

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Г.А.Вакуленко, Е.В. Коханевич, А.В. Базарная

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика Киевская городская онкологическая больница

Резюме. Рассмотрен вопрос об адекватной терапии с целью расширения показаний к органосохраняющему лечению тяжелых форм дисплазий, внутриэпителиального рака и начальных форм рака шейки матки. Одним из основных этиологических факторов в возникновении вышеперечисленных патологий является вирусное инфицирование. Проанализирована комплексная терапия 599 пациенток, которая, в зависимости от преобладания этиологических и сопутствующих факторов, включала: противовирусный и иммунокорригирующий препарат «Протефлазид», гормональные, антибактериальные, противовоспалительные и нормализующие микрофлору влагалища препараты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что адекватно, подобранная нео-адьювантная терапия позволит подобрать органосохраняющий вид лечения и добиться полной, медико-социальной, трудовой реабилитации женщин с сохранением генеративной функции и высокого качества жизни.

Ключевые слова: дисплазия, внутриэпителиальный рак, начальные формы рака шейки матки, нео-адьювантная терапия, органосохраняющее лечение, противовирусная терапия, протефлазид.

Введение

В структуре онкологической патологии рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест.

Последнее десятилетие характеризуется изменением структуры заболеваемости РШМ, четко прослеживается тенденция к его росту у женщин репродуктивного возраста во всех странах мира [1, 2, 7].

В литературе более 30 лет идет постоянная дискуссия по поводу наиболее адекватного лечения тяжелых форм дисплазий, внутриэпителиального рака (CIN-III) и начальных форм рака шейки матки (НФРШМ) у молодых женщин. Обнадеживающие результаты излечения ранних форм опухоли при постепенном уменьшении объема хирургических вмешательств стали поводом для развития нового направления в онкогинекологии — органосохраняющего лечения (Е.Г. Новикова 1998). Учитывая то, что злокачественная опухоль в преинвазивной и микроинвазивной стадиях имеет локальный характер и удаление первичного очага может привести к излечению, все чаще применяются щадящие хирургические методы лечения: конусовидная электро-эксцизия, крио-, лазеродеструкция опухоли. В то же время необоснованное применение щадящих методов лечения приводит к прогрессированию процесса и ставит под угрозу жизнь больных, а неадекватно расширенное лечение приводит к потере физиологической функции женского организма, снижению качества жизни молодой женщины. Возможно, широкий диапазон лечебных воздействий связан с недооценкой патогенетической неоднородности РШМ, отсутствием этиотропного и патогенетически обоснованного лечения, о чем свидетельствуют работы последних лет [4, 6, 9].

Значительная распространенность сверхрадикального лечения, с одной стороны, и необоснованно экономное лечение, которое приводит к возникновению рецидива с другой стороны, — явились поводом для проведения настоящего исследования.

Цель работы — разработка патогенетически обоснованного лечения больных с патологией шейки матки и разработка алгоритма комплексного исследования.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование 599 больных с CIN-III, НФРШМ (средний возраст больных составил - 36 лет). Использовались общепринятые и специальные методы обследования (см. алгоритм). В зависимости от преобладания этиологических и сопутствующих факторов, выделено три патогенетических варианта:

I - с наличием экзогенных этиологических и сопутствующих факторов;

II - с эндогенными факторами влияния;

III - и с сочетанием экзо- и эндогенных этиологических и сопутствующих факторов.

У больных I патогенетического варианта выявлены такие основные этиологические экзогенные факторы: вирусное инфицирование (89%), трихомониаз (41%), хламидии (24%), candida alb. (21%) и их сочетание (43% случаев).

Прежде чем выбрать объем хирургического лечения больным НФРШМ, мы проводили нео-адыювантную патогенетическую терапию (в зависимости от выявленных экзогенных, эндогенных и сопутствующих факторов). Лечение больных включало следующие этапы: этиотропное лечение, контроль его эффективности, хирургическое лечение в адекватном объеме.

