др., 1979; Чомахидзе Ш.В., 1980; Стручков В.И., 1984; Вольф М. с соавт., 1986; Поляк М.С. с соавт., 1989; Маринкин И.О., 1996; Пекарев О.Г., 1997).

Ферменты сохраняют свою активность и могут вводиться при использовании различных физических факторов (Чомахидзе Ш.В., 1980; Стручков В.И., 1984; Амирян С.С., 1988), но самым эффективным является непосредственное введение ферментов в очаг поражения (Стручков В.И. с соавт., 1970; Салганник Р.И. с соавт., 1981; Коган А.С. с соавт., 1988).

При использовании нативных протеолитических ферментов могут возникать осложнения общего и местного характера: аллергические реакции, интоксикации, связанные с продуктами некролиза (Данилевский Н.Ф. с соавт., 1983; Коган А.С. с соавт., 1983; Гостищев В.К. с соавт., 1985; Вольф М. с соавт., 1986).

Многолетний опыт использования ферментов свидетельствует, что помимо положительных качеств, их применение имеет ряд существенных недостатков. Нативные ферменты зачастую нестойки в растворах, где активность их резко падает в течение 1 – 2 часов, они инактивируются ингибиторами крови и эндогенными тканевыми протеазами. Они не стойки к тепловым воздействиям, к изменениям рН среды; возможно попадание ферментов в ток крови, что может вызвать повышение общей протеолитической активности и спровоцировать септические состояния. Не малую роль играет и их дороговизна, относительно малая доступность и техническая сложность получения растворимых ферментов. Так, например, из 10 кг поджелудочной железы крупного рогатого скота выход чистого трипсина равен 5 – 6 г (Ханин А.Г. с соавт., 1976).

Все вышеизложенное объясняет поиски ученых в создании нового класса биологически активных препаратов, сохранивших все положительные качества и лишенных всех указанных недостатков - класса иммобилизованных протеолитических ферментов, сохраняющих свою активность в течение 24 – 28 час.

В институте цитологии и генетики СО РАН были получены протеолитические ферменты, иммобилизованные на водорастворимых матрицах. Для иммобилизации ферментов с целью получения препаратов медицинского назначения в основном использовались производные целлюлозы и синтетические органические полимеры.

Ферменты, иммобилизованные на водорастворимых матрицах, не вызывают аллергических реакций, так как они не проникают в кровь, а их повышенная, по сравнению с растворимыми ферментами, стабильность приводит к значительному усилению лечебного эффекта (Макаров К.А. с соавт., 1980; Гончар А.М. с соавт., 1986; Вельш А.А., 1988).

Протеазы избирательно гидролизуют денатурированные белки некротизированных тканей и гнойных масс на раневых поверхностях, не затрагивая нативные белки живых клеток. Гидролиз некротизированных тканей и гноя, который происходит за счет протеаз, очищает раны и убирает среду для размножения бактерий, а способность сорбировать продукты протеолиза за счет поли-

этиленоксида прерывает всасывание токсических продуктов из раны (Гончар А.М. с соавт., 1986).

Протеолитические ферменты усиливают противомикробное действие антибиотиков, а также сами по себе обладают противовоспалительным, антикоагулирующим, муколитическим, дегидратирующим действием (Кузнецова Т.А. с соавт., 1997; Илизарова Н.А., 1999; Попова Е.П., 1999).

Помимо стимуляции репаративных процессов под действием протеаз происходит активация иммунобиологических систем. В последнее десятилетие энзимотерапия новым поколением ферментных препаратов получила широкое применение при местном лечении гнойных ран, абсцессов и ожогов, метроэндометритов (Маринкин И.О., 1995; Пекарев О.Г., 1996; Илизарова Н.А., 1999).

Имеются сообщения об успешном применении протеолитических ферментов, а также их иммобилизованных форм в гинекологии. Способы применения ферментов различны. Для перорального применения используют трипсин и химотрипсин в комплексном лечении ряда острых и хронических гинекологических заболеваний, местное применение ферментов для лечения воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки, для рассасывающей терапии хронических спаечных процессов используется электрофорез с ферментами, что способствует быстрой реабилитации после операций и обострений хронических процессов (Бодяжина В.И., 1994; Прилепская В.Н. с соавт., 2000; Русакевич П.С., 2000).

Лекарственные формы ферментов разнообразны: они применяются как в виде растворов сухих смесей, так и в виде гелей и гидрогелей. Последние формы получили наиболее широкое распространение в медицине. Это объясняется тем, что большинство тканей организма имеет такую же природу. При введении в организм такого препарата образуется своеобразное лекарственное депо, обеспечивающее длительный лечебный эффект (Мохнач В.О., 1994).

Гелевая структура позволяет увеличить время действия лекарственного средства, а иммобилизация их в структуре гелей позволяет максимально сохранить нативность иммобилизованного соединения, защищая его от воздейст-

вия окружающей среды и микроорганизмов (Гончар А.М. с соавт., 1986).

Актуальность разработки применения иммобилизованных препаратов состоит в том, что заболевания и методы лечения, сопровождающиеся деструкцией тканей, продолжают занимать значительное место в практической медицине. Если учесть все случаи деструктивных процессов в организме человека, не относящихся к собственно инфекционным болезням, то значение энзимотерапии в лечении данных заболеваний велико. Рациональная терапия любых заболеваний, сопровождающихся деструкцией тканей, направлена на санацию очагов инфекции, очищение от некротических масс, дезинтоксикацию организма.

1.3. ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СТИМУЛЯТОРОВ РЕГЕНЕРАЦИИ

В настоящее время в литературе встречается много сообщений о разработке препаратов, которые могут регулировать рост и деление клеток. Актуальность данных разработок оправдана, так как частота встречаемости деструктивных процессов в настоящее время возрастает. Учитывая то, что для репаративных процессов необходимы биологические вещества, способные удовлетворить не только потребностям клеток в питательных веществах, но и стимулировать процессы роста, деления и дифференцировки последних, необходимо найти такой субстрат, который отвечал бы этим требованиям (Костина Г.А. с соавт., 1994; Радаева И.Ф. с соавт., 1998).

Депротеинизированные гемодиализаты крови представляют собой обширную группу биологически - активных веществ, которые нашли широкое применение в традиционной медицине, а именно, в хирургии, офтальмологии, стоматологии, для лечения трофических язв, ожогов, где они позволяют стимулировать репаративные процессы и улучшить эффективность лечения (Воробьев И.А., 1992; Русакевич П.С., 2000).

Депротеинизированные сыворотки не вызывают аллергических реакций, так как при местном применении не проникают в кровь. В последние годы появ-

вилось много сообщений российских ученых о полезных свойствах сывороток крови различных видов животных. Проведены исследования содержания белков, жирных кислот, аминокислот и ионов и ростстимулирующей активности сывороток новорожденных телят и плодов коровы. Опытным путем было доказано, что сыворотки крови плодов коровы наиболее богаты свободными аминокислотами и обладают большей ростстимулирующей активностью (Костина Г.А. с соавт., 1996; Радаева И.Ф. с соавт., 1998).

Депротеинизированные сыворотки, представленные солкосерилом и подобными лекарственными веществами, эффективно стимулируют ангиогенез, способствуют реваскуляризации ишемизированных тканей, а также созданию условий, благоприятных для синтеза коллагена и роста свежей грануляционной ткани, ускоряют реэпителизацию и закрытие раны (Кудрявцева А.Н. с соавт., 2000; Халиков А.Д. с соавт., 2000).

Благодаря усилению метаболических процессов в тканях депротеинизированные сыворотки ускоряют регенерацию обратимо поврежденных тканей. В Институте цитологии и генетики СО РАН и НОПБ НПО «Вектор» были получены сыворотки, обладающие данными свойствами, а также имеющие ростостимулирующий эффект за счет присутствия биологически активных стимуляторов роста в последней (Костина Г.А. с соавт., 1994; Радаева И.Ф. с соавт., 1996).

Значение разработки и применения биологически активных стимуляторов репарации состоит в том, что дегенеративно-воспалительные заболевания продолжают занимать значительное место в структуре общей заболеваемости во всем мире, улучшение течения репаративных процессов может помочь решить данную проблему.

1.5. РЕЗЮМЕ

Спектр методов лечения псевдоэрозии шейки матки в настоящее время в гинекологии чрезвычайно широк, но далеко не всегда врачу удается добиться быстрого и полного выздоровления больной. Радикальные методы лечения

псевдоэрозии шейки матки, а именно, ДЭК в связи с высокой эффективностью, доступностью и относительной дешевизной наиболее часто применяются в поликлинической системе. В первых же публикациях, наряду с высокой эффективностью диатермокоагуляции отмечалось большое число осложнений. На сегодняшний день проведено большое число исследований по изучению осложнений, как в ранние, так и отдаленные сроки лечения. Использование диатермоэлектрокоагуляции, как правило, приводит к обострению хронических воспалительных процессов придатков матки, длительному периоду заживления, стенозам цервикального канала шейки матки, телеангиоэктазиям, образованию ретенционных кист, а в ряде случаев рецидивированию псевдоэрозии. То есть достигается только визуальный эффект от лечения, а не полное выздоровление.

При наличии длительного реабилитационного периода всегда возникает вопрос о необходимости устранения или уменьшения побочных эффектов, сокращения сроков заживления и осложнений. Поэтому обоснован поиск новых лекарственных средств, способных ускорять репаративные процессы в тканях шейки матки после ДЭК. Достичь этого можно, применяя препараты, которые способствуют очищению раневого дефекта, а также стимулируют процессы эпителизации. К таким препаратам относятся протеолитические энзимы естественного происхождения, обладающие протеолитическим действием на некротизированные ткани коагуляционного струпа и противовоспалительным эффектом, позволяющие увеличить эффективность лечения и сократить сроки реабилитации после ДЭК псевдоэрозии шейки матки, а также одновременно снизить частоту побочных эффектов.

Действие энзимов многообразно, по существу жизнедеятельность всех биологических систем, к которым можно отнести и человека, зависит от энзимов. Применительно к протеазам это означает их участие в обмене веществ, иммунном ответе на любые воздействия на организм, их роль в ограничении реакций местного ответа на любые деструктивные процессы в организме, а также в очищении организма от этих деструктивных тканей.

Эффективным способом воздействия на коагуляционный струп (некро-

тизированные ткани) является энзимотерапия. Показано, что энзимы контролируют течение отторжения коагуляционного струпа после ДЭК псевдоэрозии шейки матки, ускоряя очищение раневого дефекта от деструктивных тканей и облегчая механизмы репарации. Сокращение сроков очищения раневого дефекта связано с пролонгированным протеолитическим действием на денатурированные белки некротизированных тканей, а также сорбированием продуктов протеолиза и, очевидно, противоотечным, анальгетическим действием, положительным влиянием на микроциркуляцию. Восстановление микроциркуляции облегчает обратное поступление интерстициальной жидкости в сосудистую систему. Все это совместно с восстановлением кровообращения в очаге объясняет положительный эффект местной энзимотерапии.

После отхождения коагуляционного струпа возникает так называемый чистый раневой дефект. Эпителизация которого, по данным литературы, идет не за счет метаплазии, а за счет деления резервных клеток многослойного сквамозного (плоского) эпителия. В связи с тем, что полная эпителизация этого раневого дефекта - процесс длительный, во время которого и возникают обострения воспалительных процессов, препятствующие правильному течению последнего, возникает вопрос о необходимости сокращения сроков заживления и таким образом снижения частоты побочных эффектов и осложнений. Достичь этого можно местным применением средств естественного происхождения, относящимся к биологически активным стимуляторам регенерации, которые позволяют сократить период эпителизации и улучшить качество лечения псевдоэрозии шейки матки. В любом живом организме постоянно идут процессы регенерации тканей, которые регулируются полипептидами эндогенных систем. Наиболее активно рост и деление клеток идут в эмбриональных тканях, по этому использование полипептидов эмбриональной сыворотки для стимуляции регенерации эпителия раневого дефекта является наиболее эффективным. Показано, что биологически активные стимуляторы регенерации контролируют течение периода эпителизации, ускоряя его. Ускорение заживления, очевидно,

связано со стимуляцией роста и деления дифференцированных клеток за счет воздействия полипептидов эмбриональной сыворотки.

Однако, в литературе, в основном, приводятся среднестатистические данные, которые не позволяют использовать их для индивидуальной оценки прогноза течения и завершенности патологического процесса, целенаправленного действия на то или иное звено. При анализе данных литературы, отмечено отсутствие серьезных исследований, касающихся изучения репаративных процессов в шейке матки под влиянием различных терапевтических средств после ДЭК псевдоэрозии шейки матки.

Данные по ведению периода реабилитации после ДЭК псевдоэрозии шейки матки многообразны, но не позволяют выработать единой концепции по ведению послеоперационного периода.

Таким образом, в литературе нет четких данных о тактике ведения периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки у женщин фертильного возраста, позволяющих существенно повысить эффективность лечения, сократить сроки лечения и частоту осложнений. Поэтому важным является разработка методики ведения периода реабилитации после ДЭК псевдоэрозии шейки матки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ БОЛЬНЫХ

Под нашим наблюдением и лечением находилось 110 женщин в возрасте от 22-х до 38-и лет с клинически диагностированной псевдоэрозией шейки матки.

Всем больным была проведена радикальная терапия, а именно, ДЭК псевдоэрозии шейки матки.

В зависимости от способа ведения периода после ДЭК все больные были разделены на 2-е группы:

1-я группа (основная группа) – 45 больных, которым после ДЭК псевдоэрозии шейки матки местно применялась комплексная терапия, включающая имозимазу, фетосерм.

2-я группа (группа сравнения) – 65 больных, которым проводилось традиционное ведение периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки, а именно, применяли местно 3 % раствор перманганата калия.

Таблица 1.

Характеристика клинических групп по возрасту.

ВОЗРАСТ	ГРУППЫ			
	ОСНОВНАЯ ГРУППА		ГРУППА СРАВНЕНИЯ	
	N=45	%	N=65	%
22 - 27 лет	15	33,3	20	30,8
28 - 33 года	20	44,4	30	46,2
34 – 38 лет	10	22,3	15	23,0
Средний возраст	29,53± 3,69		29,98 ±3,77	

Социальный статус больных представлен: домохозяйки 43 (39,1%), студентки 38 (34,5%), рабочие 18 (16,4%), инженерно-технический персонал (служащие) 11 (10,0%). Распределение больных по группам представлено в таблице 2.

Таблица 2.

Характеристика больных по социальному статусу.

СОЦИАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ	ГРУППЫ			
	ОСНОВНАЯ ГРУППА		ГРУППА СРАВНЕНИЯ	
	N=45	%	N=65	%
ДОМОХОЗЯЙКИ	18	40,0	25	38,5
СТУДЕНТКИ	16	35,5	22	33,8
РАБОЧИЕ	7	15,5	11	16,9
СЛУЖАЩИЕ	4	9,0	7	10,8

Группы формировались идентично по возрасту и социальному статусу, а также по характеру и длительности заболевания.

При осмотре особое внимание уделялось акушерско-гинекологическому анамнезу. Женщины, не имеющие родов в анамнезе, из исследования исключались.

Выявлена явная зависимость между степенью поражения и длительностью течения заболевания. По степени поражения больные распределялись в три группы: 1-я группа - эктопия до 2-х см²; 2-я группа - эктопия от 2-х до 4-х см²; 3-я группа - эктопия более 4-х см². Распределение по группам представлено в таблице 3.

Таблица 3.

Характеристика больных по степени поражения.

СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ	ГРУППЫ			
	ОСНОВНАЯ ГРУППА		ГРУППА СРАВНЕНИЯ	
	N=45	%	N=65	%
ДО 2-х СМ ²	15	33,3	21	32,3
ОТ 2-х ДО 4-х СМ ²	22	48,9	32	49,2
БОЛЕЕ 4-х СМ ²	8	17,8	12	18,5

В обследованных группах больных длительность заболевания наблюдалась от 6-ти месяцев до 5-ти лет и более. От 6-ти месяцев до 2-х лет псевдоэро-

зия шейки матки наблюдалась у 34-х больных, что составило 30,9%; от 2-х до 5-ти лет - у 46-ти больных (41,8%); более 5-ти лет – у 30-ти больных (27,3%). Распределение больных по группам в зависимости от длительности заболевания представлено в таблице 4.

Таблица 4.

Характеристика клинических групп по длительности течения псевдоэрозии шейки матки.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ	ГРУППЫ			
	ОСНОВНАЯ ГРУППА		ГРУППА СРАВНЕНИЯ	
	N=45	%	N=65	%
ОТ 6 МЕС. ДО 2-х ЛЕТ	14	31,1	20	30,8
ОТ 2-х ДО 5-ти ЛЕТ	19	42,2	27	41,5
БОЛЕЕ 5-ти ЛЕТ	12	26,7	18	27,7

Всем больным проводилось клинико-лабораторное, клиническое, бактериологическое, бактериоскопическое, цитологическое, кольпоскопическое, гистологическое исследования. Кроме того, для оценки течения периода заживления проводилась кольпоскопия, бактериоскопическое и цитологическое исследование мазков цервикального канала, измерение площади раневого дефекта, расчет процента сокращения и суточной скорости сокращения площади раневой поверхности.

Гинекологический осмотр шейки матки в зеркалах и кольпоскопия проводились во время диагностики заболевания и на фоне лечения для оценки клинических проявлений отторжения струпа и скорости заживления раневого дефекта. Все больные находились под наблюдением в течение 12 месяцев.

Во время лечения всем женщинам проводилось общеклиническое обследование, в которое входили общий анализ крови, биохимическое исследование крови, обследование крови на сифилис и СПИД.

Биохимическое исследование крови проводилось в биохимической лаборатории 25 МП и включало определение билирубина и печёночных проб (суле-

мовая и тимоловая). Известно, что при нарушении функции печени страдает гормональный обмен, в том числе и обмен эстроген - прогестероновых и стероидных гормонов. В ходе обследования изменения биохимических показателей выявлено у 15-ти женщин (8 больных основной группы (17,8 %) и 7-больных группы сравнения (10,4%)), в анамнезе которых зарегистрированы или описторхоз, или лямблиоз. Данные исследования проводились по общепринятым методикам.

При исследовании периферической крови была выявлена анемия у 16-ти больных (7 больных основной группы (15,6%) и 9 больным группы сравнения (13,8%)), эозинофилия у 12-ти больных (11,2%) 5 больных основной группы и 7 больных группы сравнения.

У всех женщин определяли характер микрофлоры, и цитологический состав отделяемого из цервикального канала, влагалища. Для бактериоскопии материал брали из уретры, бокового свода влагалища, цервикального канала желобоватым зондом, бактериоскопию проводили по общепринятой методике при окраске мазков по Грамму. Для цитологии мазков материал брали с раневой поверхности шейки матки после ДЭК псевдоэрозии шейки матки. Цитоскопию проводили по общепринятой методике при окраске мазков по Романовскому - Гимзе.

Для бактериологического исследования всем женщинам проведен бак.посев из цервикального канала. Идентификацию выделенных культур проводили по общепринятым методикам на базе Б/Л № 13. При этом определяли чувствительность выделенной микрофлоры к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием стандартных дисков.

Для выявления хламидий, трихомонад и уреаплазм использовался метод иммуноферментного анализа. Гистологическое исследование биоптатов проводилось на базе областного онкодиспансера.

2.2. ПРИМЕНЕНИЕ ИММОБИЛИЗИРОВАННОГО ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОГО ФЕРМЕНТА "ИМОЗИМАЗА" В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПСЕВДОЭРОЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

"Имозимаза" – это новый иммобилизованный протеолитический препарат, созданный в институте Цитологии и Генетики СО РАН (г. Новосибирск) методом радиационно-химической "сшивки" комплекса щелочных и бактериальных протеаз с растворимым носителем – полиэтиленоксидом (Троицкий А.В. с соавт., 1987). Растворимая форма принципиально отличает препарат от своих предшественников - профезима и трипцеллима, представляющих собой суспензию, что создаёт условия для более широкого его применения в медицинской практике. В отличие от традиционно применяемых для очищения ран препаратов (трипсин, химотрипсин, папаин), обладающих кратковременным некролитическим действием в ране, иммобилизованные протеазы имозимазы способны обеспечить пролонгированный протеолиз на протяжении многих часов или суток (Гончар А.М. с соавт., 1986).

Лечение имозимазой ускоряет сроки заживления ран в 1,5-2 раза, по сравнению с традиционным, не вызывает аллергии, побочных эффектов и осложнений, стимулирует рост грануляционной ткани, способствует созданию благоприятных условий для эпителизации (Гончар А.М. с соавт., 1986; Кузнецова Т.А. с соавт., 1996).

