

**Г.А. Вакуленко**

Национальный медицинский университет  
им. А.А. Богомольца, Киев,  
Украина

**Ключевые слова:** рак шейки матки, иммуностимуляция, гормонокоррекция.

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И НАЧАЛЬНЫМ МИКРОИНВАЗИВНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ С ПРОВЕДЕНИЕМ ИММУНО- И ГОРМОНОКОРРЕКЦИИ

**Резюме.** Представлены результаты этиопатогенетического лечения больных с начальным микроинвазивным раком шейки матки, которое предусматривает ликвидацию не только патологического очага, но и коррекцию сопутствующих патологических состояний. Показана перспективность неспецифической иммуностимуляции организма с помощью препарата Пропес.

### ВВЕДЕНИЕ

Повышение частоты предраковых состояний и рака шейки матки (РШМ) у женщин репродуктивного возраста соотносится с увеличением количества заболеваний, передающихся половым путем и ассоциированных с вирусами папилломы человека и простого герпеса, а также оппортунистических инфекций и ряда соматических заболеваний на фоне ослабленной иммунной защиты организма и гормонального дисбаланса [2, 5, 6, 18, 22]. Не исключено, что хроническое рецидивирующее течение этих заболеваний может способствовать возникновению предраковых состояний и РШМ. В литературе постоянно обсуждается вопрос о наиболее рациональном лечении больных с начальными формами РШМ (НФРШМ). Одни авторы подчеркивают необходимость разработки органосохраняющих методов лечения больных онкологического профиля, особенно пациенток репродуктивного возраста с НФРШМ [8, 9–12, 15, 16]. Классические методы лечения (комбинированный и сочетанно-лучевой) обуславливают хирургическую или лучевую кастрацию с развитием посткастрационного синдрома, значительно выраженных нарушений гомеостаза, что отрицательно сказывается на психике, приводит к инвалидизации женщин трудоспособного возраста. Другие авторы [13, 17, 19–21] настороженно относятся к выполнению органосохраняющих операций вследствие возможного риска возникновения рецидивов заболевания. Отсутствие единого мнения относительно методов лечения больных с НФРШМ, а также широкий диапазон существующих способов лечения побуждают к научному поиску дополнительных воздействий на организм, способствующих торможению развития опухоли.

Данные В.Н. Прилепской [15] указывают на обязательное лечение фоновых заболеваний при

предраковых состояниях и РШМ. В единичных работах [3, 8, 23, 24] обращено внимание на то, что при злокачественных новообразованиях женских половых органов следует назначать лечение с учетом состояния иммунной системы и наличия сопутствующих факторов риска.

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы было повышение эффективности щадящего, органосохраняющего хирургического лечения женщин молодого возраста с НФРШМ и эндогенными сопутствующими факторами риска с помощью препаратов для иммуно- и гормонокоррекции.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемую группу включили 29 пациенток (средний возраст  $36 \pm 2$  года) с патологией шейки матки, рецидивами заболеваний после неэффективного предшествующего лечения и стойкими формами вагинальной инфекции. Из них у 22 больных отмечена умеренная и тяжелая дисплазия (CIN-2, CIN-3), а у 7 — установлен диагноз микроинвазивного рака с начальной инвазией (T1a).

Проанализированы предшествующие методы лечения больных, у которых наступили рецидивы: у 7 с умеренно выраженной дисплазией проводили консервативное лечение (биостимуляторы, антисептики), у 9 с доброкачественными (фоновыми) патологическими процессами и у 7 с тяжелой дисплазией произведена диатермокоагуляция или лазерная вапоризация и криодеструкция шейки матки. Несмотря на неэффективность лечения, некоторым больным консервативное лечение проводили в течение длительного времени, а диатермокоагуляцию выполняли 2–3 раза.