Этиотропное лечение для больных I патогенетического варианта состояло в устранении экзогенных этиологических и сопутствующих факторов; для больных II патогенетического варианта — в устранении эндогенных и сопутствующих факторов; для больных III патогенетического варианта — в устранении как экзо-, так и эндогенных и сопутствующих факторов. Учитывая то, что основным этиологическим фактором в развитии РШМ является и вирус папилломы человека [5], особого значения заслуживает применение противовирусных препаратов. В частности, при наличии признаков вирусного инфицирования назначали курс лечения препаратом «Протефлазид», имеющим прямое противовирусное (за счет ингибиции ДНК-полимеразы и тимидинкиназы в вирусинфицированных клетках) и иммунокорректирующее действие (за счет индукции выработки эндогенных α - и γ – интерферонов). Протефлазид назначался как местно (в виде вагинальных тампонов в разведении 1:4 с физиологическим раствором), так и per os по схеме: 1 неделя — по 5 капель 3 раза в сутки, 2-3 недели по 10 капель 3 раза в день, 4 неделя — по 8 капель 3 раза в день.

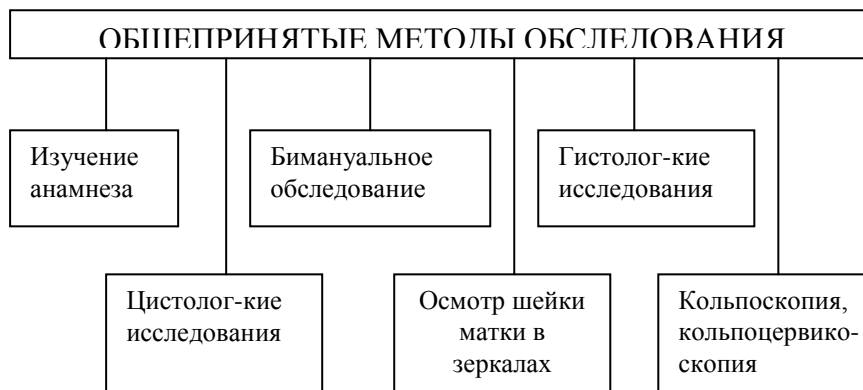
Курс лечения протефлазидом при соответствующих показаниях дополняли противомикробными препаратами, средствами для восстановления нормальной микрофлоры влагалища (вагилак, лактобактрин). По окончании лечения проводили кольпоскопический цитологический мониторинг, а также контроль инфицированных вирусом с помощью ПЦР.

Гормонокоррекция у больных II и III вариантов проводилась эстроген-гестагенными препаратами, антигонадотропными, и аналогами рилизинг-фактора — гонадолиберинами. Для проверки восприятия к гормонотерапии проводилась иммуногистохимическая реакция с использованием стрептовидин-биотиновой системы (реактивы фирмы «ДАКО») для определения рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП) в опухолевых клетках.

Результаты исследований и их обсуждение

В результате проведенного исследования у больных I патогенетического варианта экспрессия гормональных рецепторов не определена. У большинства больных II и III патогенетических вариантов определена высокая и умеренная степень экспрессии РЭ и РП. Это свидетельствует о гормонообусловленности опухоли шейки матки у больных II и III патогенетических вариантов, т. е. указывает на то, что в будущем можно назначать гормонокоррекцию и оценивать прогноз.

Следующим этапом нашей работы была проверка эффективности и целесообразности нео-адыювантного патогенетического лечения, которое оценивали с помощью субъективных и объективных критериев: клинического, кольпоскопического, бактериологического, вирусологического, иммунологического, гормонального и гисторадиоавтографического исследований.



Алгоритм комплексного обследования больных при диагностике патологии шейки матки.

В результате этиотропного лечения у больных I патогенетического варианта отмечены субъективные изменения (уменьшение боли, отеков, зуда гениталий) и объективные изменения в кольпоцервикоскопической картине (у 96 % больных уменьшилась площадь очага, уменьшились или исчезли признаки воспалительного процесса). У 3-х больных, у которых имело место распространение процесса на свод влагалища, после местного применения протекфлазида процесс остался только в I и II зонах экзоцервикса. В одном случае

кольпоскопические признаки характеризовались полями дисплазии без полиморфизма; при цитологическом исследовании материала с поверхности шейки матки и цервикального канала выявлены признаки дисплазии умеренной степени.

При повторном бактериоскопическом контроле выявлено отсутствие патогенной микрофлоры у 93,7 % больных. Частота выявления ДНК ВПЧ с помощью ПЦР уменьшилась с 69,2 % (до лечения) до 5,4% (после лечения).

У больных II патогенетического варианта после проведения адьювантной патогенетической терапии при клиническом и кольпоскопическом исследовании обнаружилось, что у 77 % больных уменьшился отек шейки матки. После проведения гормональной коррекции отмечено сбалансирование показателей гормонального фона у 86,3 % больных. Коррекция иммунного состояния способствовала заметным изменениям в сторону нормализации большинства показателей (89 %), но полной нормализации клеточного и гуморального иммунитета и факторов неспецифической резистентности организма не наступило.