Высокая эффективность действия имозимазы подтверждена многочисленными клиническими исследованиями при лечении гнойных ран мягких тканей, трофических язв, неспецифических заболеваний легких, химических ожогов роговицы, гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области, неспецифических метрэндометритов (Амиросланов Ю.А., 1986; Сысолятин П.Г. с соавт., 1986; Петрягин О.А. с соавт., 1987; Вельш А.А., 1988; Васько Г.Ф., 1989; Толмачев В.Е., 1994; Маринкин И.О., 1995; Пекарев О.Г., 1997; Попова Е.П., 1999).

"Имозимаза" – это комплекс бактериальных протеаз *Bac.subtillis*, иммобилизованных на полиэтиленоксиде. Препарат представляет собой прозрачную светлую жидкость, слегка желтоватого оттенка, без вкуса и запаха. Имозимаза смешивается с водой во всех соотношениях, практически нерастворима в эфире, хлороформе, бензоле. Фермент инактивируется под действием минеральных кислот, щелочей, высоких доз рентгеновских и ультрафиолетовых лучей, при высушивании на воздухе при комнатной температуре. Препарат обладает уникальными биохимическими свойствами. Например, "Имозимаза" в отличие от трипсина и неиммобилизованных бактериальных протеаз проявляет активность в очень широком диапазоне pH от 6,0 до 11,0, устойчива в присутствии субстрата до 80° С, в отсутствие субстрата не снижает активность в течении нескольких десятков часов. "Имозимаза" при нанесении на кожу не подвергается всасыванию. Резорбция препарата с поверхности раны составляет не более 0,01%. Исследование фармакокинетики имозимазы при парентеральном введении показало, что максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1,5 часа после внутрибрюшинного введения. Имозимаза не обладает кумулятивным действием и выводится, в основном, почками в течение 5-6 часов после достижения максимальной концентрации в крови. Как при местном применении препарата, так и при экспериментальном введении парентерально, биохимические и морфологические показатели крови и внутренних органов остаются в пределах нормы. Безвредность препарата также подтверждена при цитологических исследованиях на культуре человеческих фибробластов. Имозимаза не обладает аллергогенными свойствами, не подвергается действию эндогенных ингибиторов протеаз, стимулирует грануляцию и эпителизацию, обладает непрямым бактериостатическим действием, так как лизирует некротизированные ткани, которые являются питательной средой для патогенных микроорганизмов. "Имозимаза" разрешена Фармакологическим комитетом МЗ РФ в хирургии (протокол № 15 от 15 ноября 1989 г.) и стоматологии (протокол № 9 от 21 мая 1992 г.) в качестве протеолитического средства при лечении гнойно-некротических процессов различной этиологии и локализации.

Существует и гелевая форма имозимазы, она представляет собой гидрофильный гель полиэтиленоксида, содержащий иммобилизованные на нём *Vas. Subtillis*. Основное отличие данной формы заключается в дополнительном носителе ферментов – геле полиэтиленоксида, который является не только матрицей для депонирования иммобилизованных протеаз, но одновременно выполняет функции стабилизатора протеаз и композиционного материала для придания препарату более удобной в применении мазеподобной формы. В работе использовали стерильный раствор имозимазы, выпускаемый во флаконах вместимостью 10 мл с активностью 50-100 МЕ/мл. Препарат может храниться при температуре 4-8⁰ С в течение 1-го года.

В клинике препарат наносился на коагуляционный струп сразу после ДЭК псевдоэрозии шейки матки в объёме 3-5 мл в зависимости от степени поражения. После введения препарата больная соблюдала постельный режим в течение 30-ти минут. Повторная обработка коагуляционного струпа ферментом проводилась один раз в сутки до отхождения струпа (1-3 обработки).

2.3. ПРИМЕНЕНИЕ ФЕТОСЕРМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПСЕВДОЭРОЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

В работе использовался новый препарат "Фетосерм", созданный в Институте Цитологии и Генетики СО РАН (г. Новосибирск) и НОПБ НПО "Вектор" (пос. Кольцово, Новосибирская область). Препарат принципиально отличается от аналогичных препаратов (солкосерил и др.) тем, что он создан из сыворотки плодов коровы, которая в своем составе имеет не только уникальный состав аминокислот, но и биологически активные вещества, полученные от матери, стимулирующие рост и дифференцировку клеток (Костина Г.А. с соавт., 1994; Радаева И.Ф. с соавт., 1998).

В отличие от традиционно применяемых препаратов (солкосерил и др.), которые улучшают метаболические процессы в клетках, а именно, повышают потребление кислорода клетками, улучшают транспорт глюкозы, стимулируют

синтез АТФ и, тем самым, ускоряют регенерацию обратимо поврежденных клеток и тканей, депротеинизированные сыворотки плодов содержат биологически активные вещества, непосредственно влияющие на регенеративные процессы (Радаева И.Ф. с соавт., 1996; Костина Г.А. с соавт., 1996).

Все выше изложенное позволяет предположить эффективность применения данного препарата в лечении раневых поверхностей, а именно, очищенного раневого дефекта после ДЭК псевдоэрозии шейки матки.

"Фетосерм"- это раствор депротеинизированной эмбриональной сыворотки телят. Препарат представляет собой прозрачную жидкость, слегка желтоватого оттенка, без запаха и вкуса. Препарат обладает уникальными биохимическими свойствами. Например, доказано что концентрация биологически активных веществ, обладающих ростостимулирующими свойствами, превышает 1:200. Фетосерм проявляет активность в диапазоне рН от 5,5 до 8,0. Резорбция препарата с поверхности раны составляет не более 0,01%. Безвредность, отсутствие мутагенных, токсических, алергизирующих свойств препарата подтверждена при цитологических исследованиях на культуре человеческих клеток.

В работе использовали раствор "Фетосерма", выпускаемый во флаконах вместимостью 10 мл. Препарат может храниться при температуре 4-8⁰ С до 1-го года (Препарат прошел клиническую апробацию в хирургии выписки из протокола № 12 от 15.11.2001г, Гиг. сертификат № Н-7-8-2975-199 от 26.05.97).

В клинике препарат наносился на чистый раневой дефект на шейке матки в объеме 1 мл на 1 см², один раз в сутки, от 1 до 5-х дней в зависимости от клинических проявлений и характера течения репаративного процесса. После нанесения препарата больная находилась на гинекологическом кресле 15 минут.

2.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С

ПСЕВДОЭРОЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

2.4.1. Общее гинекологическое и лабораторное обследование женщин

Диагноз псевдоэрозии шейки матки ставился по общепринятым методам: анамнез, осмотр в зеркалах, простая и расширенная кольпоскопия, цитологическое обследование, гистологическое исследование биоптатов шейки матки, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого влагалища, шейки, уретры, общий и биохимический анализ крови.

Из анамнеза установлено, что бели были отмечены в 1-й группе у 31-й больной (68,9%), во 2-й группе у 44-х больных (67,9%).

Нами проанализированы факторы, которые способствовали развитию псевдоэрозии шейки матки. Данные по группам представлены в таблице 5.

У больных с псевдоэрозиями шейки матки было выявлено: длительное течение заболевания, отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, акушерский травматизм, многочисленные аборты, высокая степень инфицированности половых органов, сочетание с хроническими воспалительными заболеваниями придатков.

На момент обследования и лечения общее состояние всех женщин было удовлетворительным. Температура тела от 36,1⁰ до 36,7⁰ С.

Осмотр в зеркалах показал, что у всех обследованных женщин была выявлена эктопия призматического эпителия на разных стадиях заживления.

При бимануальном обследовании не обнаружено грубой патологии половых органов, объёмных образований и заболеваний, при которых противопоказана ДЭК псевдоэрозии шейки матки.

При проведении простой кольпоскопии отмечались следующие изменения: участок ярко-розового цвета с зернистой поверхностью у 28 больных (25,1%), участок ярко-розового цвета со складчатой поверхностью у 15 больных (14,4%), розовый участок псевдоэрозии с бархатистой поверхностью у 33 (30,4%), розовый участок псевдоэрозии с сосочковым рельефом у 34 (30,1%).

Данные гинекологического анамнеза у больных с псевдоэрозией шейки матки.

ФАКТОРЫ РИСКА	ГРУППЫ			
	ОСНОВНАЯ ГРУППА		ГРУППА СРАВНЕНИЯ	
	N=45	%	N=65	%
1. Наступление менархе:				
До 15-ти лет	33	73,4	54	83,1
Позднее 15-ти лет.	12	26,6	11	16,9
2. Нарушение менструального цикла.	3	6,6	4	6,1
3. Число беременностей:				
До 4-х	23	51,2	31	47,7
Более 4-х	22	48,8	34	52,3
4. Число родов:				
До 2-х	34	75,6	46	70,8
Более 2-х	11	24,4	19	29,2
5. Наличие эктопии до первой беременности	28	62,2	45	69,2
6. Наличие в анамнезе неспецифической инфекции.	31	68,9	37	56,9
7. Начало половой жизни:				
До 17-ти лет	19	42,2	25	38,5
Позднее 17-ти лет	26	57,8	40	61,5
8. Использование оральных контрацептивов.	23	51,1	29	44,6
9. Перенесенные хронические процессы.	15	33,3	21	32,3
10. Изменения биохимических показателей крови.	4	8,8	5	7,7
11. количество м. абортот:				
До 3-х	22	48,9	24	36,9
Более 3-х	16	35,5	31	47,7

При проведении расширенной кольпоскопии были выявлены следующие изменения: реакция на уксусную пробу у 45 больных (40,9%) весь участок эктопии бледнеет равномерно, у 65 больных (59,1%) на фоне эктопии обнаруживаются белые и бело-розовые пятна по центру или по периферии в зависимости от формы этих очагов метаплазии выделено в виде полосок у 15 больных (13,5%), в виде островков у 50 больных (45,6%).

Реакция на пробу Шиллера у 44 больных (40,0%) весь участок эктопии полностью йоднегативен, то есть не содержит клеток, способных накапливать гликоген, при этом эктопия имеет четкие границы, а у 66 больных (60,0%) обнаружено слабое и неравномерное окрашивание, так называемый «мраморный рисунок» в виду того, что метаплазированный эпителий неравномерно накапливает гликоген; реакция на пробу с метиленовым синим во всех случаях была одинаковой – эктопия не окрашивалась. Данные кольпоскопического исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Данные кольпоскопии в группах до лечения.

ЭЛЕМЕНТЫ	ГРУППЫ			
	ОСНОВНАЯ ГРУППА		ГРУППА СРАВНЕНИЯ	
	N=45	%	N=65	%
1. мозаика.	19	42,2	26	49,0
2. открытые устья желез.	31	68,9	43	66,2
3. закрытые протоки желез.	18	40,0	25	38,5
4. зона трансформации.	40	88,9	59	90,8

По результатам проведенной кольпоскопии были даны следующие заключения: эктопия без признаков эпителизации у 37 больных (33,6%), эктопия в стадии неполной эпителизации у 73 больных (66,4%).

Данные кольпоскопии по группам представлены в таблице 7. При бактериоскопии мазков на момент лечения патологической микрофлоры и лейкоцитоза не выявлено. Но в анамнезе больных отмечается повышение количества лейкоцитов, кокковая или смешанная флора. Наиболее часто встречалась Urea-

plasma urealiticum у 24 больных (19,1%), Chlamydia trachomatis как моноинфекция у 9 (8,2%), Chlamydia trachomatis в сочетании с другими инфекциями у 19 (17,3%).

Таблица 7.

Данные кольпоскопии до лечения по группам.

КОЛЬПОСКОПИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ	ГРУППЫ			
	ОСНОВНАЯ ГРУППА		ГРУППА СРАВНЕНИЯ	
	N=45	%	N=65	%
1.Эктопия без признаков эпителизации.	17	37,8	20	30,8
2.Эктопия в стадии непол- ной эпителизации.	28	62,2	45	69,2

На втором месте по частоте встречаемости стоят другие инфекционные агенты, не включающие хламидии и уреоплазму, выявлены у 36 (32,7%). Вирусная инфекция (ВПГ) выявлена у 10 (9,1%). Распределение по группам представлено в таблице 8.

Специфическая инфекция при обследовании женщин после комплексной провокации не выявлена.

Всем женщинам по результатам обследования была проведена этиотропная терапия с последующим контролем излеченности. Бактериологическое обследование проводилось перед лечением всем женщинам: у 90 больных (81,81%) выявлен рост непатогенной микрофлоры, а у 20 больных (18,19%) роста микрофлоры не выявлено.

Таблица 8.

Микрофлора отделяемого цервикального канала (в анамнезе).

ВИД ВОЗБУДИТЕЛЯ	ГРУППЫ			
	ОСНОВНАЯ ГРУППА		ГРУППА СРАВНЕНИЯ	
	N=45	%	N=65	%
1. Ureaplasma urealiticum.	8	17,8	16	24,6
2. Chlamydia trachomatis.	10	26,6	18	27,7
3.Tr. vaginalis.	3	6,7	6	9,2
4. Candida.	11	24,4	15	23,1
5.Gardnerela.	9	20,0	14	21,5
6.B.mobilungus.	12	26,7	19	29,2
7.Mycoplasma.	5	11,1	8	12,3
8.ВПГ	4	8,9	6	9,2
9.CMV	5	11,1	7	10,7

2.4.2. Гистологические методы исследования биоптатов шейки матки

Всем женщинам проведена прицельная биопсия шейки матки в первую фазу менструального цикла. У всех обследуемых кольпоскопический диагноз был подтвержден гистологически. Гистологические исследования биоптатов шейки матки проводились на базе Областного онкодиспансера.

Материалом для исследования служили ткани шейки матки. В связи с тем, что эпителий шейки матки подвержен изменениям под действием циклически меняющегося гормонального фона, забор материала проводили сразу после окончания менструации в асептических условиях. Место взятия материала определялось при расширенной кольпоскопии. Для взятия материала использова-

ли скальпель. Материал сразу же помещался в 10% формалин и отправлялся в лабораторию.

Всё многообразие псевдоэрозий принято делить гистологически на шесть форм (Хмельницкий О.К., 1994):

1. Поверхностная псевдоэрозия. Она покрыта ровным слоем цервикального железистого (призматического) эпителия, который выстилает и цервикальные железы. Формирование железистых структур и погружной рост отсутствуют.

2. Железистая псевдоэрозия. Она же фолликулярная псевдоэрозия – это разрастания железистого (призматического) эпителия, который замещает предсуществовавший МСЭ. Весьма «пышные» железы ветвятся, образуют складки, вытягиваются, дают боковые выросты.

3. Папиллярная псевдоэрозия. При ней на первый план выступают сосочковые выросты, покрытые железистым эпителием, и «железистые разрастания», залегающие компактно.

4. Кистозная псевдоэрозия. Это та же фолликулярная псевдоэрозия, но с резким расширением железистых образований, которые растянуты и переполнены слизью.

5. Заживающая псевдоэрозия. Она характеризуется в разной степени выраженным среди цервикального эпителия МСЭ, который замещает его. Причем, по данным литературы, эпидермизация идет чаще за счет метаплазии резервных клеток эндоцервикального эпителия в МСЭ (многослойный плоский сквамозный эпителий). На сегодняшний день большее число сторонников нашла теория непрямой метаплазии (Кондриков Н.И.с соавт., 1993). Как предопухольные процессы расцениваются железистые и папиллярные псевдоэрозии, особенно в стадии эпидермизации.

6. Смешанные формы. Они характеризуются наличием элементов разных форм псевдоэрозии, чаще это железисто-папиллярная псевдоэрозия.

Результаты исследования по группам представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Результаты гистологического исследования биоптатов шейки матки.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ	ГРУППЫ			
	ОСНОВНАЯ ГРУППА		ГРУППА СРАВНЕНИЯ	
	N=45	%	N=65	%
1. Железистая псевдоэрозия без эпидермизации.	5	11,1	7	10,8
2. Железисто-папиллярная псевдоэрозия без эпидермизации.	7	15,6	7	10,8
3. Папиллярная псевдоэрозия без эпидермизации.	6	13,3	13	20,0
4. Железисто-папиллярная псевдоэрозия с эпидермизацией по 1-2 типу.	10	22,2	14	21,5
5. Папиллярная псевдоэрозия с эпидермизацией по 1-2 типу.	9	20,0	11	16,9
6. Железистая псевдоэрозия с эпидермизацией по 1-2 типу.	8	17,8	13	20,0

2.5. СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.5.1. Цитологические методы исследования

ДЭК псевдоэрозии шейки матки – это метод лечения, связанный с воздействием на шейку матки электротермического фактора. Как и любой другой физический фактор воздействия, он вызывает ответные защитно-приспособительные местные реакции организма, основной из которых является воспаление. Так как преобладает повреждающий компонент, то воспаление в очаге можно назвать альтеративным.

При любой местной воспалительной реакции происходят определенные изменения сосудистого русла и клеточного состава в динамике выздоровления (Boon M.E. et. al., 1991). Таким образом, для определения эффективности проводимой терапии и констатирования излечения мы применили в своей работе

простой и широко распространенный метод оценки мазков - отпечатков раневой поверхности с окраской клеточных элементов гематоксилин-эозином, который, по мнению В.Г. Чикина с соавторами (1989), может адекватно оценивать динамику течения воспалительного процесса. Исследование цитограмм, окрашенных по методу Романовского – Гимзе, проводилось на микроскопе МБЛ-16 с количественным и качественным анализом сегментоядерных нейтрофилов, клеток плоского эпителия и моноцитов при увеличении в 280 и 570 раз. Для цитологического исследования материал забирали из цервикального канала и с раневого дефекта после ДЭК псевдоэрозии шейки матки желобоватым зондом и наносили на предметное стекло. Мазок высушивали, фиксировали в метиловом спирте 1-2 минуты и окрашивали по методу Романовского-Гимзе. В мазке подсчитывали количество нейтрофилов, макрофагов, эпителиальных клеток. Подсчет производили на 100 клеток.

У женщин основной группы и группы сравнения цитологически мазки до лечения достоверно не различались. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Результаты цитологии мазков цервикального канала до лечения (%).

ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППЫ	
	ОСНОВНАЯ ГРУППА	ГРУППА СРАВНЕНИЯ
	N=45 (%)	N=65 (%)
1. Сегментно-ядерные нейтрофилы.	15,16+ 1,49	16,12 + 1,11
2.Макрофаги.	0,73+1,77	0,72 + 1,06
3.Клетки плоского эпителия.	76,28+2,68	78,15 + 0,26
4.Слизь.	+	+
5.Детрит.	-	-

Интерпретация результатов исследований основывалась на цитологической классификации раневого процесса, предложенной М.Ф. Камаевым в 1970 году. Цитологическая диагностика важна на любом этапе заживления раны. С её

помощью можно судить о характере морфологических изменений, четко определять фазы течения раневого процесса, уточнить показания и противопоказания к использованию определённых лечебных мероприятий. Метод физиологичен и технически прост. В общем, при оценке цитограммы различают пять её типов, соответствующих двум фазам раневого процесса:

1. Фаза воспаления.

1. 1. Некротический тип характеризуется полной клеточной ареактивностью - препарат состоит из детрита и остатков разрушенных нейтрофилов, микрофлора находится внеклеточно.

1. 2. Дегенеративно-воспалительный тип отражает слабые признаки воспалительной реакции, в препарате содержится большое число нейтрофилов в состоянии дегенерации и деструкции. Появляются признаки фагоцитарной активности более сохранных нейтрофилов.

1. 3. Воспалительный тип свидетельствует о нормальном течении воспаления. Нейтрофилы средней степени сохранности составляют 85 –90 %, а 5-10 % приходится на долю лимфоцитов и моноцитов, отдельных макрофагов и полибластов, явления завершённого фагоцитоза.

2. Фаза регенерации.

2.1. Регенераторно-воспалительный тип знаменует благоприятное течение процесса. Количество нейтрофилов уменьшается до 60-70 % , сохранность их увеличивается. 20-35% клеток составляют тканевые недифференцированные полибласты, фибробласты, лимфоциты, а также макрофаги, увеличение числа которых до 5-10% присуще процессу очищения раны.

2.2. Регенераторный тип, при котором содержание нейтрофилов составляет 40-50 %. Резко преобладают молодые клетки грануляционной ткани макрофаги, фибробласты, полибласты, эпителиальные клетки, идет процесс краевой эпителизации.

По характеру изменений после ДЭК псевдоэрозии шейки матки отторжению коагуляционного струпа соответствуют дегенеративно-некротический и дегенеративно-воспалительный типы цитограмм, а эпителизации раневого де-

фекта - регенераторно-воспалительный и регенераторный тип цитограммы.

2.5.2. Кольпоскопические методы исследования

Для определения эффективности проводимой терапии, и для констатирования течения репаративного процесса также мы применили доступный и широко распространённый метод простой кольпоскопии шейки матки, который, по мнению Л.Н. Василевской с соавторами (1986), может адекватно оценивать динамику течения псевдоэрозии. Данная патология не является застывшим процессом, а наоборот это динамический процесс, при котором псевдоэрозия может переходить с одной стадии в другую. Исследование проводилось на кольпоскопе КС- 598. С качественным и количественным анализом кольпоскопических элементов (зоны трансформации, открытые протоки желез, закрытые протоки желез, поля призматического эпителия), течением отторжения струпа и эпителизации раневого дефекта при увеличении в 7 и 15 x раз. У всех женщин кольпоскопическое исследование шейки матки проводилось в динамике лечения. Интерпретация результатов кольпоскопии шейки матки основывалась на классификации, предложенной Л.Н. Василевской (1986). Согласно этой классификации выделяется 4 стадии течения псевдоэрозии шейки матки:

1.Эктопия без признаков эпителизации. На шейке матки имеется поле цилиндрического эпителия с четкой границей между МСЭ и ПЭ ровной или неровной, может быть складчатость эктопированной поверхности.

2.Эктопия в начальной стадии эпителизации. На шейке матки имеется поле цилиндрического эпителия, но граница между МСЭ и ПЭ чаще бывает неровной и имеется ободок или языки, покрытые плоским эпителием в разной степени выраженности.

3. Эктопия в незавершённой стадии эпителизации. На шейке матки имеется зона трансформации, открытые и закрытые железы, поля цилиндрического эпителия и др. элементы.

4. Эктопия в завершённой стадии эпителизации. Здесь встречаются 2 варианта: а) здоровая шейка матки Sanus; б) на шейке матки имеются кистозно-расширенные железы, покрытые плоским эпителием, с различно выраженным сосудистым рисунком.

Проведение кольпоскопии на фоне лечения позволило проследить все стадии заживления раневого дефекта и объективно показать различия в динамике репаративных процессов в основной группе и группе сравнения. Данные кольпоскопии на фоне лечения представлены в таблице 11.

В практической деятельности и в настоящей работе мы придерживались классификации, предложенной М.И. Кузиным (1977), согласно которой различают следующие стадии течения раневого процесса:

1. Фаза воспаления, делящаяся на период сосудистых изменений и период очищения раны от некротических (погибших) тканей.
2. Фаза регенерации, образования и созревания грануляционной ткани.
3. Фаза реорганизации рубца и эпителизации.

Таблица 11.

Результаты кольпоскопии на 10-е сутки после ДЭК.

СТАДИИ	ГРУППЫ			
	ОСНОВНАЯ ГРУППА		ГРУППА СРАВНЕНИЯ	
	N=45	%	N=65	%
1. Эктопия без признаков эпителизации.	1	2,2	46	70,8
2. Эктопия в начальной стадии эпителизации.	16	35,6	17	26,2
3. Эктопия в незавершённой стадии эпителизации.	28	62,2	2	3,0

В данной классификации основным моментом является разделение 1-й фазы заживления на два периода, а именно, первый период отражает сумму последовательных сосудистых реакций, характеризующих механизм воспаления, второй период очень важен с клинической точки зрения, так как определяет нормальное течение регенерации и всего заживления.

После отторжения коагуляционного струпа очищенный раневой дефект визуально при кольпоскопии соответствует истинной эрозии, после чего раневой дефект переходит в фазу регенерации, при которой он соответствует уже эктопии в начальной стадии эпителизации. По данным литературы (Кондриков Н.И. с соавт., 1993; Voon M.E. et al., 1991), в обычных условиях, без лечения заживление псевдоэрозии идет по стадиям за счет непрямой метаплазии, при которой развитие МСЭ происходит из резервных клеток. Этот процесс протекает длительно и плохо поддается регуляции, поэтому чаще всего он заканчивается образованием незрелого метаплазированного эпителия. После ДЭК эпителизация идет не за счет метаплазии, а за счет пролиферации МСЭ, которая начинается с краев раневого дефекта и, таким образом, констатировать эффект заживления можно измеряя величину раневого дефекта в динамике (Прилепская В.Н. с соавт., 2000; Русакевич П.С., 2000). В литературе предложены различные способы измерения раневой поверхности Л.Н. Попова, А.Б. Шнейдер, учитывая особенности гинекологии, данные методы оказались не приемлемыми. В нашей работе мы измеряли два наибольших диаметра раневой поверхности с помощью стерильного циркуля и линейки и вычисляли площадь по формуле $S = \Pi r^2$ (ср), где S – площадь раневой поверхности, $\Pi=3,14$, r - это средняя величина радиуса, равная половине суммы 2-х наибольших диаметров раневой поверхности.

Величина % сокращения площади раневой поверхности (Y) и суточный % сокращения площади раневой поверхности (X) определялись по формулам:

$$1) Y = (S_1 - S_2) * 100 / S_1; \quad 2) X = (S_1 - S_2) * 100 / (S_1 * T),$$

где S_1 – величина площади раневой поверхности при предшествующем измерении, S_2 – величина площади раневой поверхности в настоящий момент, T – число дней между первым и последующим измерением (Попова Л.Н., 1942).

2.6. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ статистического анализа EXCEL, позволяющих вести математическую обработку данных по нескольким статистическим параметрам. Указанный пакет программ оформлен в виде математического обеспечения автоматизированного рабочего места специалиста, ориентирован на невысокий квалификационный уровень пользователей в области применения компьютерной техники и методов математической статистики и позволяет выполнять процедуры обработки и моделирования корректно, с учетом специфики, как исходных данных, так и задач научных исследований прикладной области. В комплекс программ входит:

- *ввод, вывод, корректировка и преобразование исходных данных;
- *одномерного статистического анализа, осуществляющего расчет основных статистических и информационных характеристик, построение гистограмм, проверку и исключение резко выделяющихся значений, проверку на нормальность и однородность по параметрическим и непараметрическим критериям, параметрическое и непараметрическое сравнение;
- *анализа взаимосвязей, включающего расчет, помимо традиционных характеристик связи, набор нелинейных, расчет обычного и медианного корреляционных отношений для анализа засорённых выборок, а также элементы регрессионного анализа.

Программа позволяет обрабатывать неограниченное количество значений, организованных в прямоугольную матрицу и находящихся в оперативной памяти компьютера. Работа с комплексом организована в интерактивном режиме, то

есть в режиме непосредственного диалога с компьютером. Диалог ориентирован на пользователя, не имеющего специальной подготовки для работы с ЭВМ. В возможности программы входит построение диаграмм.

Достоверными считали различие между сравниваемыми рядами и с уровнем доверительной вероятности 95% и выше. Если $p < 0,05$, то это означало, что ряды различаются на 95% уровне доверительной вероятности.

Статистическая обработка вариационных рядов включала подсчет значений средних арифметических величин (M) и средних ошибок (m). Таблицы и рисунки содержат информацию в виде значений $M \pm m, \%$.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕР РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПОСЛЕ ДЭК ПСЕВДОЭРОЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Нами было обследовано 110 больных с псевдоэрозией шейки матки, у которых определялась скорость отторжения коагуляционного струпа и эпителизации раневого дефекта, а также появление патологических элементов на шейке матки после лечения, а именно, кистозно - расширенных протоков желез. Динамика отторжения коагуляционного струпа по группам представлена в таблице 12.

Таблица 12.

Динамика очищения раневого дефекта после ДЭК псевдоэрозии шейки матки (сутки).

ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППЫ (сутки)	
	ОСНОВНАЯ ГРУППА	ГРУППА СРАВНЕНИЯ
Частичное отторжение струпа.	$3,0 \pm 0,67$	$8,34 \pm 1,01$
Полное отторжение струпа	$4,49 \pm 0,85$	$12,78 \pm 1,12$

До лечения кольпоскопические картины в основной группе и в группе сравнения представлены на рисунках 1 и 2.

В основной группе больных на фоне лечения отмечено достоверное сокращение сроков отторжения коагуляционного струпа. Частичное отторжение струпа в первой группе наступало к $3,0 \pm 0,67$ суткам, в то время как во второй группе соответствующие изменения наступали к $8,34 \pm 1,01$ суткам ($p < 0,05$) (рис.3).

Полное отторжение коагуляционного струпа в группе сравнения наступало достоверно позже, чем в группе больных, которым проводилось комплексное лечение после ДЭК, включающее имозимазу и фетосерм, соответственно $4,49 \pm 0,85$ и $12,78 \pm 1,12$ ($p < 0,05$) (рис.4).

Рисунок 1. Кольпофотограмма больной С. 1-я (основная группа) группа (№ истории болезни 180243) до лечения. Эктопия в незавершенной стадии эпителизации. Увеличение 7х.

Рисунок 2 . Кольпофотограмма больной Н., 2-я группа (группа сравнения) (№ истории болезни 320985) до лечения. Эктопия в незавершенной стадии эпителизации. Увеличение 7х.

Рисунок 3. Кольпофотограмма больной С., 1-я (основная) группа (№ истории болезни 180243) на 2-е сутки лечения. На шейке матки имеются признаки частичного отторжения струпа. Увеличение 7х.

Рисунок 4. Кольпофотограмма больной Н., 2-я группа (сравнения) (№ истории болезни 320985) на 2-е сутки лечения. Коагуляционный струп на шейке матки отторжения последнего нет. Увеличение 7х.

Таким образом, в 1-й (основной) группе пациентов очищение раневого дефекта наступало значительно раньше, чем во 2-й группе (группе сравнения) больных, что способствовало снижению риска возникновения инфекционных осложнений в 1-й группе в периоде отторжения коагуляционного струпа.

Результаты динамических изменений раневой поверхности представлены в таблице 13. Нами измерялась площадь, высчитывался % сокращения и суточное уменьшение площади раневого дефекта в динамике.

Таблица 13.

Динамика заживления раневого дефекта после ДЭК псевдоэрозии шейки матки.

ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППЫ					
	ОСНОВНАЯ ГРУППА			ГРУППА СРАВНЕНИЯ		
	Площадь раневого дефекта	% сокращения раневого дефекта	Сут. % сокращения раневого дефекта	Площадь раневого дефекта	% сокращения раневого дефекта	Сут.% сокращения раневого дефекта
5-е сутки	3,15 ± 0,9	0,15± 0,14	0,08 ± 0,11	3,16± 0,86	0,09± 0,12	0,06± 0,09
15-е сутки	1,34± 0,54	59,71± 8,73	5,74 ± 0,34	2,7 ± 0,68	18,03± 4,19	1,46 ± 0,12
20-е сутки	0,10± 0,15	95,65± 7,14	6,46 ± 0,55	1,64± 0,49	37,51± 5,87	3,18 ± 0,34
30-е сутки	0	100	-	0,38± 0,47	83,83± 6,02	3,51 ± 0,27

К 5-м суткам лечения у больных не отмечено достоверных различий в площади раневого дефекта $3,15 \pm 0,9$ в 1-й (основной) группе и $3,31 \pm 0,86$ во 2-й группе (группе сравнения) ($p > 0,05$). Соответственно также не отмечено достоверных отличий в проценте сокращения и суточном сокращении раневого дефекта ($p > 0,05$).

К 15-м суткам лечения площадь раневого дефекта достоверно уменьшалась у больных обеих групп (основная группа с $3,15 \pm 0,9$ до $1,34 \pm 0,54$, $p < 0,05$; группа сравнения с $3,31 \pm 0,86$ до $2,7 \pm 0,68$, $p < 0,05$), но в группе сравнения уменьшение площади раневого дефекта отмечалось в значительно меньшей степени, чем у больных, которые в комплексном лечении получали имозимазу и фетосерм ($p < 0,05$) (рис. 5).

Рисунок 5. Кольпофотограмма больной С., 1-я (основная) группа (№ истории болезни 180243) на 15-е сутки лечения. На шейке матки не полностью эпителизированный раневой дефект. Увеличение 7х.

Таким образом, с очищением раневого дефекта у больных, с местным применением имозимазы и фетосерма начинается регенеративный период, идет краевая эпителизация, за счет чего сокращается раневой дефект.

К 15-м суткам лечения процент сокращения площади раневого дефекта в группе больных, получающих местно имозимазу и фетосерм, увеличивался в большей степени, чем в группе сравнения и соответствовал $59,71 \pm 8,73$, тогда как во 2-й группе увеличивался лишь до $18,03 \pm 4,19$ ($p < 0,05$) (рис. 6).

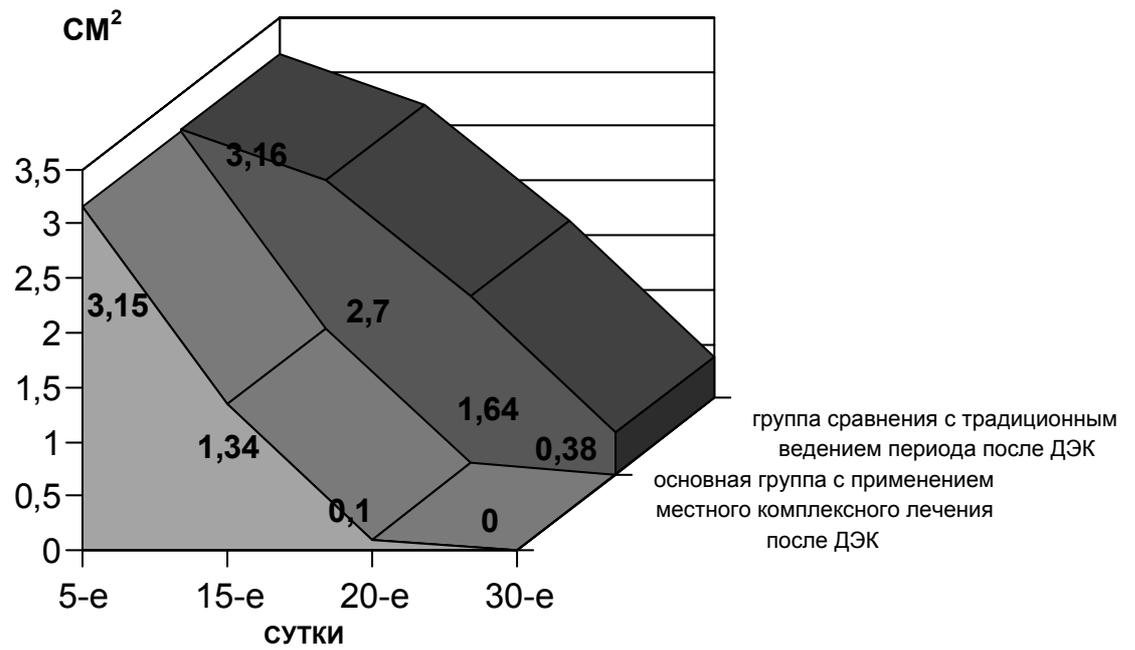
Рисунок 6. Кольпотофотограмма больной Н., 2-я группа (группа сравнения) (№ истории болезни 320985) на 15-е сутки лечения. На шейке матки имеется очищенный раневой дефект, выполненный грануляционной тканью. Увеличение 10 х.

К 20-м суткам лечения отмечено дальнейшее достоверное уменьшение площади, раневого дефекта на шейке матки, но лишь в основной группе больных размер раневого дефекта резко уменьшался с $1,34 \pm 0,55$ до $0,10 \pm 0,16$, $p < 0,05$. Подобная кольпоскопическая картина в основной группе в большинстве случаев соответствовала клиническому выздоровлению больной (рис. 7,8).

Сокращение площади раневого дефекта к 20-м суткам отмечено и у больных группы сравнения (с $2,7 \pm 0,68$ до $1,64 \pm 0,49$; $p < 0,05$), но по сравнению с данными основной группы динамика уменьшения площади значительно снижена (рис.9).

Рисунок 7. Кольпофотограмма больной С., 1-я (основная) группа (№ истории болезни 180243) на 20-е сутки. На шейке матки полностью эпителизованная раневая поверхность. Увеличение 7 х.

Рисунок 8. Кольпофотограмма больной Н., 2-я (сравнения) группа (№ истории болезни 320985) на 20-е сутки лечения. На шейке матки раневая поверхность, с признаками краевой эпителизации. Увеличение 7х.



■ основная группа с применением местного комплексного лечения после ДЭК

■ группа сравнения с традиционным ведением периода после ДЭК

Рисунок 9. Площадь раневой поверхности после диатермоэлектрокоагуляции с псевдоэрозиями шейки матки (см²).

Что касается характеристики процента сокращения площади раневого дефекта к 20-м суткам лечения, то на фоне значительного, достоверного увеличения данного показателя у больных основной группы (с $59,71 \pm 8,71$ до $95,65 \pm 7,14$; $p < 0,05$), отмечается незначительное повышение соответствующих показателей у больных группы сравнения (с $18,03 \pm 4,19$ до $37,51 \pm 8,05$; $p < 0,05$) (рис.10).

Таким образом, приведенные изменения скорости сокращения раневого дефекта у больных с традиционным ведением периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки на фоне уменьшения площади последнего указывают на медленное течение репаративного процесса и достижение сокращения раневого дефекта только после 20-х суток лечения.

При подсчете суточного сокращения раневого дефекта, так называемой скорости эпителизации, отмечена следующая динамика: к 5-м суткам лечения не наблюдалось существенного различия в величинах суточного сокращения раневого дефекта у больных основной группы и группы сравнения ($0,08 \pm 0,11$ и $0,06 \pm 0,09$, соответственно; $p > 0,05$).

К 15-м суткам лечения отмечалось достоверное увеличение суточного сокращения раневого дефекта у больных обеих групп (основная группа с $0,08 \pm 0,11$ до $5,74 \pm 0,34$, $p < 0,05$; группа сравнения с $0,06 \pm 0,09$ до $1,46 \pm 0,12$, $p < 0,05$), но у больных, которым проводилось комплексное лечение, состоящее из имозимазы и фетосерма, этот показатель был достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

К 20-м суткам лечения у пациенток с комплексным местным лечением в периоде после ДЭК, включающим имозимазу и фетосерм, суточный процент сокращения раневого дефекта был равен $6,46 \pm 0,55$, в то время как у больных с традиционным ведением данный показатель составлял $3,18 \pm 0,34$. Суточный процент сокращения раневого дефекта к 20-м суткам был достоверно выше у больных основной группы, чем у пациенток с традиционным ведением периода после ДЭК ($6,46 \pm 0,55$ и $3,18 \pm 0,34$, соответственно, $p < 0,05$). Высокая

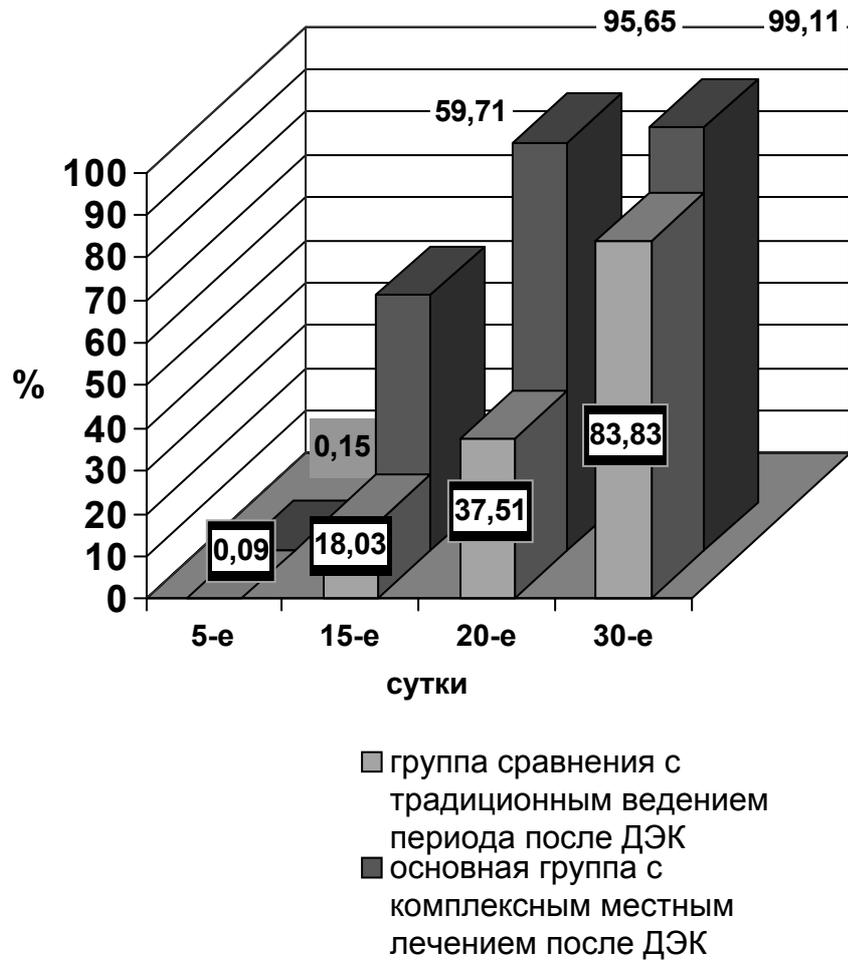


Рисунок 10. Процент сокращения раневого дефекта после ДЭК псевдо-эрозии шейки матки у женщин в динамике лечения (%).