У больных III патогенетического варианта клинические и кольпоскопические признаки характеризовались уменьшением отека слизистой оболочки шейки матки (48 % больных). Благодаря устранению воспалительного процесса у 84 % больных уменьшился патологический очаг, но кольпоскопическая семиотика осталась неизменной. При бактериоскопическом контроле после первого курса нео-адьювантной терапии у 92 % больных нормализовались показатели влагалищного содержимого, но у 4 % выявлена трихомонадная инфекция (возможно, за счет реинфицирования или недостаточно тщательного лечения), и они были пролечены дополнительно. Частота выявления ДНК ВПЧ при повторном исследовании уменьшилась на 83 %. Иммунологический дисбаланс уменьшился у 74 % пациентов этой группы, но нормализации всех исследованных иммунологических показателей достичь не удалось. В результате проведения гормонокоррекции, необходимой в связи с выраженной гиперэстрогемией у больных III варианта, улучшение показателей отмечено у 73,1% больных.

Для дополнительного обоснования целесообразности и эффективности проведения нео-адьювантной патогенетической терапии определялась пролиферативная активность опухолевых клеток с помощью метода гисторадиоавтографии.

Анализ результатов показал, что при I и II патогенетических вариантах после проведения лечения пролиферативная активность, количество митозов, индекс матки и митотический индекс значительно уменьшились, но у 30 % больных III патогенетического варианта проведенные меры не способствовали уменьшению показателей пролиферативной активности опухоли.

Значительные отличия в показателях пролиферативной активности опухоли у вышеупомянутых больных свидетельствуют о патогенетической неоднородности РШМ. Если при I этиопатогенетическом варианте этиотропное лечение было эффективным в 96,8 % случаев, то для больных других вариантов эффективность составляла соответственно 85 % и 76,5 %. Это свидетельствует о том, что для больных I варианта прогноз излечения может быть благоприятным, у больных II варианта — менее благоприятным, а у больных III варианта — сомнительным. Поэтому к выбору метода органосохраняющего лечения больных II и III вариантов нужно подходить очень осторожно, учитывая состояние иммунной и гормональной систем.

Выводы

Полученные результаты исследования этио-патогенетического подхода к лечению больных НФРШМ свидетельствуют о том, что адекватно подобранное этиотропное лечение противовирусным препаратом «Протефлазид» в комплексе с противомикробной, противовоспалительной терапией и средствами, нормализующими биоценоз влагалища, является весьма эффективным и может уменьшать пролиферативную активность опухолей, что позволит применить органосохраняющее лечение. В случаях с отсутствием

положительной динамике целесообразно выполнить более расширенное хирургическое вмешательство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанковская Г.К., Федоренко О.В., Новый взгляд на лечение дисплазий эпителия шейки матки // Здоровье женщины. - 2002. - № 4 (12).-С. 5-6.
2. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия: атлас. - К.: Вища школа. - 1997. - С. 49.
3. Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. - М.: Издательский дом ВИДАР-М. - 2002. - С. 108.
4. Бахидзе Е.В., Косников А.Г., Максимов С.Я. Патогенетическая неоднородность рака шейки матки//Вопр. онкол. -1996. - Т. 42. - № 5. - С. 45
5. Киселев. Ф.Л. Вирусы папиллом человека как этиологический фактор рака шейки матки: значение для практики здравоохранения//Вопр. вирусол. - 1997. - Т. 42. - № 6. - С. 248-251.
6. Исакова Л.М. Современные представления об этиологии и патогенезе рака шейки матки // Журн. Практ. врача. - 1996. - № 3. - С. 35.
7. Aceituno L, Ares S., Ortiz A et al. Revisijn epidermiological del carcinoma de cervix // Clin. ivest. Ginecol. Obstet. -1990. -17. - № 1. - P. 23-34.
8. Lopes A, Pearson S.E., Mor-Yosef S. et al. Is it time for e reconsideration of the criteria for cone biopsy//Brit.J. Obstet. And Gynaecol. -1989 -V. 96. -№11. -P. 1345-1347.
9. Sugimori H. Patbophysiologic feature and treatment of cervical adenocarcinoma//J. Jap. Soc. Cancer Therahy. - 1994. - Vol. 29.- № 2. - P. 159.