скорость эпителизации у больных первой группы четко коррелировала с клиническим выздоровлением к 20-м суткам (рис.11).

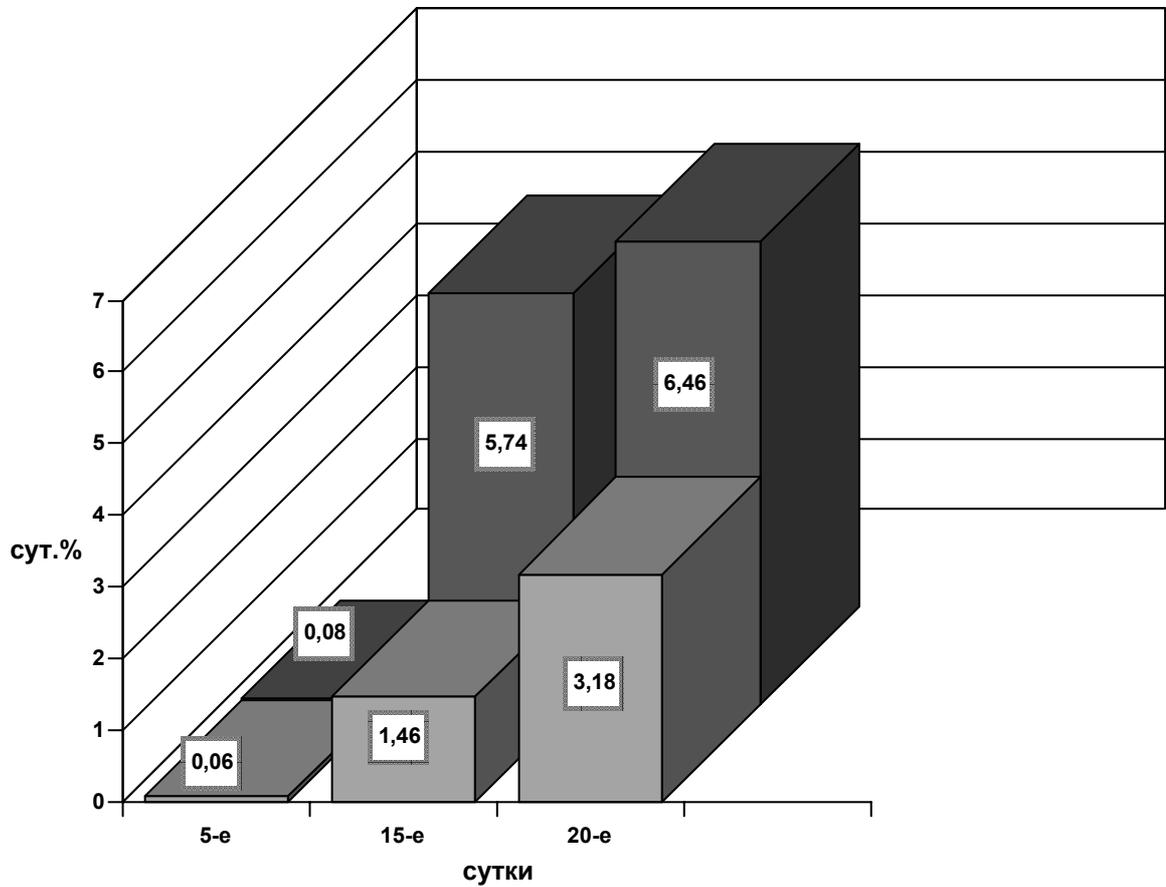
К 30-м суткам в группе сравнения (с традиционным ведением периода после ДЭК) отмечается достоверное сокращение площади, увеличение процента сокращения и суточного сокращения раневого дефекта, данные показатели приближаются к нормальным и четко коррелируют с клиническим выздоровлением, соответственно $0,38 \pm 0,47$; $83,83 \pm 20,40$; $3,51 \pm 0,27$.

Таким образом, сравнительная характеристика раневых дефектов после ДЭК псевдоэрозии шейки матки анализируемых групп показала, что у больных, которым в комплексном лечении применялись имозимаза и фетосерм значительно быстрее шли процессы репарации пораженной слизистой шейки матки. Только у этой группы больных уже практически к 20-м суткам лечения достоверно улучшались кольпоскопические показатели, соответствуя таковым у здоровых женщин.

Основой для диагностики течения раневого процесса после ДЭК шейки матки служат объективные критерии оценки течения раневого процесса: цитологический и бактериологический контроль, скорость сокращения раневого дефекта.

Клинический пример:

1. Больная С., 33 года (история болезни № 180243). Псевдоэрозия диагностирована 7 лет назад, проводилось местное лечение (Гипозоль № 15, три года назад) эффекта не было достигнуто. Менструальная функция с 14 лет установилась сразу, менструации через 28 дней по 4-5 дней умеренные, безболезненные, регулярные. Половая жизнь с 17-ти лет Беременностей 4: 2-е родов, 2-а мед аборта. В анамнезе УГИ не выявлена. Бак.посев из цервикального канала: роста микрофлоры нет, мазки в пределах нормы. Гинекологический анамнез отягощен хроническим аднекситом, соматический анамнез не отягощен.



- группа сравнения с традиционным ведением периода после ДЭК
- основная группа с применением местного комплексного лечения после ДЭК

Рисунок 11. Суточный процент сокращения площади раневого дефекта в динамике (скорость репаративного процесса % / сутки).

Кольпоскопическое заключение: «Эктопия в незавершенной стадии эпителизации». Гистологический анализ биоптата шейки матки № 53678 от 05.07.00.: железистая эрозия с эпидермизацией по 1-му типу. До лечения на шейке матки была эктопия в диаметре 2,4 см². Проведена ДЭК шейки матки после очередной менструации. Менструация с 15. 12. 00 по 18 .12. 00. ДЭК – 20.12.00. Отторжение струпа на шейке матки произошло частичное на 2-е сутки, а полное – на 4-е сутки после лечения. Проведено две обработки коагуляционного струпа имозимазой в объеме 5мл. Очищенный раневой дефект (S=4,52см²), выполненный грануляционной тканью, обрабатывался фетосермом однократно. На 15-е сутки площадь раневого дефекта (S = 1,13 см²) сократилась на 75 %. К 20-м суткам эпителизация раневого дефекта завершена. Таким образом, выздоровление наступило на 20-е сутки, при контрольном осмотре через 3 и 6, 12 месяцев патологических элементов на шейке матки не выявлено.

2. Больная Н., 28 лет (История болезни № 320985). Псевдоэрозия диагностирована 5 лет назад, не лечилась. Менструальная функция с 12 лет установилась сразу, менструации через 30 дней по 4-5 дней, умеренные, безболезненные, регулярные. Половая жизнь с 20-ти лет. Беременностей 2: из них 1-и роды 1-н аборт. УГИ не выявлена. Гинекологический и соматический анамнез не отягощен.

Кольпоскопическое заключение: «Эктопия в незавершенной стадии эпителизации». Гистологический анализ биоптата шейки матки № 45631 от 12.08.00: железисто-папиллярная эрозия с эпидермизацией по 1-2 типам. До лечения эктопия на шейке матки была 2,5 см² в диаметре.

Менструация с 17.09.00 по 20.09.00 гг. Проведена ДЭК шейки матки 21.09.00г., после чего струп на шейке матки обрабатывался 3% раствором перманганата калия один раз в сутки до отторжения последнего. Отторжения коагуляционного струпа на 2-е сут не произошло. Отторжение струпа частичное на 7-е сутки, а полное на 9-е сутки. Эпителизация раневого дефекта на 30-е сутки. Площадь раневого дефекта на 5-е сутки 4,91 см², на 15-е сутки площадь раневого дефекта 4,52 см², имеется дефект на шейке матки выполненный гра-

нуляционной тканью, на 20-е сутки площадь раневого дефекта 3,14 см², появляются признаки краевой эпителизации. Контрольный осмотр через 3 месяца выявил кистозно-расширенные единичные железы, которые через 6, 12 месяцев после лечения привели к умеренной гипертрофии шейки матки.

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ТЕЧЕНИЯ РЕПАРАТИВНОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ ДЭК ПСЕВДОЭРОЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Длительность течения псевдоэрозий шейки матки в группе обследуемых больных такова: до 1 года – у 29 (26,36%), от 1 до 3 лет - у 51 (46,36%) и более 3-х лет - у 30 (27,27%). Учитывая склонность к длительному течению, отсутствию эффекта от консервативной терапии обращает на себя внимание сложность оценки истинного состояния и фазы процесса у больных с псевдоэрозией шейки матки, так как субъективно хорошее или удовлетворительное самочувствие пациенток еще не означает отсутствия заболевания. Клинические симптомы при любой длительности заболевания не отражают ни стадии, ни тяжести последнего. Более того, в 50 % случаев больные не отмечают жалоб, или отмечают жалобы, связанные с присоединившимся воспалительным процессом, но не самой псевдоэрозией.

Учитывая высокую эффективность ДЭК псевдоэрозии шейки матки, у 110 обследованных женщин проведено лечение данным методом. Длительность репаративных процессов после ДЭК колебалась от 15 до 35 суток, но независимо от длительности они проходили одинаковые стадии течения.

Поскольку на физическое воздействие организм отвечает приспособительными реакциями в виде воспаления и регенерации, то для определения эффективности проводимого лечения мы оценивали течение репаративного процесса с помощью цитологии мазков-отпечатков раневой поверхности на шейке матки в динамике, скорости эпителизации раневой поверхности, определяемой по сокращению площади раневой поверхности в динамике кольпоскопии.

Нами было обследовано 110 больных с псевдоэрозией шейки матки, у которых определялись сегментоядерные нейтрофилы, макрофаги, клетки эпителия в мазках-отпечатках раневой поверхности шейки матки на 2, 5, 15, 20 сутки и т. д. до полной эпителизации.

Результаты исследования мазков-отпечатков раневого дефекта шейки матки у больных представлены в таблице 14.

Таблица 14.

Динамика цитологии мазков-отпечатков шейки матки после
диатермоэлектрокоагуляции псевдоэрозии (M+m).

ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППЫ								ДОСТОВЕРНОСТЬ				
	ОСНОВНАЯ ГРУППА				ГРУППА СРАВНЕНИЯ				P ₁₋₄	P ₂₋₅	P ₃₋₆	P ₄₋₇	P ₅₋₈
	День лечения				День лечения								
	2	5	15	20	2	5	15	20					
	1	2	3	4	5	6	7	8					
Сегментоядерные Нейтрофилы	75,16 ±3,49	46,49 ±3,06	24,87 ±1,97	7,0 ±2,67	86,12 ±3,11	82,63 ±4,04	61,14 ±3,85	41,52 ±3,67	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Макрофаги	6,73 ±1,77	11,15 ±1,64	17,42 ±1,97	20,09 ±1,61	1,72 ±1,06	4,43 ±1,39	9,02 ±1,68	13,22 ±1,57	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Плоский эпителий	6,28 ±2,68	32,21 ±3,97	57,71 ±3,51	72,91 ±3,43	0,15 ±0,26	4,52 ±1,62	29,84 ±3,43	45,26 ±4,28	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
слизь	++	++	+	-	+++	++	++	+					
детрит	Клеточ- ный и Зерни- стый	Мелко- зернистый	-	-	Клеточ- ный и зерни- стый	Клеточ- ный и зерни- стый	мелко зерни- стый	-					

На 2-е сутки после ДЭК у больных основной группы и группы сравнения отмечается достоверное различие в цитологическом составе мазков. В мазках-отпечатках обеих групп имеется большое количество сегментоядерных нейтрофилов, многие из которых в различной стадии распада. В основной группе (с применением имозимазы и фетосерма) на 2-е сутки в значительном количестве присутствуют нейтрофилы в состоянии деструкции, но имеются и нейтрофилы средней степени сохранности, причем повышение лейкоцитоза в данной группе достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Данный тип мазка соответствовал дегенеративно-воспалительному типу фазы воспаления по классификации М.Ф. Камаева (1970) (рис. 12).

Рисунок 12. Мазок-отпечаток больной К., основная группа (№ истории болезни 145068) на 2-е сутки лечения. В цитограмме преобладают сегментоядерные лейкоциты различной степени сохранности, фагоцитарная реакция. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение 570х.

В мазках-отпечатках группы сравнения все нейтрофилы находились в состоянии значительного разрушения причем повышение лейкоцитоза в данной группе достоверно выше, чем в основной группе. Мазки в группе сравнения со-

ответствовали некротическому типу фазы воспаления (рис.13).

Рисунок 13. Мазок-отпечаток больной Л., (№ истории болезни 065068) группы сравнения во 2-й день лечения. Преобладание в цитогамме сегментоядерных нейтрофилов в состоянии значительного разрушения. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение 570 х.

На пятые сутки количество сегментоядерных нейтрофилов достоверно снижалось у больных обеих групп (основная группа с $75,16 \pm 3,49$ до $46,49 \pm 3,06$, $p < 0,05$; группа сравнения с $86,12 \pm 3,11$ до $82,63 \pm 4,04$, $p < 0,05$), но во второй группе (с традиционным ведением периода после ДЭК) снижение нейтрофильных гранулоцитов отмечалось в значительно меньшей степени, чем у больных, получавших местное комплексное лечение, включающее имозимазу и фетосерм ($p < 0,05$). Тип цитогаммы соответствовал воспалительному в основной группе (рис.14) и дегенеративно-воспалительному в группе сравнения (рис.15) по классификации Камаева М.Ф. (1970).

Рисунок 14. Мазок-отпечаток больной К., основная группа (№ истории болезни 145068) на 5-е сутки лечения. В цитогамме присутствуют сегментоядерные нейтрофилы, фагоцитоз завершённый. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение 570 х.

Рисунок15. Мазок-отпечаток больной Л., группа сравнения (№ истории болезни 065068) на 5-е сутки лечения. В цитогамме присутствуют сегментоядерные нейтрофилы средней степени сохранности. Окраска по Романовскому - Гимзе. Увеличение 570 х.

Таким образом, с переходом репаративного процесса у больных основной группы в фазу регенерации (после отторжения коагуляционного струпа) количество сегментоядерных нейтрофилов в мазке уменьшалось, появлялись крупные клетки с фестончатыми краями, эксцентрично расположенным ядром и вакуолизированной цитоплазмой - макрофаги.

Во вторые сутки количество макрофагов у больных основной группы и группы сравнения было незначительно и достоверно не отличалось друг от друга (основная группа $6,73 \pm 1,79$; группа сравнения $1,72 \pm 1,06$; $p > 0,05$).

К пятым суткам лечения у больных, получающих комплексную терапию, включающую имозимазу и фетосерм, количество макрофагов увеличивалось в большей степени, чем в группе сравнения и соответствовало $11,15 \pm 1,64$, тогда как в группе сравнения повышалось лишь до $4,43 \pm 1,39$ ($p > 0,05$).

На 15-й день лечения в мазках-отпечатках раневого дефекта отмечено дальнейшее достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов лишь в основной группе больных, их количество уменьшалось с $46,49 \pm 3,06$ до $24,87 \pm 1,97$ ($p < 0,05$) фон мазка становился чище, в мазках появлялись группы клеток плоского эпителия (рис.16). Подобная цитологическая картина мазка-отпечатка соответствовала воспалительно-регенераторному типу цитограммы по классификации М.Ф. Камаева (1970).

В группе сравнения к 15-м суткам лечения снижение количества сегментоядерных лейкоцитов так же отмечается, но в меньшей степени с $82,63 \pm 3,11$ до $61,14 \pm 3,85$ фон мазка становится чище, лишь в некоторых мазках обнаруживаются единичные клетки плоского эпителия (рис.17).

Что касается характеристики макрофагов к 15-му дню лечения, то отмечается достоверное увеличение их количества в обеих группах ($p < 0,05$). Но в основной группе больных, которым применялись местно имозимаза и фетосерм, количество макрофагов увеличивалось в большей степени, чем в группе сравнения, где проводилось традиционное ведение периода после ДЭК, и соответствовало $17,42 \pm 1,97$, тогда как во 2-й группе повышалось лишь до $9,02 \pm 1,68$ ($p < 0,05$).

Рисунок 16 . Мазок-отпечаток больной К., 1-й (основной) группы (№ истории болезни 145068) на 15-е сутки лечения. Сегментоядерные нейтрофилы и пласты клеток эпителия. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение 570 х.

Рисунок 17. Мазок-отпечаток больной Л., группа сравнения (№ истории болезни 065068) на 15-е сутки лечения. В цитогамме присутствует значительное количество сегментоядерных нейтрофилов. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение 570х.

На 20-е сутки после лечения, в мазках из раневого дефекта шейки матки отмечено дальнейшее достоверное снижение количества сегментоядерных нейтрофилов в 1-й (основной) группе больных, их количество резко уменьшалось до единичных в поле зрения (с $24,87 \pm 1,97$ до $7,0 \pm 2,67$; $p < 0,05$), фон мазка чистый, в мазке преобладают клетки плоского эпителия (рис.18). Подобная цитологическая картина мазка соответствовала регенераторному типу по классификации М.Ф. Камаева и клинически может служить критерием завершения репаративного процесса.

Рисунок 18. Мазок-отпечаток больной К., 1-я (основная) группа (№ истории болезни 145068) на 20-е сутки лечения. Пласты эпителиальных клеток. Окраска по Романовскому – Гимзе. Увеличение 570 х.

Снижение количества сегментоядерных нейтрофилов к 20-м суткам отмечено и у больных группы сравнения (с $61,14 \pm 3,85$ до $41,52 \pm 3,67$; $p > 0,05$), но лишь у больных, которым проводилась местная комплексная терапия, включающая имозимазу и фетосерм, количество нейтрофилов приближалось к норме к 20-м суткам лечения, тогда как в группе сравнения подобные изменения

наступали гораздо позднее, а именно, к 30-м суткам. В мазках больных группы сравнения определялись группы клеток плоского эпителия, но преобладали сегментоядерные нейтрофилы, данный тип цитограммы соответствовал воспалительно – регенераторному (рис 19).

Рисунок 19. Мазок-отпечаток больной Л., группа сравнения (№ истории болезни 065068) на 20-е сутки лечения. В цитограмме имеется значительное количество сегментоядерных нейтрофилов и пласты эпителиальных клеток. Окраска по Романовскому - Гимзе. Увеличение 570 х.

Что касается характеристики макрофагов к 20-му дню лечения, то на фоне достоверного увеличения их количества у больных 1-й (основной) группы (с $17,42 \pm 1,97$ до $20,09 \pm 1,61$; $p < 0,05$), отмечается медленный, но несущественный рост числа макрофагов у больных 2-й группы (группы сравнения) (с $9,02 \pm 1,68$ до $13,22 \pm 1,57$; $p > 0,05$).

Таким образом, перечисленная макрофагальная реакция мазков у больных группы сравнения (с традиционным ведением периода после ДЭК) на фоне

снижения числа нейтрофилов указывала на переход репаративного процесса с воспалительного в воспалительно - регенераторный только к 20-м суткам, а в регенераторный тип только к 30-м суткам лечения.

При подсчете клеток плоского эпителия отмечена следующая динамика: во вторые сутки наблюдались несущественные различия в количестве клеток плоского эпителия у больных основной группы и группы сравнения, то есть для дегенеративно-некротического типа мазка присутствие клеток плоского эпителия не характерно, а для воспалительного типа мазка характерно ($6,28 \pm 2,68$ и $0,15 \pm 0,26$; соответственно; $p > 0,05$).

К пятым суткам лечения отмечалось повышение количества клеток плоского эпителия в 1-й (основной) группе больных с $6,28 \pm 2,68$ до $32,2 \pm 3,97$ ($p > 0,05$), во 2-й группе (группе сравнения) больных повышение количества клеток плоского эпителия в еще меньшей степени с $0,15 \pm 0,26$ до $4,52 \pm 1,62$ ($p > 0,05$).

К 15-м суткам в мазке у пациенток 1-й (основной) группы отмечалось достоверное повышение количества клеток плоского эпителия с $32,2 \pm 3,97$ до $57,71 \pm 3,51$, $p < 0,05$; во 2-й группе (группе сравнения) больных с $4,52 \pm 1,62$ до $29,84 \pm 3,82$, $p < 0,05$, но в группе больных, которым местно применялась имозимаза и фетосерм, этот показатель был достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) (рис.20).

К 20-м суткам у пациенток 1-й (основной) группы мазок состоял преимущественно из клеток плоского эпителия ($72,91 \pm 3,43$; $p < 0,05$), в то время как у больных 2-й группы (группы сравнения) превалировали сегментоядерные нейтрофилы над клетками плоского эпителия ($45,26 \pm 4,28$; $p < 0,05$) (рис.21). Количество клеток плоского эпителия в мазках на 20-е сутки в группе больных с комплексной терапией было достоверно больше, чем у пациенток с традиционным ведением периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки. Данный цитологический состав мазков больных 1-й (основной) группы четко коррелировал с клиническим выздоровлением (полной эпителизацией раневого дефекта).

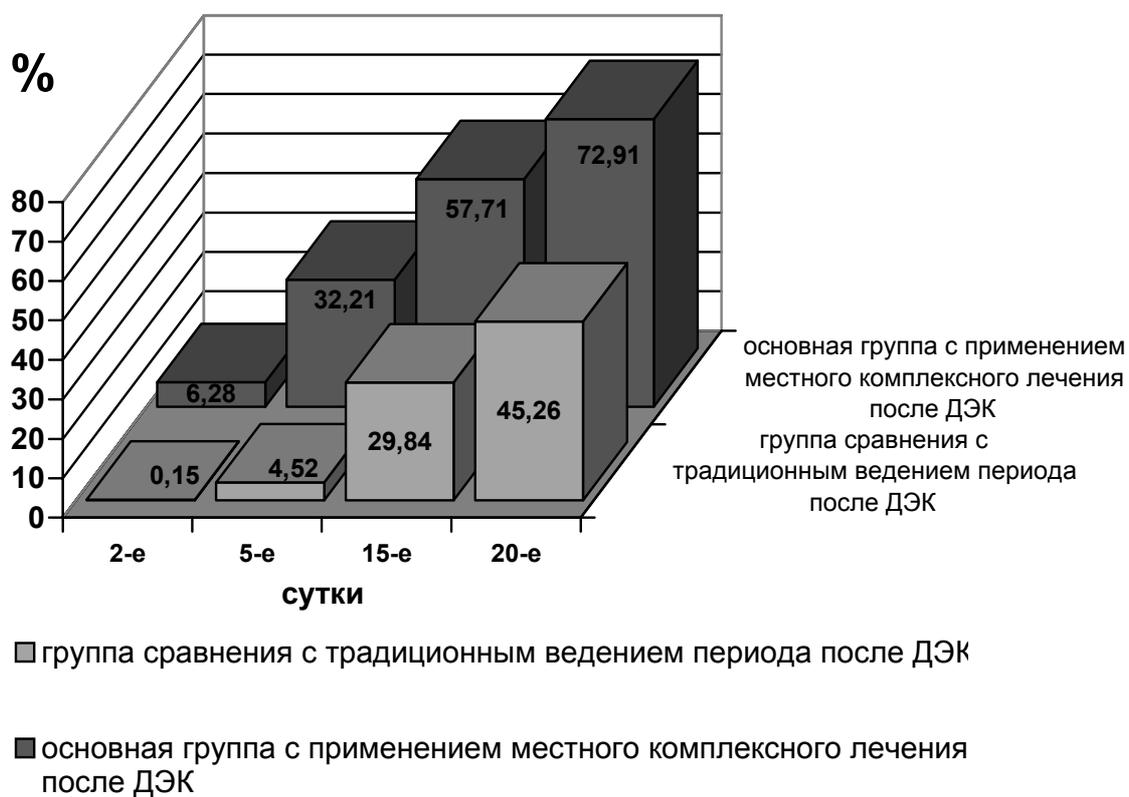
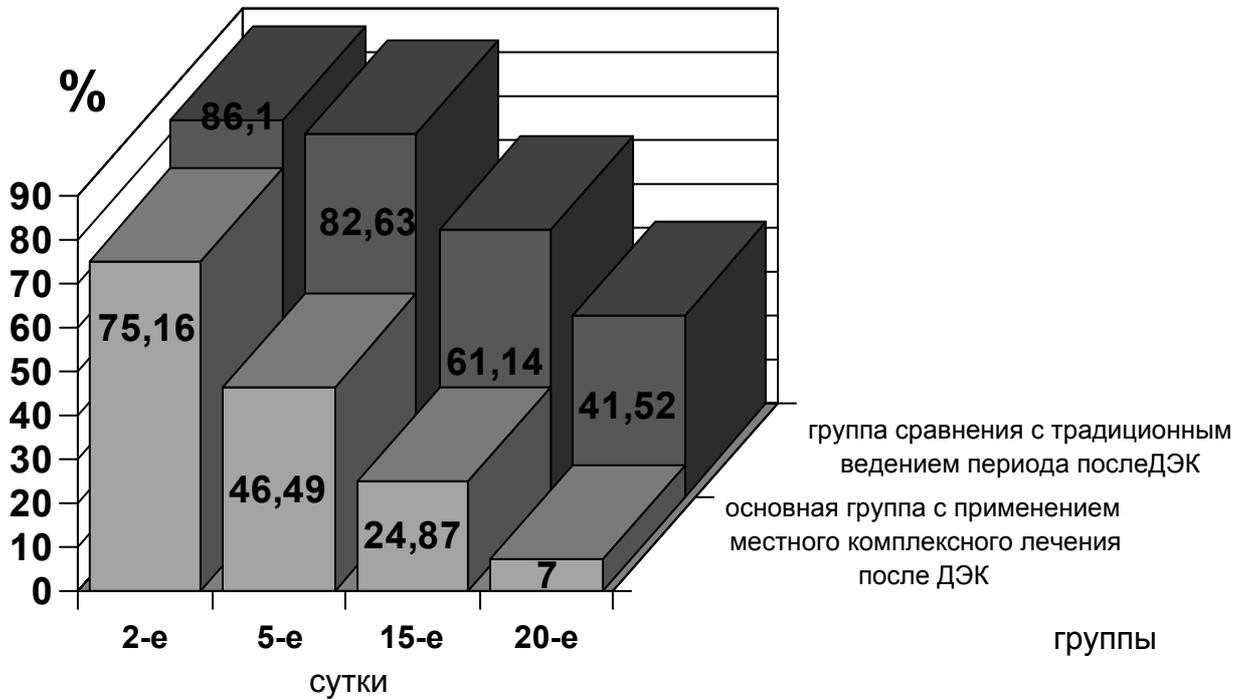


Рисунок 20.. Количество клеток плоского эпителия в мазках у женщин с псевдоэрозиями шейки матки в динамике лечения (%).



- основная группа с применением местного комплексного лечения после ДЭК
- группа сравнения с традиционным ведением периода после ДЭК

Рисунок 21. Количество сегментоядерных нейтрофилов в мазках-отпечатках после ДЭК псевдоэрозии шейки матки (%).

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПСЕВДОЭРОЗИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

Из 110 женщин, находящихся под нашим наблюдением, 45-ти больным (основная группа) в периоде после ДЭК псевдоэрозии шейки матки применялось комплексное местное введение имозимазы и фетосерма, а 65-ти больным (группа сравнения) проводилось традиционное ведение периода после ДЭК.

У всех женщин на момент осмотра перед ДЭК шейки матки общее состояние было удовлетворительное. При первой явке жалобы на бели были у 75 (68,2 %), дискомфорт в области наружных половых органов у 22 (20%) женщин. Специфической инфекции у данных больных не выявлено. Всем женщинам после менструации сделана ДЭК, перед проведением ДЭК псевдоэрозии шейки матки была проведена санация влагалища вагинальными таблетками «Гиналгин».

Все больные с псевдоэрозиями получали терапию, отвечающую основным принципам лечения данного заболевания: лечение хронической бактериально-вирусной инфекции, сопутствующей основному заболеванию, деструкция патологического очага (за счет теплового воздействия на ткани электрического тока), регуляции репаративных процессов после деструкции (ускорения очищения раневого дефекта и эпителизации его).

Основная группа (1-я группа) и группа сравнения (2-я группа) отличались между собой ведением периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки. 65-ти больным (группа сравнения) проводилось традиционное ведение периода после ДЭК (струп тушировался 3% раствором перманганата калия). 45-ти больным (основная группа) в периоде после ДЭК проводилось комплексное местное применение имозимазы и фетосерма. Аллергических реакций у больных с псевдоэрозиями при применении имозимазы и фетосерма не наблюдалось.

Уже после однократной обработки струпа имозимазой отмечено полное отторжение коагуляционного струпа у 8 (17,8%), частичное отторжение струпа у 29 (64,5 %) больных основной группы. В то же время в группе сравнения по-

сле первой обработки струпа 3% раствором перманганата калия отмечено только у 1 (6,6 %) частичное отторжение струпа. Следует отметить, что в основной группе больных нормализация выделений из половых путей наступала раньше, чем в группе сравнения, а именно, к 10-м суткам и 20-м суткам соответственно.

К 5-м суткам лечения у всех пациенток основной группы наблюдались умеренные слизистые выделения из половых путей, в то время как у женщин группы сравнения выделения были обильными и носили характер слизисто-некротических.

К 15-м суткам лечения у больных, которым проводилась комплексная терапия, включающая применение имозимазы и фетосерма, отмечалось уменьшение выделений, а именно, наблюдались скудные слизистые выделения из половых путей, и у 4 (8,8 %) больных выделения отсутствовали на фоне нормальной кольпоскопической картины. У больных группы сравнения к 15-м суткам лечения выделения становились умеренными, по характеру слизистыми, нормализации кольпоскопической картины шейки матки не наблюдалось.

К 20-м суткам лечения у пациенток основной группы было констатировано отсутствие выделений из половых путей, у 37-ми больных отмечена нормализация кольпоскопической картины. В группе сравнения у пациенток оставались умеренные слизистые выделения, нормализации кольпоскопической картины не наблюдалось.

При бактериоскопическом исследовании мазков шейки матки отмечено, что на 2-е сутки после ДЭК псевдоэрозии шейки матки лейкоцитоз в основной группе был умеренным (до 50-ти в поле зрения) у 15 (33,33%), в группе сравнения – у 3 (4,62%), среднее количество лейкоцитов (от 51 до 70 в поле зрения) - соответственно у 21 (46,67%) и у 15 (23,08 %), большое количество лейкоцитов (более 70-ти в поле зрения) – соответственно у 9 (20,0 %) и у 47 (72,31 %).

В основной группе пациентов флора отсутствовала у 5 (11,11%), была скудной у 23 (51,11 %), во 2-й группе соответственно у 6 (9,23 %) и у 17 (26,15

%) больных. Умеренная и обильная флора обнаружена у 17 (37,78 %) больных основной группы, в группе сравнения определялась у 42 (64,62 %) пациенток, при этом преобладала кокковая и смешанная флора.

На 2-е сутки лечения после ДЭК у больных основной группы повышение количества лейкоцитов достоверно ниже, чем в группе сравнения (с традиционным ведением периода после ДЭК), а именно, в основной группе до $42,05 \pm 3,34$, в группе сравнения до $59,03 \pm 4,34$, в выделениях преобладала кокковая флора.

К 5-м суткам лечения у больных с местным применением имозимазы и фетосерма количество лейкоцитов достоверно снижалось с $42,05 \pm 3,34$ до $28,62 \pm 4,45$ ($p < 0,05$), в группе сравнения количество лейкоцитов не только не снижалось, но и повышалось с $59,03 \pm 4,34$ до $67,03 \pm 4,67$ ($p > 0,05$). В мазках пациентов основной группы флора была скудной, а у больных группы сравнения флора в мазках была представлена обильно.

К 15-м суткам лечения у больных количество лейкоцитов достоверно снижалось в обеих группах, но лишь у пациенток, которым проводилась комплексная терапия, включающая имозимазу и фетосерм, динамика снижения количества лейкоцитов была значительна, а именно, с $28,62 \pm 4,45$ до $14,23 \pm 2,62$, $p < 0,05$, в группе сравнения соответственно с $67,03 \pm 4,34$ до $39,55 \pm 4,45$, $p < 0,05$. В мазках основной группы флора была скудной, тогда как у больных группы сравнения флора оставалась обильной.

К 20-м суткам лечения у женщин основной группы, которым применяли имозимазу и фетосерм, в мазках количество лейкоцитов приближалось к норме ($4,81 \pm 2,12$), в то время как в группе сравнения их количество значительно превышало норму и составляло $25,78 \pm 3,68$ (Табл. 15).

Количество лейкоцитов в мазках-отпечатках после ДЭК псевдоэрозии шейки матки (n).

КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ	КОЛИЧЕСТВО ЛЕЙКОЦИТОВ			
	2 сутки	5 сутки	15 сутки	20 сутки
1 группа	42,05 + 3,34	28,62 + 4,45	14,23 + 2,67	4,81 + 2,12
2 группа	59,03 + 4,34	67,03 + 4,67	39,55 + 4,45	25,78 + 3,68
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Таким образом, у пациенток основной группы репаративные процессы к 20-м суткам были завершены, и количество лейкоцитов в мазках соответствовало нормальным показателям, в то время как у больных группы сравнения к 20-м суткам репаративные процессы еще не завершены и соответственно лейкоцитоз в мазках превышал нормальные показатели.

Длительность репаративного процесса при местном применении комплексного лечения, включающего имозимазу и фетосерм, в периоде после ДЭК псевдоэрозии шейки матки (основная группа) составила у 37 (82,3 %) больных до 20-ти суток лечения, у 6 (13,3 %) больных - от 20 до 22-х суток терапии, у 2 (4,4 %) больных - более 22-х суток терапии. При традиционном ведении данного периода (группа сравнения) длительность репаративного периода составила у 1 (1,5 %) больной до 20-ти суток лечения, у 1 (1,5 %) больной - от 20 до 22-х суток лечения, у 63 (96, 0 %) больных – более 22-х суток лечения (Таблица 16).

Длительность репаративного периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки.

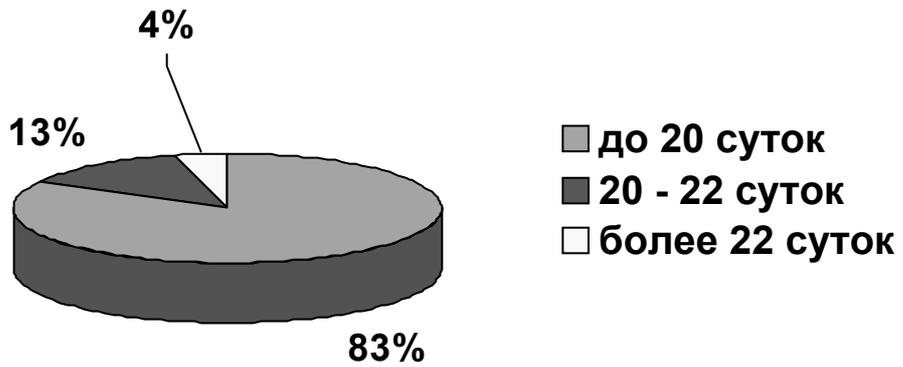
Группы больных	(n) %	Длительность репаративного периода (в сутках)			
		До 20-ти	От 20 до 22	Более 22	Сред.прод.
1-я группа	45 100	37 82,3	6 13,3	2 4,4	18,82 + 1,35
2-я группа	65 100	1 1,5	1 1,5	63 96,0	30,26 + 1,12
P ₁₋₂		<0,05	<0,05	<0,05	< 0,05

У больных, получавших комплексное местное лечение (имозимаза + фетосерм) продолжительность периода репарации оказалась достоверно меньше по сравнению с длительностью данного периода при традиционном ведении ($18,82 \pm 1,35$ и $30,26 \pm 1,12$, соответственно, $p < 0,05$) (рис. 22).

Клиническое выздоровление при ведении периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки с применением имозимазы и фетосерма наступило в 96 % случаев к 22 суткам лечения; при традиционном ведении соответственно в 4 %.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по результатам проводимого лечения. Под клиническим выздоровлением подразумевалось отсутствие всех клинических проявлений (выделений из половых путей), нормализация мазков и нормализация кольпоскопической картины шейки матки. Под улучшением мы считали сохранение скудных выделений из половых путей, данные мазков, приближающиеся к нормальным, и сокращение площади раневого дефекта минимум на 50 %. Отсутствием эффекта мы считали сохранение эктопии на шейке матки и патологические изменения в мазках (Рисунок 23).

Основная группа



Группа сравнения

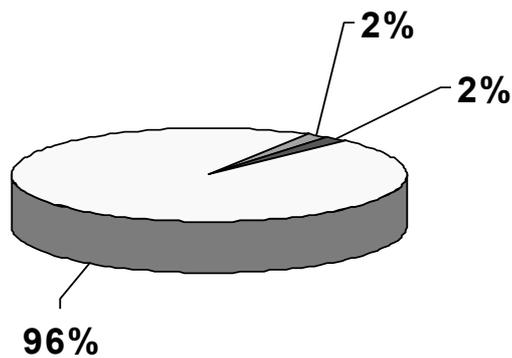
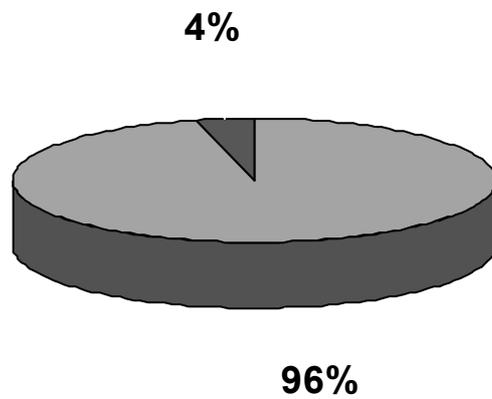


Рисунок 22. Длительность периода репарации после ДЭК псевдоэрозии шейки матки у женщин репродуктивного периода (сутки).

Основная группа



Группа сравнения

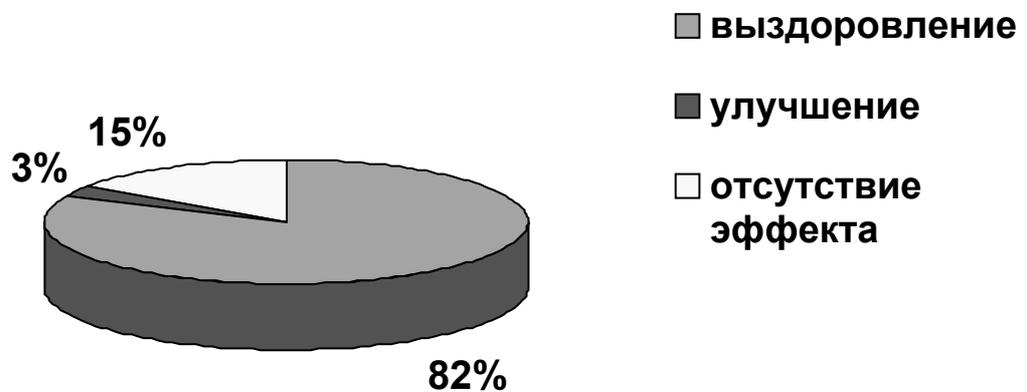


Рисунок 23. Эффективность различных методов ведения периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки (%).

Длительность репаративного процесса достоверно коррелирует со степенью поражения и распространенности процесса на шейке матки. Чем больше степень поражения тем более продолжительный период репарации, данная закономерность прослеживается в обеих группах (Таблица 17).

Таблица 17.

Длительность репаративных процессов в зависимости от степени поражения и распространенности.

СТЕПЕНЬ ПОРАЖЕНИЯ	ГРУППЫ БОЛЬНЫХ			
	ОСНОВНАЯ ГРУППА (n = 45)		ГРУППА СРАВНЕНИЯ (n = 65)	
	n %	Полная эпите- лизация (сут)	n %	Полная эпите- лизация (сут)
До 2-х см ²	15 33,3	16,08 + 1,13	21 33,3	29,08 + 1,03
От 2-х до 4 –х см ²	22 48,9	18,98 + 1,05	23 35,4	30,15 +1,89
Более 4-х см ²	8 17,8	22,24+ 1,02	21 33,3	33,45 + 1,34

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно поставленной цели исследования – повышение эффективности лечения псевдоэрозии шейки матки за счет активизации репаративного процесса после диатермоэлектрокоагуляции путем комплексного применения пролонгированного протеолиза и стимуляции репарации - все больные с псевдоэрозиями шейки матки, в зависимости от метода ведения данного периода, были разделены на 2 группы, идентичные по возрасту, стадии и длительности заболевания.

В основную группу (1-я группа) были включены 45 женщин фертильного возраста с псевдоэрозиями шейки матки, которым в периоде после ДЭК применялась комплексная местная обработка струпа ферментом «Имозимаза» и чистого раневого дефекта биостимулятором «Фетосерм».

Группу сравнения составили 65 женщин фертильного возраста с псевдоэрозиями шейки матки, которым проводилось традиционное ведение периода после ДЭК, а именно, обработка струпа 3% раствором перманганата калия.

По нашим данным наиболее часто псевдоэрозии встречались в возрасте 28-33-х лет (44,4% в основной группе и 46,2 % в группе сравнения) и значительно реже у женщин в возрасте старше 34-х лет (22,2% в основной группе и 23,0% в группе сравнения), что не согласуется с данными многих авторов (Костава М.Н., 1994; Рудакова Е.Б., 1996; Прилепская В.Н. с соавт., 2000). Это можно объяснить тем, что молодые женщины, не имеющие родов в анамнезе, в исследование не включались, так как не подлежали данному методу лечения. По нашему мнению, развитию псевдоэрозии шейки матки в данной возрастной категории способствуют перенесенные аборт, роды, сопутствующая хроническая инфекция.

При оценке нами клинической картины, отмечено, что больные с псевдоэрозией шейки матки не предъявляют специфических жалоб, и наиболее частыми симптомами являются бели различного характера (68,9%-67,7%), дискомфорт в области наружных половых органов (20-21%) при присоединении

сопутствующих воспалительных процессов, что согласуется с данными большинства авторов (Бодяжина В.И. с соавт., 1994; Рудакова Е.Б., 1996; Прилепская В.Н., 2000; Русакевич П.С., 2000).

При анализе факторов, влияющих на возникновение псевдоэрозии шейки матки, нами выявлено начало половой жизни до 17-ти лет (в основной группе 42% и в группе сравнения 38,5%), среднее число аборт в основной группе $3,02 \pm 1,93$ и в группе сравнения $3,01 \pm 1,92$, среднее число беременностей в основной группе $4,97 \pm 2,28$ и в группе сравнения $5,04 \pm 2,38$, среднее число родов, соответственно, $1,95 \pm 0,59$ и $2,03 \pm 0,62$, что согласуется с данными большинства авторов (Бодяжина В. И. с соавт., 1994; Рудакова Е.Б., 1996; Краснопольский В.И. и др., 1997; Прилепская В.Н. с соавт., 2000; Русакевич П.С., 2000).

Современные представления о причинах возникновения псевдоэрозии шейки матки в нашей стране и зарубежом отводят ведущее место гормональной теории (Прилепская В.Н., 1993; 2000; Русакевич П.С., 2000). При анализе обследуемых больных нарушение менструального цикла было выявлено в 6,6-6,1% случаев, что не подтверждает данной теории. Это можно объяснить высокой частотой применения оральных контрацептивов (51,1% - 44,6%). Воспалительная теория, которая господствовала долгие годы, на сегодняшний день пересмотрена и доказано, что инфекционный компонент играет роль не этиологического фактора, а поддерживает длительное волнообразное течение псевдоэрозии шейки матки, препятствует своевременному заживлению (Козаченко В.П. с соавт., 1994; Рудакова Е.Б., 1996; Прилепская В.Н. с соавт., 1997).

У 61,82% больных с псевдоэрозиями в анамнезе была диагностирована неспецифическая инфекция, что указывает на частое сочетание данной патологии с бактериально-вирусной инфекцией и не расходится с данными литературы (Бодяжина В.И. с соавт., 1994; Радзинский В.Е. с соавт., 1999; Русакевич П.С., 2000). Так, моноинфекция в виде *Ureaplasma urealyticum* была выявлена у 19,1% больных, *Chlamydia trachomatis* - у 8,2 %, в 32,7% случаев была выявлена смешанная инфекция. Высокая частота выявления инфекционных агентов вполне коррелирует с длительностью течения заболевания, которая составила в

среднем в основной группе $3,1 \pm 1,01$ года и в группе сравнения $3,2 \pm 1,02$ года среди обследуемых больных, что подтверждается рядом авторов (Рудакова Е.Б., 1996; Прилепская В.Н. с соавт., 2000).

При анализе социального статуса больных можно сделать вывод, что наиболее часто псевдоэрозия шейки матки встречается у домохозяек (40,0%-38,5%) и реже у служащих (9,0-10,8%), это находит подтверждение в литературе (Иванян А.И. с соавт., 1999; Русакевич П.С., 2000).

Оценивая степень поражения шейки матки, в 48,9% - 49,2 % случаев было отмечено распространение процесса до 4-х см², по данным литературы, это соответствует средней степени поражения (Бодяжина В.И. с соавт., 1994).

Анализируя данные кольпоскопии, диагностирована в большинстве случаев эктопия в стадии неполной эпителизации (62,2% в основной группе, 69,2% в группе сравнения), что согласуется с данными литературы и еще раз подтверждает длительное волнообразное течение псевдоэрозии шейки матки (Василевская Л.В., 1987; Возникевич И.Г., 1993; Рудакова Е.Б., 1996; Прилепская В.Н. с соавт., 2000).

При анализе биоптатов шейки матки в результатах исследования преобладала железисто-папиллярная псевдоэрозия с эпидермизацией по 1-2-му типам, в основной группе больных данный тип гистологического заключения встречался в 22,2%, в группе сравнения - в 21,5%. Частота встречаемости всех так называемых заживающих псевдоэрозий (то есть с эпидермизацией по 1-2-му типам) была в основной группе больных 60%, а в группе сравнения 58,4%, полученные данные также подтверждают длительное течение заболевания и согласуются с результатами, полученными другими авторами (Рудакова Е.Б., 1996; Радзинский Е.В. с соавт., 1997; Прилепская В.Н. с соавт., 2000; Русакевич П.С., 2000).

Достаточно обширная литература, освещающая состояние репаративных процессов при воспалительных и дегенеративно-воспалительных заболеваниях, довольно четко описывает данные процессы во многих областях медицины (Бодяжина В.И., 1994; Маринкин И.О. с соавт., 1995; Кузнецова Т.А. с соавт., 1996;

Ершов В.Н. с соавт., 1995; Пекарев О.Г. с соавт., 1997; Илизарова Н.А. с соавт., 1999; Попова Е.П. с соавт., 1999).

ДЭК – это метод, основанный на физических и химических процессах в ткани, вызываемых преимущественно тепловым воздействием тока. Тепло, образуемое внутри тканей, вызывает электрокоагуляцию (в результате значительного нагревания), которая протекает с образованием слоя коагулированной ткани, обугливанием или высушиванием поверхностных слоёв. Таким образом, данный тип воздействия вызывает образование раневого дефекта на шейке матки, заполненного некротическими массами, и заживление его соответственно будет идти по типу репарации раневого процесса (Козаченко В.П., 1994; Рудакова Е.Б., 1996; Прилепская с соавт., 2000).

Механизм заживления раневого дефекта после ДЭК шейки матки отражает репаративную регенерацию - биологический процесс восстановления тканей, прерванного внешним воздействием (в отличие от восстановления тканей после физиологических процессов). Но заживление раневого дефекта с некротическими массами значительно ярче отражает все особенности репарации, что обуславливает более выраженную как морфологически, так и клинически стадийность течения раневого процесса (Прилепская В.Н.с соавт., 1997; Радзинский В.Е.с соавт., 1997; Русакевич П.С., 2000).

Это позволяет клинически более точно определять стадию заживления, что имеет большое значение для лечебной практики. Провести строгую грань между окончанием одной стадии и переходом в другую очень трудно. В связи с этим при установлении фазы раневого процесса после ДЭК следует ориентироваться на преобладание признаков, наиболее характерных для каждой из них (Прилепская В.Н.с соавт., 2000; Русакевич П.С., 2000).

После ДЭК шейки матки на месте воздействия образуется полость раны, заполненная некротизированными тканями, развиваются термический отек и гиперемия. При незначительном нарушении жизнеспособности тканей, невысокой степени микробного загрязнения раны микрофлора не оказывает существенного отрицательного влияния на течение раневого процесса. Наличие клас-

сических признаков воспаления – отёка, гиперемии – характеризует течение стадии сосудистых изменений. В течение 2-5 суток происходит четкая воспалительная демаркация очага поражения, некротизированных тканей, наступает стадия отторжения струпа, начинающаяся с 6 –8 суток и продолжающаяся до 12 –16- суток, заключающая фазу воспаления (Возникевич И.Г., 1993; Рудакова Е.Б., 1996; Русакевич П.С., 2000).

Интенсивность и сроки течения фазы воспаления зависят от глубины и степени поражения ДЭК. Экссудация начинается в 1-е сутки после ДЭК. Отделяемое с раневой поверхности имеет сначала серозный или серозно-геморрагический, затем серозно-некротический характер. То или иное количество серозно-некротического экссудата всегда имеет место на протяжении всего периода заживления (Прилепская В.Н.с соавт., 2000).

На фоне отчетливой демаркации и постепенного отторжения струпа в отдельных участках раневого дефекта появляются островки грануляций (обычно не ранее 5-6-х сут после ДЭК). Этот период является переходным от фазы воспаления к фазе регенерации: завершается очищение раны, грануляции, постепенно разрастаясь, выполняют весь раневой дефект. Активное гранулирование свидетельствует о наступлении 2-ой фазы раневого процесса – фазы регенерации (Краснопольский В.И. с соавт., 1999).

Здоровые, непораженные грануляции после ДЭК имеют характер мелкозернистых, розового или ярко-красного цвета образований. Поверхность их блестящая. При незначительном повреждении грануляции обильно кровоточат. Изменения характера грануляций всегда объективно отражают осложнения заживления, которые могут возникать при присоединении инфекции (Прилепская В.Н., 1997).

При неосложнённом течении заживления количество отделяемого невелико, оно имеет серозно-некротический характер. При развитии раневой инфекции количество отделяемого возрастает, оно приобретает гнойный характер, нередко с запахом; грануляции становятся вялыми, синюшного или темно-красного оттенка. При таком течении раневого процесса показательно отсутст-

вие эпителизации от краёв раны, что ведёт к неполноценной эпителизации (Рудакова Е.Б., 1996; Радзинский Е.В. с соавт., 1997).

Характерной чертой заживления после ДЭК шейки матки даже при неосложнённом течении является затяжной характер, продолжающийся до 1,5 – 2-х месяцев. Переход 2-й фазы в фазу реорганизации рубца обычно знаменуется активной эпителизацией от краев раны. Клинически и гистологически отмечено (Давыдовский И.В., 1990), что на протяжении всего времени заживления ширина эпителиального ободка остается величиной постоянной 3 – 6 мм, и к исходу заживления равна 10 – 15 мм. Таким образом, наступление 3-ей фазы заживления после ДЭК характеризуется выполнением раневого дефекта грануляциями, концентрическим сокращением его краев и стенок, началом эпителизации. Эпителий нарастает на поверхность грануляций в виде голубовато-белой каймы очень медленно. Из осложнений встречающихся в данный период можно наблюдать чрезмерный рост грануляций (Прилепская В.Н., 2000).

Такова картина локальных изменений репаративных процессов после ДЭК шейки матки. Следует подчеркнуть, что объективная оценка фазы раневого процесса диктует этиопатогенетическую направленность лечебных мероприятий. В 1-й фазе заживления лечение должно быть направлено на скорейшее очищение раневого дефекта. В следующих фазах лечение должно быть направлено на ускорение репаративных процессов (Радзинский Е.В., 1997; Прилепская В.Н., 1997; Русакевич П.С., 2000).

В группе сравнения репаративные процессы после ДЭК псевдоэрозии шейки матки протекали так, как описано выше, в основной группе репаративные процессы регулировались местным применением имозимазы сразу после ДЭК и фетосерма на очищенный раневой дефект.

При анализе полученных данных цитологии мазков-отпечатков раневого дефекта после ДЭК псевдоэрозии шейки матки отмечено, что на 2-е сутки в группе, получавшей местное комплексное лечение (имозимаза и фетосерм) цитогаммы соответствовали дегенеративно-воспалительному типу, тогда как в группе с традиционным ведением периода после ДЭК они соответствовали

некротическому типу фазы воспаления. К 5-м суткам в группе с местным применением фермента и биостимулятора репарации тип цитограммы соответствовал воспалительному, а во второй группе – дегенеративно-воспалительному типу фазы воспаления. К 15-м суткам лечения в основной группе констатированы цитограммы воспалительно-регенераторного типа фазы регенерации, а в группе с традиционным ведением воспалительный тип цитограммы фазы воспаления. К 20-м суткам лечения цитограмма в основной группе соответствовала регенераторному типу фазы регенерации, а в группе с традиционным ведением периода после ДЭК только воспалительно-регенераторному типу фазы регенерации. Таким образом, наши исследования подтверждают активизацию и ускорение репаративных процессов у больных, которым в комплексном ведении периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки использовались местно «Имозимаза» и «Фетосерм», что нашло подтверждение в литературе при применении данных препаратов при лечении кольпитов, эндомиометритов, ожоговых и раневых поверхностей (Пекарев О.Г. с соавт., 1997; Пивень Л.А., 1998; Илизарова Н.А, 1999).

Применение иммобилизованных протеолитических ферментов в фазу воспаления позволяет ускорить отторжение струпа и косвенным образом исключить присоединение инфекции. По нашим данным, отхождение коагуляционного струпа в группе с традиционным ведением периода после ДЭК наступало на $12,78 \pm 1,12$ сутки, что совпадает с данными литературы (Прилепская В.П. с соавт., 2000; Русакевич П.С., 2000), тогда как в группе больных, которым после ДЭК псевдоэрозии шейки матки местно применялись имозимаза и фетосерм, - на $4,49 \pm 0,85$ сутки.

Анализируя частоту обострений хронических заболеваний придатков после ДЭК псевдоэрозии шейки матки, можно сказать о более высоких показателях в группе с традиционным ведением периода после ДЭК (6 больных - 9,23%), по сравнению с группой больных, у которых в ведении периода после ДЭК применялись местно имозимаза и фетосерм (1 больная - 2,22%), что совпадает с данными литературы о частоте осложнений в при традиционном веде-

нии периода после ДЭК (Бодяжина В.И., 1994; Рудакова Е.Б., 1996; Радзинский В.Е. с соавт., 1997; Прилепская В.Н. с соавт., 2000; Русакевич П.С., 2000).

Анализируя динамику изменения площади раневого дефекта, можно говорить об активизации и ускорении репаративных процессов в периоде после ДЭК псевдоэрозии шейки матки в группе больных с местным использованием имозимазы и фетосерма. Суточная скорость репаративного процесса в группе с местным применением имозимазы и фетосерма составила $6,46 \pm 0,55$ % в сутки, а в группе с традиционным ведением периода после ДЭК – $3,51 \pm 0,27$ % в сутки. По данным литературы, при нормальном течении репаративного процесса точное уменьшение площади раны составляет 4% , соответственно в основной группе скорость репарации выше средней, а в группе сравнения процесс заживления протекает замедленно (Шнейдер А.Б., 1993).

При анализе длительности периода репарации после ДЭК псевдоэрозии шейки матки были отмечены следующие закономерности: в группе больных с местным применением имозимазы и фетосерма выздоровление наступало значительно раньше ($18,82 \pm 1,35$ суток), чем в группе больных с традиционным ведением ($30,06 \pm 1,12$ суток), что совпадает с данными литературы о применении данных лекарственных веществ при лечении других заболеваний (Маринкин И.О., 1995; Кузнецова Т.А. с соавт., 1996; Пекарев О.Г. с соавт., 1996; Илизарова Н.А. с соавт., 1999; Попова Е.П. с соавт., 1999). Продолжительность периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки зависит и от степени распространения процесса, по нашим данным, чем больше степень поражения, тем больше продолжительность периода репарации, что находит подтверждение в литературе (Бодяжина В.И., 1994; Рудакова Е.Б., 1996; Прилепская В.Н. с соавт., 2000).

Оценивая эффективность проведенного лечения, отмечено, что в группе больных с местным применением имозимазы и фетосерма в периоде после ДЭК псевдоэрозии шейки матки эффективность значительно выше (96%), чем в группе с традиционным ведением (81%). При анализе отдаленных осложнений отмечено, что в группе сравнения у 4 (6,15%) больных были выявлены множе-

ственные кистозно-расширенные железы, что согласуется с данными литературы (Василевская Л.Н, 1986; Рудакова Е.Б., 1996; Прилепская В.Н. с соавт., 2000), тогда как в основной группе данный показатель констатирован значительно ниже, а именно, выявлены единичные кистозно-расширенные железы у 1 (2,2%) больной.

Таким образом, применение местного комплексного лечения, включающего имозимазу и фетосерм, в периоде после ДЭК псевдоэрозии шейки матки способствует активизации и ускорению репаративных процессов. По всей видимости, это связано с воздействием данных лекарственных веществ на разные фазы репаративного процесса.

Иммобилизированный протеолитический фермент «Имозимаза», примененный нами сразу после ДЭК псевдоэрозии шейки матки, воздействует на все компоненты воспалительной фазы репаративного процесса:

1. Обладает пролонгированным протеолитическим действием на некротические ткани и гной, устраняет среду для размножения патогенных микроорганизмов, и снижает частоту воспалительных осложнений (Макаров К.А. с соавт., 1980; Троицкий А.В. с соавт., 1987; Репина М.А., 1996; Пивень Л.А., 1998). Поэтому энзимную терапию сразу после ДЭК следует признать патогенетически оправданной, а роль протеолитических ферментов в ускорении процессов отторжения нежизнеспособных, поврежденных тканей значительной. Это находит подтверждение в нашей работе при наблюдении за отторжением струпа.

2. Являясь катализатором биохимических реакций, обеспечивает гидролиз белков и полипептидов до пептидов и аминокислот, которые, в свою очередь, благоприятно воздействуют на поврежденные ткани, повышая их репаративные способности, то есть стимулирует развитие грануляционной ткани (Коган А.С. с соавт., 1988; Маринкин И.О. с соавт., 1995; Пивень Л.А. с соавт., 1998; Илизарова Н.А. с соавт., 1999). В нашей работе это подтверждается исследованием цитологии мазков-отпечатков раневого дефекта после ДЭК в динамике лечения.

Фетосерм – это биологически активный стимулятор репарации, состоящий из полипептидов эмбриональной сыворотки телят, которые активизируют фазу регенерации репаративного процесса, за счет стимуляции пролиферации эпителия. Поэтому применение фетосерма патогенетически оправданно, а роль данного препарата в стимуляции эпителизации раневого дефекта значительна, это нашло подтверждение в наших исследованиях при измерении площади раневого дефекта в динамике.

Из выше изложенного можно сделать вывод, что местное применение иммобилизованного протеолитического фермента «Имозимаза» и биостимулятора репарации «Фетосерма» в периоде после ДЭК псевдоэрозии шейки матки влияет на все фазы репаративного процесса тканей шейки матки. Приводя в конечном итоге к активизации и ускорению репаративных процессов в шейке матки, что обуславливает патогенетическую целесообразность предложенного терапевтического подхода к ведению периода после ДЭК псевдоэрозии шейки матки у женщин фертильного возраста.

Преимущество комплексной терапии в период после ДЭК псевдоэрозии шейки матки по сравнению с традиционным ведением данного периода проявляется в укорочении длительности периода заживления и снижении частоты осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Цитология мазков–отпечатков с поверхности шейки матки объективно отражает течение воспалительного процесса после ДЭК псевдоэрозии шейки матки.
2. Местное применение после ДЭК псевдоэрозии шейки матки иммобилизованного протеолитического фермента «Имозимаза» ускоряет очищение раны от некротизированных тканей.
3. Местное применение препарата «Фетосерм» активизирует эпителизацию шейки матки после ДЭК псевдоэрозии шейки матки.
4. Комплексное местное применение протеолитического фермента и биостимулятора репарации после ДЭК псевдоэрозии шейки матки ведет к оптимизации репарации эпителия от эктопии без признаков эпителизации к эктопии в завершённой стадии эпителизации.
5. Использование местного комплексного лечения («Имозимаза» и «Фетосерм») после ДЭК псевдоэрозии шейки матки способствует снижению в 4 раза частоты обострений хронических процессов в придатках матки в период после ДЭК.
6. Применение после ДЭК шейки матки имозимазы и фетосерма позволяет повысить эффективность лечения псевдоэрозий шейки матки и в 1,6 раза сократить сроки лечения по сравнению с традиционным ведением данного периода.
7. Местное применение имозимазы и фетосерма после ДЭК в 3 раза уменьшает частоту развития кистозно-расширенных желез на шейке матки в отдаленные сроки после лечения псевдоэрозии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После диатермокоагуляции шейки матки по поводу псевдоэрозии шейки матки целесообразно проводить санацию раневой поверхности в период отторжения коагуляционного струпа иммобилизированным протеолитическим ферментом «Имозимаза», а в период эпителизации биологически активным стимулятором репарации «Фетосерм».

2. Оптимально обрабатывать коагуляционный струп имозимазой с активностью 50-100 МЕ/мл в объеме 3-5 мл сразу после диатермоэлектрокоагуляции и далее один раз в сутки до отторжения струпа под контролем кольпоскопии и цитологии мазков-отпечатков. Кратность процедур зависит от динамики отторжения и может варьировать от 1 до 3 раз. При обнаружении кольпоскопической картины, соответствующей очищенному раневому дефекту, необходимо переходить к обработке фетосермом в объеме, соответствующем 1 мл на 1 кв см, один раз в сутки количество процедур от 1 до 5-ти, до констатации сокращения площади раневой поверхности.

3. После ДЭК псевдоэрозии шейки матки для определения стадии репаративного процесса и оценки эффективности проводимой терапии целесообразно применять цитологическое исследование мазков-отпечатков раневого дефекта шейки матки с окраской по Романовскому-Гимзе. Переход цитограмм дегенеративно-воспалительного типа в воспалительный, характеризующийся преобладанием сегментоядерных нейтрофилов высокой степени сохранности, появлением клеток плоского эпителия, завершенным фагоцитозом, служит критерием перехода от энзимотерапии к применению стимулятора репарации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абраменко В.В., Костючек Д.Ф., Перфильева Г.Н. Гнойно- септическая инфекция в акушерско-гинекологической практике. - // С-Пб., 1994. – 150 с.
2. Адашкевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путем. Витебск, 1996.- 87с.
3. Амирян С.С. Энзимотерапия в медицине.//М.: Медицина.-1988.-189с.
4. Амбумаликов Р.А. Воспалительные процессы и их течение.- Рус. мед. журнал.- 1995.-№ 3.- С.167-169.
5. Амиросланов Ю.А. Современные представления о морфогенезе воспаления.// С.-Пб.,1996.-134 с.
6. Акунц К. В., Погосян Т.К., Саакян М.С. Микоплазменная инфекция при бесплодии в браке // Акушерство и гинекология. – 1990. - № 6.- С. 35-36.
7. Александреску Д., Лука В., Паску Ф. Атлас кольпоскопии: Пер. с рум. Бухарест, 1963.
8. Анкирская А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностика и лечение.// Рус. мед. журнал.-1998.-№5.-С.276-284.
9. Анчупане И.С. Урогенитальный трихомониаз и смешанные трихомонадно-гонококковые инфекции // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М.,1992.
10. Баракко Р. Кольпоскопическая диагностика патологии шейки матки. ЗППП 1995; 5.-32с.
11. Беднова В.Н., Васильева Н.М. Применение протеолитических ферментов для лечения трихомониаза // Вестн. Дерматол. и венерол.-1992.-№3.-С16-20.
12. Бенедиктов И.Н., Ольховикова С.В. Иммунная реактивность и неспецифические факторы защиты у больных с подострыми неспецифическими воспалительными процессами // Акушерство и гинекология. – 1986. - № 11. – С.59 – 61.
13. Бережная И.М. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз // Наукова думка. – Киев. 1988. – С. 192.

14. Бодяжина В.И. Неоперативная гинекология // Москва. Медицина. – 1990.- 235 с.
15. Бодяжина В.И. О герпетической и папилломавирусной инфекции половых органов // Акушерство и гинекология. – 1994.- № 5. – С. 67 – 72.
16. Бодяжина В.И. с соавт. Современные теоретические и практические аспекты проблемы воспалительных заболеваний женских половых органов // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний женских половых органов. – Москва. – 1990. – С. 13-24.
17. Бодяжина В.И. Хронические неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов. – М.: Медицина, 1994. – 325 с.
18. Бодяжина В.И., Железнов Б. И. Морфофункциональные изменения в очагах воспаления половой системы женщин // Акушерство и гинекология. – 1994. - № 7. – С. 3 – 9.
19. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии.Л.- 1989. – 231с.
20. Бургхардт. Атлас по патологии шейки матки и кольпоскопии. Лондон-Нью-Йорк 1991.-234 с.
21. Бычков В.И. Консервативное лечение неспецифического цервицита при фоновых и предраковых процессах слизистой оболочки шейки матки //Акушер.и гинекол.-1989.- № 4.- С.53-58.
22. Бычков В.И., Рог А.И. Оценка факторов риска развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Акушер.и гинекол.-1991.- № 5. - С. 53-54.
23. Василевская Л.Н.// Кольпоскопия.- М., 1986.- 204с.
24. Василевская Л.Н., Винокур М.Л. Основы кольпоскопии. М. Медицина 1986.- 205с.
25. Василевская Л.Н., Винокур М.Л., Никитина Н.И. Предраковые заболевания и начальные формы рака шейки матки. М. Медицина 1987.- 211с.
26. Васько Г.Ф. Профилактика и лечение гнойных осложнений ран неспецифическими биопрепаратами и протеолитическими ферментами: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Минск, 1989. – 16 с.
27. Васильев М.Н. Фоновые процессы шейки матки.// Минск.-1990.-115с.

- 28.Вдовин С.В., Жаркин Л.Ф. Нейроэндокринные изменения системы репродукции при острых и хронических воспалительных заболеваниях придатков // Акушерство и гинекология. – 1990. - № 12.- С. 58-61.
- 29.Вельш А.А. Экспериментальное обоснование применения иммобилизованного фермента имозимазы в комплексном лечении гнойных процессов в мягких тканях // Актуальные вопросы гнойной челюстно-лицевой хирургии.: Сб. научн. Тр. – Красноярск, 1988.- С. 18-20.
- 30.Вестеринен Э., Парола Э., Павонян Д.Ж. Цитологическая диагностика цервикальных инфекций // Общие инфекции. – М.,1988. – Т.1. – С. 88-116.
- 31.Вишневская Е.Е. Справочник по онкогинекологии. - Минск.-1994.-495с.
- 32.Вишнякова С.В., Ефремов А.В., Пекарев О.Г., Кузьмина В.В. Роль заболеваний, передающихся половым путем, в генезе эктопии шейки матки.// Материалы 11 Научно-практической конференции врачей « Актуальные вопросы современной медицины».-2000.-С.39.
- 33.Возникевич И.Г. Псевдоэрозия шейки матки, течение, диагностика, лечение.- Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Омск.-1993.-119 с.
- 34.Воробьев И.А. Справочник практического врача.// М.: Москва.-1992.-Т.1-2.- 189 с.
- 35.Волкова О.В. Функциональная морфология женской репродуктивной системы. – М.: Медгиз. 1983.- 223 с.
- 36.Вольф М., Рансберг К. Лечение ферментами. Пер. с англ. – М.: Мир, 1986. – 134с.
- 37.Воропаева С.Д. Условно-патогенные бактерии-возбудители генитальных инфекций // Акушерство и гинекология. – 1983. - № 7. -С.72-73.
- 38.Ганина К.П., Коханевич Е.В., Мельник А.Н. Диагностика предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки. – Киев.- 1984.-247с.
- 39.Гаршин В.Г. К вопросу о раневой инфекции. – Москва.-1981.-210 с.
- 40.Глазкова Л.К., Герасимова Н.М. Кожный зуд, акне, урогенитальная хламидийная инфекция.- Ст-Петербург.-1998.- С.136-140.

41. Гончар А.М., Коган А.С., Солганик Р.И. Раневой процесс и иммобилизованные протеолитические ферменты. – Новосибирск: « Наука » Сибирское отделение, 1986. – 120с.
42. Гончар А.М., Коган А.С., Сысолятин П.С. и др. Лечение гнойных ран протеазами, иммобилизованными на носителях // Раны и раневая инфекция: Тез. 2 Всесоюзной конференции.- М., 1986. – С.166- 167.
43. Гостищев В.К., Толстых П.И., Струков Ю.В. Микробные протеазы в лечении гнойно-воспалительных заболеваний // Клин. хир. – 1975.- № 8. – С.5- 9.
44. Гостищев В.К., Толстых П.И., Васильева З.Ф. и др. Опыт экспериментальных и клинических испытаний в медицине различных форм иммобилизованных протеаз и их ингибиторов // Вопр. мед. химии. – 1985. - № 4. –С. 212-214.
45. Гаршин В.Г. Раневой процесс, течение, диагностика.- М., Москва, 1981.-192 с.
46. Григорян А.В., Шехтер А.В., Толстых П.И. и др. Протеолитические ферменты в комплексном лечении ран // Хирургия. – 1979.- № 8.- С.18-22.
47. Давыдовский И.В. Общая патология Т. 2.-М.,1990.-323с.
48. Данилевский Н.Ф., Хоменко Л.А., Сидельникова Л.Ф. Перспективы применения иммобилизованных ферментов в стоматологии // Стоматология. – 1983. - № 3. – С. 32-34.
49. Дуглас С.Д., Куи П.Г. Исследование фагоцитоза в клинической практике.- М., Медицина.- Перевод с англ.- 1993. - 108с.
50. Ершов В.Н., Маринкин И.О., Пекарев О.Г., Сибирякова Г.И. Значение имозимазы в комплексном лечении больных с острыми неспецифическими послеабортными метроэндометритами // Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине: Материалы научно-практической конференции.- Новосибирск, 1995.-С. 104.
51. Железнов Б.И. Морфологический аспект острого воспаления придатков матки у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. - 1990. - № 6.- С. 65-70.

52. Железнов Б.И., Ельцов-Стрелков В.И. Некоторые теоретические и практические аспекты заболеваний шейки матки // Акушер.и гинекол.-1994.-№11.- С.9-15.
53. Земцов В.А. Современные методы лечения мочевого трихомониаза и трихомонадно-хламидийной инфекции у женщин // Автореф. Дис. ... канд. мед. наук.-М.,1998.-129с.
54. Зуев В.М. Лечение доброкачественных заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы с помощью СО – лазера // Автореф. дис. ... канд. мед.наук.- М.,1998.-135с.
55. Иванова О.И., Павлович В.Г. Предраковые заболевания шейки матки. – Л., 1983.-с.123.
56. Иванюта Л.И. Ферменты протеолиза в комплексном лечении воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин: Автореф. Дис. ... д-ра мед. наук.- Киев.- 1982. –38с.
57. Иванян А.И., Мешкова Р.Я., Крюковская С.Б., Мелихова Н.Ю. Комплексное лечение патологии шейки матки, обусловленной вирусом папилломы человека, с применением СО-лазерной вапоризации и комплекса эндогенных цитокинов// Вестн. акуш. и гинекол.-1999.-№2.-С. 114-118.
58. Илизарова Н.А, Шаклеин А.В. и др. Применение имозимазы для профилактики острых неспецифических метроэндометритов в первом триместре у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.// Актуальные вопросы современной медицины: Тезисы докл.- Новосибирск,1999.- С.58.
59. Илизарова Н.А. Применение геллазы для профилактики острых неспецифических эндометритов у женщин с неразвивающейся беременностью// Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Новосибирск,1999.-173с.
60. Исакова Л.М., Цитологическая и морфологическая характеристика при патологии шейки матки. Арх. пат. 1991;№1.
61. Камаев М.В. Инфицированная рана и ее лечение.- М.: Медицина,1970.-159с.

62. Кирющенко А. Хламидиоз и вирусные заболевания женских половых органов // Врач.-1994.- № 1.-С. 13-14.
63. Коваленко Г.А. Медицинские препараты пролонгированного действия на основе иммобилизованных лекарственных веществ для стоматологии.// Материалы VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство».-2000.-С.371.
64. Коган А.С., Семенова Л.А., Гончар А.М. и др. Течение раневого процесса под влиянием иммобилизованных протеолитических ферментов // Вестник хирургии. – 1983. -№ 8.-С.50-54.
65. Клименко Б.В. Характеристика действия энзимотерапии на течение заживления ран.- Киев, 1987.- 98 с.
66. Краузе Н.И. Раневой процесс.- Москва, 1989. – 104 с.
67. Коган А.С., Куликов Л.К., Морозов С.А. и др. Лечение гнойных ран некрэктомией и иммобилизованными протеолитическими ферментами // Хирургия. – 1984. - № 11.- С. 54-57.
68. Коган А.С., Соколов Б.Н., Мингареев А.Д. Токсичность раневого отделяемого в условиях пролонгированного протеолиза иммобилизованными ферментами // Хирургия. – 1988. - № 4. – С.4-44.
69. Козаченко В.П., Бычков В.И., Киселева Е.В. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки. М. Медицина .- 1994.-165 с.
70. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий // Москва. Авиценна.- 1995.- 317 с.
71. Кондриков Н.И., Иваник К.Р. Вопросы метаплазии многослойного плоского эпителия.- Москва, 1993.-76 с.
72. Кононов А.В. Местный иммунитет и регенерация слизистых оболочек при хроническом воспалении (биопсийное исследование).- Омск. –1993.-175с.
73. Коптелова Н.В. Оптимизация лечебной тактики у больных с фоновыми заболеваниями шейки матки. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- М.1994. –с.56.

74. Костава М.Н. Эффективность лечения фоновых заболеваний шейки матки у молодых нерожавших женщин солкогином и низкоинтенсивным лазером // Автореф. дис. ... канд. мед. наук.-М., 1994.-142 с.
75. Костина Г.А., Радаева И.Ф. Выбор наиболее эффективных сывороток крови различных видов животных // Цитология.-1994.-Т.36.- № 6.- С.558.
76. Костина Г.А., Радаева И.Ф., Андреева М.А, Шмелева С.Б. Сравнительный анализ аминокислотного состава сывороток крови различных видов животных при культивировании клеточных линий // Цитология.-1996.-Т. 36.-№ 2.- С. 559.
77. Костюченко Б.М., Шимкевич Л.Л., Амиросланов Ю.А. и др. Цитологические изменения обширных гнойных ран в процессе лечения в управляемой абактериальной среде // Сов. мед.- 1983. - № 4.- С. 34-40.
78. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия.- Киев, 1997.- 56 с.
79. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е. Перспективы научных исследований гинекологической клиники по проблеме инфекционной патологии.- Москва, 1997. – 117 с.
80. Краснопольский В.И. Патология влагалища и шейки матки.- М., 1997.- 272 с.
81. Краснопольский В.И., Манухин Н.И. Современные принципы профилактики и лечения острых неспецифических метроэндометритов.- М., 1997- 68 с.
82. Кудрявцева А.Н., Несета В.А., Вставская Ю.А., Веселова О.Ф., Бочанова Е.Н. Солкосерил в комплексном лечении язвенной болезни желудка и ДПК // Материалы VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство».- 2000.-С.169.
83. Кузнецова Т.А, Маркова Е.А., Гончар А.М. Эффективность местного лечения эндомиометрита иммобилизованными протеолитическими ферментами.//Акушер.и гинекол.- № 1.- 1997.-С. 81-83.

84. Кулавский В.А., Уткин Е.В. Некоторые вопросы клиники и диагностики воспалительных заболеваний внутренних органов у женщин // Акушер.и гинекол.-1984.- № 9.- С.56-58.
85. Куликов Л.К., Коган А.С. Роль пролонгированной энзимотерапии в комбинированном лечении длительно незаживающих ран // Вестник хир. –1987.- № 9. – С.53 – 56.
86. Куперт М.А., Березовский Б.С., Куперт А.Ф. Пролонгированная энзимотерапия в комплексном лечении кольпитов у беременных женщин // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск. – 1991. – С.219-220.
87. Лане В. Введение кольпоскопию. – Прага.- 1964. –с.128.
88. Линдер З.А. Иммунологическая реакция в ранах.// Арх. пат.-1983.- № 1.- С.30-32.
89. Литвицкий П.Ф., Фролов В.А., Дроздова Г.А., Казанская Т.А., Билибин Д.П., Демуров Е.А.// Под ред. В.А. Фролова. Патологическая физиология. Учебник.- М., 1997.- 240с.
90. Лысый Л.Т. Ранняя реакция организма на травму. – Кишнев.: Штиитца,- 1990. – 160 с.
91. Мавров И.И. Роль хламидий при воспалительных заболеваниях мочеполовых органов у женщин. // Акушерство и гинекология. – 1985. - № 7. – С. 18-19.
92. Мазурик М.Ф., Щербань П.Д., Щербань А.Д., Воронин Н.Ф. Некоторые показатели обмена белков и их прогностическое значение при заживлении гнойных ран // Хирургия.- 1984.- № 4.- С.13-15.
93. Макаров К.А., Кибардин С.А. Имобилизованные биопрепараты в медицине. – М., Медицина. – 1980. – 128с.
94. Малевич К.И., Русакевич П.С. Лечение и реабилитация при гинекологических заболеваниях. – Минск.- 1994. –с.198.
95. Малевич Ю.К., Коломиец А.Г., Герасимович Г.И. Диагностика генитальной инфекции // Акушерство и гинекология. – 1984. - № 11.- С. 77-78.

- 96.Малинина Э.В. Сравнительная оценка различных методов диагностики и терапии урогенитального хламидиоза у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М.1997.-с.122.
- 97.Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Организация специализированной помощи больным с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки. Метод рекомендации.-1991.-43 с.
- 98.Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Коптелова Н.В. с соавт. Хламидийная инфекция у больных с заболеваниями шейки матки.// Акушерство и гинекология . - № 6.- 1991.-С.53-54.
- 99.Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Сапрыкина О.А.,Багирова М.О. Иммунологические и микробиологические аспекты заболеваний шейки матки // В сб: Актуальные вопросы клинической медицины.-М.,1993.-56 с.
100. Маринкин И.О., Пекарев О.Г., Ершов В.Н., Склянова Н.А. Применение имозимазы для лечения больных с острыми неспецифическими метроэндометритами // Актуальные вопросы современной медицины: Тезисы докл.научно-практической конф. Врачей.-Новосибирск, 1995.-Т.2.-С.150.
101. Маринкин И.О., Пекарев О.Г., Ершов В.Н. и др.. Новые методы профилактики и лечения острых неспецифических послеабортных и послеродовых метроэндометритов // Практические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов.- Новосибирск, 1996.-19 с.
102. Марченко Л.А., Анкирская А.С. Значение генитальной герпетической инфекции в генезе воспалительных заболеваний женских половых органов / Пленум межведомственного Научно-практической конференции «Пути развития современной гинекологии» (тез.) - М.,1995-С. 70.
103. Матвеева Н.К., Файзулин Л.З., Альварес М.В., Лапик Т.Н., Жданов А.В., Ванько Л.В., Сухих Г.Т. Особенности состояния иммунной системы у женщин с воспалительными заболеваниями гениталий хламидийной и вирусной этиологии // Акушерство и гинекология. - № 1. – 1995. – С. 45-47.
104. Маянский А.Н., Галиулин А.Н.Реактивность нейтрофила.- Казань: Изд-во Казан. Ун-та.-1984.-159с.

105. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.- М.- Новосибирск: Наука, 1993.-256с.
106. Маянский Д.Н. Проблемы иммунитета в общей патологии.- Новосибирск, Наука.-1991.-С.74-84.
107. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – М.: Медицина, 1991. – 272с.
108. Маянский Д.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. – Казань, Магариф. - 1993. – 192с.
109. Межевитинова Е.А., Михайлова О.К. Трихомонадная инфекция: Клиническое течение, диагностика и лечение // Рус. мед. журн.-1998.-№5.-С.288-295.
110. Мелвин Г. Добсон. Полимикробная этиология воспалительных заболеваний органов малого таза // «Заболевания, передаваемые половым путем». Москва.- 1994. - № 2. - С. 7-11.
111. Метревели Д.М. Патогенетическое обоснование комплексного лечения сальпингоофоритов (Клинико-экспериментальное исследование) // Автореф. дис. ... докт.мед.наук.-Харьков, 1991.-47с.
112. Мохнач В.О. Новые лекарственные формы протеолитических ферментов.- М., 1994.-32 с.
113. Назаров В.Г. Факторы неспецифической резистентности репродуктивной системы женщины // Акушерство и гинекология. – 1987. - № 3. – С. 6 – 9.
114. Назаров В.Г., Блинов А.И. Изменение неспецифических гуморальных факторов резистентности при воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов// Акушерство и гинекология.-1982.- № 11. -С. 50-52.
115. Новикова М.Ю. Эволюция методов лечения больных с фоновыми процессами шейки матки.- М., 1995.- 78 с.
116. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. - М.- 1995.- 175с.
117. Пауков В.С., Салтыков Б.Б., Ермакова Н.Г., Шашлов С.В. Патологические аспекты хронического воспаления.- Арх. патол.- Т.60.- № 1-1998.- С.34-39.

118. Пекарев О.Г., Маринкин И.О., Ершов В.Н. Значение пролонгированной энзимотерапии для санации полости матки при острых метроэндометритах // Пути развития современной гинекологии: Материалы пленума Межведомственного Научного совета и Всеросс научно-практ. Конф.- Москва,1996.- С.74.
119. Пекарев О.Г. Первые результаты внутрисполостного введения протеолитического фермента "имозимаза" больным с трубно-яичниковыми абсцессами // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной хирургии: Материалы 3-й научно-практ. конф. молодых ученых Сибири и Дальнего востока.- Иркутск, 1996.-С.48.
120. Пекарев О.Г., Маринкин И.О., Пивень Л.А., Ершов В.Н., Любарский М.С. Применение протеолитического иммобилизованного фермента "имозимаза" в гинекологической клинике // Медико-фармацевт. информ. бюл.- Новосибирск, 1997.- Вып. 2 (51).- С. 3 - 5.
121. Пекарев О.Г., Маринкина Л.Ю., Ершов В.Н., Сибирякова Г.И. и др. Применение протеолитического фермента имозимаза для санации полости матки при острых метроэндометритах после артифициального аборта // Актуальные вопросы современной медицины: Тезисы докл. Научно-практ. конф. врачей. - Новосибирск, 1997.-Т.1-С. 396.
122. Петрова А.С., Агамова К.А., Ермолаева А.Г. Роль и место цитологической диагностики в клинической практике // Клини. лаборат. диагностика.- 1996.-№4.-С. 4-7.
123. Петрягин О.А., Иванюта И.А. Новые аспекты применения энзимотерапии.- Киев,1987.- 97 с.
124. Пигаревский Н.М. К вопросу о нейтрофилах.- Минск,1991.-112 с.
125. Пивень Л.А. Особенности течения воспалительных заболеваний влагалища у детей в условиях местной коррекции ферментом имозимаза // Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Новосибирск, 1998.-129с.
126. Плетнев С.Д. Диагностика и лечение фоновых процессов шейки матки.- М.,1996.-155 с.

127. Плюотно А.М. Выявление хламидийной инфекции по косвенным цитологическим признакам //Клин. лаборат. диагностика.-1998.-№5.-С.19-21.
128. Побединский Н.М. Новые методы лечения псевдоэрозии шейки матки.- Киев, 1993.-135 с.
129. Попова Л.Н. Возможности оценки динамики течения раневого процесса в клинике.- М., 1942.-201 с.
130. Покровская М.П., Макаров М.С. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран.- М.: Медгиз,1942.- 42с.
131. Поляк М.С., Ражанская Т.И., Яковлева Е.Р. Регуляторы активности ферментов и их применение в медицине.- М: Мед.,1989.-128с.
132. Попова Е.П. Воспалительные гнойные образования придатков матки в условиях местного пролонгированного протеолиза // Автореф. дис. ... канд.мед.наук.-Новосибирск,1999.-134с.
133. Попова Е.П., Маринкина Л.Ю.и др. Значение пролонгированного протеолиза при терапии воспалительных заболеваний в гинекологической клинике// Бюллетень СО РАМН.-1998.-№ 4.-С.23-26.
134. Прилепская В.Н., Ежова Л.С., Новикова М.Ю. Лейкоплакия шейки матки // Акушер. и гинекол.-1997.-№3.-С.24-26.
135. Прилепская В.Н., Костава М.Н., Назарова Н.М. Лечение фоновых заболеваний шейки матки у молодых не рожавших женщин //Акушер. и гинекол.-1992.-№ 8-12.-С53-56.
136. Прилепская В.Н., Устюжанина Л.А. Хламидийная инфекция у женщин с заболеваниями шейки матки. Новое в диагностике и лечении заболеваний, передающихся половым путем. Тезисы. М.1997; 191-192.
137. Прилепская В.Н.,Роговская С.И., Межевитинова Е.А. Кольпоскопия (практическое руководство).- М., 2000.-108 с.
138. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки.- М.,2000.- 435 с.
139. Прокопенко Л.Г., Чалый Г.А. Протеолитические ферменты и их ингибиторы, как модуляторы иммунных реакций // Фарм. и токсикол.-1987.-№ 5.- С.93-99.

140. Радаева И.Ф., Костина Г.А. Ростовые протеины для культивирования клеток.// Биотехнология: теория и практика.-1998.-№4.-С.49-54.
141. Радаева И.Ф., Костина Г.А., Шмелева С.Б., Андреева М.А. Исследование сывороток крови различных видов животных // Цитология. –1996.-Т.38.-№ 2.-С. 244.
142. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Радиохирургическое лечение при доброкачественных заболеваниях шейки матки// Вестник акушер. И гинекол.- 1999.-№ 1.-С. 84-87.
143. Радзинский В.Е., Буянова С.Н., Манухин Н.Б., Кондратиков Н.И. Патология влагалища и шейки матки.- М., 1997.- 278 с.
144. Репина М.А. Системная энзимотерапия.- М., 1996.-56 с.
145. Репаративные процессы и методы их регуляции. Сборник научных трудов.// Под ред. А.В. Николаева.-1991.-132 с.
146. Роговская С.И., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Кондиломы гениталий, обусловленные папилломавирусной инфекцией// Рус.мед.журн.-1998.- № 5.-С.309-311.
147. Романовская Н.П. Патология шейки матки.- М.,1971. – 198 с.
148. Рудакова Е.Б. Псевдоэрозия шейки матки // Автореф.дис. ... док.мед.наук.-Омск,1996.-320с.
149. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки.- Минск, 2000.-368с.
150. Савичева А.М. Хламидии как возбудители генитальных и неонатальных инфекций // Акушерство и гинекология. – 1982.- № 5.- С.6 – 9.
151. Салганник Р.И., Коган А.С., Гончар А.М. Течение раневого процесса на фоне пролонгированного протеолиза.- М., 1981.- 67 с.
152. Саркисов Д.С. Избранные лекции по курсу общей патологии.- М., 1992.- Вып.1.- 97 с.
153. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека.- М.,1995.-246 с.

154. Семенова Т.В., Красников Д.Г., Сударикова А.Р. Клиника, диагностика и лечение генитального герпеса у женщин // Акушерство и гинекология. – 1990. - № 6. – С. 70-75.
155. Сергеева К.А., Линькова Н.А., Цукерман Б.М., Мальченко В.Е. Особенности кровообращения в области инфицированной раны // Хирургия.- 1982.- № 4.- С.23-25.
156. Серов В.В.Бюл. exper.биол.-1997.-№ 3.-С.244.
157. Серов В.В. Воспаление, иммунитет, гиперчувствительность. // Арх. Патологии. – 1984. - № 5. – С.6-10.
158. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление: Руководство для врачей.- М., 1995.- 245 с.
159. Сидорин В.С. Патоморфология в Санкт-Петербурге / Под редакцией Н.Д. Аничкова. С-пб.-1993.-С. 177-192.
160. СмольяниниковА.В., СаркисовД.С. //Арх. пат.-1994.-вып 3.-С. 3-12.
161. Снисаренко Е.А. Тактика ведения и лечения девушек- подростков с псевдоэрозиями шейки матки // Автореф. дис. ... канд.мед.наук.- Барнаул, 1999.- 124 с.
162. Снисаренко Е.А., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Лечение псевдоэрозии шейки матки у подростков // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы IX Научно-практической конференции «Новосибирск на рубеже XXI века» Новосибирск, 1999.- С. 25-26.
163. Снисаренко Е.А., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Методы консервативного лечения псевдоэрозий шейки матки у подростков.// Материалы III Всероссийской научно-практической конференции.- Новосибирск,1998.-С.144-145
164. Соколов Б.Н. Эффективность пролонгированного протеолиза иммобилизованным протеолитическим ферментом при лечении гнойных ран: Автореф. Дис. ... канд. Мед. наук. – Л.,1986. – 23 с.
165. Струков А.И. Микроциркуляция и воспаление // Акушерство и гинекология. – 1991. - № 7. – С. 71 – 75.

166. Струков А.И. Новые аспекты учения о воспалении // Арх. Патологии. - 1981. - № 1. – С. 3-12.
167. Струков А.И., Пауков В.С., Кауфман О.Я. Общая патология человека.-М., 1990.-Т.1-2.- 342 с.
168. Стручков В.И. Фармакологические свойства протеолитических ферментов.- С.-Пб., 1984.- 85 с.
169. Стручков В.И., Колосов В.В. Способы и методы применения энзимотерапии в медицине.- М.,1970.- 77 с.
170. Сысолятин П.Г., Коган А.С. Применение пролонгированного протеолиза в лечении деструктивных процессов.- М., 1986.- 77 с.
171. Толстых П.И., Гостищев В.К., Власов Л.Г. и др. Клиническое применение иммобилизованных ферментов в хирургии. Состояние и перспективы // Хир. – 1985. - № 9. – С. 129 –136.
172. Толмачев В.А. Пролонгированный протеолиз, клинические вопросы.-М., 1994.-97 с.
173. Томчина А.В. Роль хламидий в возникновении воспалительных заболеваний половых органов у женщин // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Смоленск,1997.
174. Троицкий А.В., Коган А.С. Новые биотехнологии в производстве ферментных препаратов.- Новосибирск,1987.- 88 с.
175. Усов С.А. Применение иммобилизованной бактериальной протеиназы (имозимазы) в комплексном лечении разлитого гнойного перитонита. : Автореф. дис. ...канд. мед. наук.- Новосибирск, 1990. – 19с.
176. Фокина Т.А. Комплексная терапия заболеваний шейки матки у больных с нарушением менструального цикла // Автореф. дис. ... канд.мед.наук.- М.,1990.-132с.
177. Халиков А.Д., Колесниченко И.Ю., Кузнецова О.Ю. Механизм цитопротекторного действия солкосерила в составе анестезиологического пособия у больных высокого риска.// Материалы VIII оссийского национального конгресса «Человек и лекарство».-2000.-С.11.

178. Ханин А.Г., Гранин С.П. Энзимотерапия.-М.,1976.- 45 с.
179. Хмельницкий О.К. Заболевания шейки матки.- М.,1994. – с.145
180. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний.- Спб.,1994. – с.156
181. Шапошников Ю.Г., Рудаков Б.Я.,Черенцов А.А. Оценка течения репаративных процессов в ранах // Хирургия.- 1984.-№4 - С.11-13.
182. Шнейдер А.Б. Влияние некоторых полисахаридных препаратов на скорость заживления ран кожи вторичным натяжением.- Автореф. дисс...канд. мед. наук.- Минск, 1993.-24 с.
183. Чомахидзе Ш.В. Вопросы общей патологии.-М.,1980.-101 с.
184. Чикин В.Г., Рудаков Б.Я. Цитологическая диагностика течения репаративного процесса.- Минск, 1989.-125 с.
185. Яковлева И.А., Курбанова А.И. Предопухолевые состояния и опухоли шейки матки: Руководство по цитологической диагностике опухолей и предопухолевых процессов.-М.,1985.- с.204.
186. Alaniz Sanchez A., Flores Martinier A. et al. Chlamydia trachomatis displasia cervical. Genecol Obstet Mtd 1995;63:9;377-381.
187. Arroyo R., Alderete J.F. Two Trichomonas vaginalis surfase proteinases bind to host epitelial cells and are related to levels of cytoadherence and cytotoxicity // Arch. Vtl. Res.-1995.- Vol. 26, № 3.-P.279-285.
188. Anderson M.C. et al. Intergrated Colposcopy, Chapman & hall Medicak. 1996.II.
189. Anderson J.R.General tract infection in women // Med.Clin. North. Am.-1995.- Vol. 79., № 6.-P.1271.
190. Abbott J. Clinical and microscopic of vaginal yeast infection: a prospective analysis // Ann. Emerg. Med.- 1995.- № 25 (5).- P.587-591.
191. Ashsley R., Koelle D.M. Immune responses to genital herpes infection / In: Advances in Host Defence Machanisms (Quinn TC, ed.)//Sex.Trans.Dis.-New York:Raven press,1992.-P.201-238.

192. Amsel R., Toffen P., Spiegel C. Et al. Nonspecific vaginitis diagnostic criteria and eridemiologic association // Amer. J. Med.-1983.-v.74.-P.14.
193. Barlett J.G., Moon N.E., Goldstein P.R. et al. Cervical and vaginal bacterial flora: ecologicniches in the lower female genital tract// Amer. J.Obstet. Gynecol.-1989.-v.134.- № 4.-P.438-445.
194. Banton D. Pathology and cytology, atlas.- New York,1990.- 132 p.
195. Boon M.E., Suurmeijer A.H. The PAP Smear //Coulomb Press Leyden.-1991.- P.77-82.
196. Borisov I., Mainkhard K. The relationship between genital Chlamydial infections and the presence of cervical intraepitelial neoplasia. Akush Ginek 1995; 34:3.39-40.
197. Brugha R.et al. Gtnital herpes infection: a review // Int. J. Epidemiol.-1997.- № (4).-P.698-709.
198. Berhard C., Mougine C., Lab M. New approaches to the patjgenesis of human papilloma induced anogenital lesion. The role of co-factors and coinfection // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.-1994.-№ 3.-P.237-250.
199. Burghart E/ Kolposcopie.- Stuttgart-Ntw York,1981.-253p.
200. Cartier R.Practical Colposcopy.- Statgart–New York, 1984.P.114-138.
201. Catlin B.W. Gardnerella vaginalis: characteristics, clinical cjsiderations and controversies //Clin. Microbiol. Rev.-1992.-Vol.5, № 3.-P.213-237.
202. Cirelli R., Tying S.K. Interferons in human hfillomavirus infections // Anti-viral.Res.-1994.-№ 24 (2-3).-Pfo191-204.
203. Chaudguri M., Chatterjee B.D. Pathogenic potential of Gardnerell vaginalis on the female urogenital system. J. Indian. Med. Assoc.-1996.- Jan; 94 (1).-P.11-13.
204. Claude Compel M.D.et al./ Atlas of diagnostic Cytology.-New York,1988.- 237 p.
205. Coleman D. Regulation of macrophage phagocytosis// Europ.J. Clin.Microbiol.-1990.-Vol.5.-P.1-6.
206. Coleman D., Evans D. Biopsy, Pathology and cytology of cervix.- London,1998.-396p.

207. Cook R.L., Redonto-Lopez V., Schmitt C. Et al. Clinical microbiological and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis// J.Clin. Microbiol.-1992.-Vol.30.-№ 2.-P.870-871.
208. Escherbach D.A. Bacterial vaginosis: Emphasis on Upper Genital Tract Complication // Obstet Gyn. Clin. Nort. Am.-1991.-Vol.16-№3.-P. 593-610.
209. Eshenbach D.A. Vaginal infection. Clin Obstet Gyn.-1993.-Vol.18-№7.-P. 463-472.
210. Fari A. Les infections en gynecologie // J. Gynecol. Obst. Biol. Repr.-1993.-v.12.- №3.-P.225-241.
211. Gangrily R., Waldman R.H. Infection of the female genital tract// Infect.Dis. Obstet.// Ed.G.R. Mocuf.-1982.-P.34-42.
212. Galloway D.A. Human papillomavirus vaccines: a warty problem // Infect. Agents Dis.-1994.-№ 3 (4).-P.187-193.
213. Hammond C.B., Jelovsen F.R. Effect of long-term estrogen replacement therapy // Neoplasia. J. Amer. Obstet. Gynecol.-1988.-Vol.133.-№ 6.-P.137-140.
214. Hare M.J., Taylor-Robinson D. Et. al. The Role of C. trachomatis in genital tract and associated disease // J. Of Clinical Pathology.-1980.-Vol.33.-№ 4.-P.205-233.
215. Heinrich I., Heinrich J. Chlamydia infection and CIN. Zentralbl Gynakol 1994;116:7: 410-415.
216. Herrington C.S. Human papillomaviruses and cervical neoplasia II. Interaction of HPV with other factors // J. Clin. Pathol.-1995.- № 48.-P.1-6.
217. Hill J.A., Anderson D. J. Human vaginal leukocytes and the effects of vaginal fluid on lymphocyte and macrophage defense functions // Am. J. Obstet. Gynecol.-1992.-Vol. 166, № 2.- P. 720-726.
218. Hudson M.M.T., Talbot M.D. Ureaplasma urealyticum // STD& AIDS.-1997.-8 (suppl.1).-P.546-551.
219. Horowitz B., Nagy E., Horst E. Et al. Vaginal Lactobacillosis // Abstract book Third international symposium on Vaginitis/Vaginosis, 1994.-Hotel Madeira Palacio Funchal, Portugal.-P.39.

220. Jonson R.E., Nahmias A.J., Magder L.S. et al. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simple virus type 2 infection in the United States // *N.Engl.J.Med.*-1989.-Vol.321.-P.7-12.
221. Kamb M.L. Cervical Canser Screening of Vomen attending STD clinics // *Clin. Infect. Dis.*-1995.-Vol.20.-№ 1.- P.98-103.
222. Kent H.L. Epidemiology of vaginitis // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*-1991.-Vol. 165, № 4, pt.2.-P.1168-1175.
223. Kruger T., Baer J. Induction of neutrophil chemoattractant cytokines by *Mycoplasma hominis* in alveolar type 2 cells // *Infect. Imunn.*-1997.-Vol.65.-№ 12.- P.5131-5136.
224. Larsen B. Vaginal flora in health and disease // *Clin. Obstet. Gynecol.*-1993.- Vol. 36.-№ 1.-P.103.
225. Mardh P.A. The vaginal ecosystem // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*-1991.- Vol.165.-№ 4.-P.1163-1168.
226. Masfari A.N., Duerden B.L. Quantitative studies of vaginal bacteria // *Genitorin. Med.*-1986.-Vol.62.-№4.-P.256-263.
227. Mindel A. Genital Herpes –“The Forgotten Epidemic // *Herpes. The journal of International Herpes Management Forum.*-1994.- № 1 (2).-P.39-48.
228. Razin S. DNA probes and PCR in diagnosis of mycoplasma infections // *Mol. Cell. Probes.*-1994.- № 8 (6).-P.497-511.
229. Richard L., Sweet M.D., Schachter J. et al. Chlamydial infection in Obstetrics and Gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 26:1:143-160.
230. Rosas Arseo J., Toca Porraz L., Diaz Esponda C. Chlamydia trachomatis en cervix uterine. *Ginecol Obstet Mex* 1993; 61: 326-328.
231. Rubin J., Farber J. *Essential Patology.* - Philadelphia, 1990.
232. Ruitter A., Thin R.N. Genital herpes. A guide to pharmacological therapy // *Drugs.*-1994.- № 47 (2).- P. 297-304
233. Singer A., Monaghan J. M. *Lower Genital Tract Precancer. Colposcopy, Pathology, Treatment,* Blackwell Science Inc. 1994.

234. Stravraky K.M., Rawls W.E., Chiavetta J, et al. Sexual and socioeconomic factors affecting the risk of past infections with herpes simplex virus type 2 // Am. J. Epidemiol. - 1983. -Vol.118. - P.109-121.
235. Sweet R.L. New approaches for the treatment of bacterial vaginosis // Amer.J. Obstet. Gynecol.-1993. - Vol.169.- № 20.- P.479-482.
236. Yee A.S., Twombly-al-Hallong K. et al. Chlamydia Trachomatis screening in family planning clinic// Fam. Pract. Res.J. - 1993. - Vol.13.-№ 14.-P.365-372.
237. Winkle W. Atlas of diagnostic, pathology and cytology of cervix.-New York,1991/-143 p.
238. Ward M.E. An update on the immunology of chlamydia infection / Proc. 3 rd Meet.Int. Soc. Chlam. Res.,11-14 Sept.1996.-P.58-62.
239. Weber J.T., Johnson R.E. New Treatment for Chlamydia Genital Infection // Clinical Infectious Diseases.-1995.- № 20 (Suppl. 1).-P. 66-71.
240. Thomas G. et al. Infections with herpes simplex virus type 2 // Am. J. Epidemiol. - 1992. -Vol.87. - P.119-124.
241. Stephan E. The new treatment pathology of cervix. London, 1912.- 96 p.