У этих больных отмечены нарушения иммунного и гормонального статуса. Хирургическое лечение основного заболевания сочетали с иммуно- и гормонокоррекцией. В качестве иммуно-

дулятора использовали препарат Пропес, который представляет собой комплекс пептидов и свободных аминокислот, полученных в результате специфического протеолиза белков из эмбриональных тканей крупного рогатого скота. Он стимулирует активность макрофагов и естественных киллеров, реализующих первую линию иммунной защиты. Препарат вводили внутримышечно по 2 мл ежедневно в течение 10 дней. Для гормонокоррекции использовали препараты, содержащие эстрогены и гестагены, — норэтистерон, этинилэстрадиол + левоноргестрел (по противозачаточной схеме) [7, 14].

У больных проводили кольпоцервикоскопию, цитологическое исследование мазков на наличие койлоцитарной атипии, морфологические исследования, гормональную кольпоцитодигностику, микробиологическое исследование отделяемого из цервикального канала, влагалища, уретры, радиоиммунологическое определение концентрации стероидных гормонов яичников, определяли показатели клеточного и гуморального иммунитета.

При использовании тестов кольпоцитодиагностики, принципом которой является изучение степени пролиферации слизистой оболочки влагалища на протяжении менструального цикла, время овуляции определяли с помощью ультразвукового исследования. Кроме того, использовали предложенный нами прибор — датчик теплового потока [1], который позволяет фиксировать повышение температуры (теплотдачи) органов малого таза (по принципу измерения базальной температуры) для определения времени овуляции. Физиологические колебания иммунологических показателей в норме были получены на основании обследования 95 практически здоровых лиц. Статистическую обработку данных выполняли с использованием t-критерия Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

По данным кольпоцервикоскопии у 22 больных на фоне экзо- и эндоцервицита обнаружены следующие виды эпителиальной дисплазии: простая лейкоплакия, поля дисплазии, папиллярная зона дисплазии, предопухолевая зона трансформации. Кондиломы обнаружены у 8 больных, у них выявлена койлоцитарная атипия. Среди пяти основных признаков койлоцитарной атипии в препаратах в большом количестве определяли двухъядерные и многоядерные клетки. Обнаружены в основном койлоциты второго типа с большим гиперхромным ядром неправильной формы, с грубой структурой хроматина и небольшой зоной перинуклеарного гало вокруг ядра.

У 7 больных с начальной инвазией кольпоскопическая картина отличалась пестротой и сочетанием различных видов дисплазированного эпителия. У них определяли такие кольпоскопические варианты атипичного эпителия, как поля атипич-

ного эпителия, пролиферирующая лейкоплакия, папиллярная зона атипичного эпителия. Из 29 больных у 8 (29,5%) выявлены хламидии, у 6 (20,7%) — трихомонадная инфекция, у 3 (10,3%) — смешанная микрофлора.

У 48% обследованных отмечено нарушение функции печени, у 38% — ожирение II–III степени. Более чем у 40% больных обнаружены явления диффузного фиброаденоматоза молочных желез, у 12% из них — на фоне гиперпродукции эстрогенов.

Всем больным, а также их половым партнерам проводили этиотропное лечение (антибактериальное, противовирусное), иммуно- и гормонокоррекцию. Выполняли прицельную биопсию под контролем кольпоскопа, соскоб из цервикального канала, операцию диатермоконизации шейки матки. У 14 больных по данным морфологического исследования установлена дисплазия умеренной степени, у 8 — тяжелой и у 7 — диагностирован микроинвазивный рак с начальной инвазией до 1 мм.

Изучение клеточного и гуморального иммунитета до и после иммунокоррекции препаратом Пропес проведено у 7 больных с микроинвазивным раком (табл. 1).

До лечения у больных было отмечено повышение абсолютного содержания лимфоцитов ( $2,84 \pm 0,3$  против  $1,95 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ). Одновременно обнаружено существенное снижение относительного содержания в крови Т-лимфоцитов ( $37,7 \pm 4,1\%$  против  $53,5 \pm 1,8\%$ ), относительного и абсолютного содержания Т-хелперов ( $21 \pm 1,2\%$  против  $35,3 \pm 2,9\%$ ). Количество Т-супрессоров по сравнению с такими же показателями у практиче-

**Таблица 1**  
Показатели состояния иммунной системы больных РШМ Т1а до и после иммунокоррекции ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа обследованных		
	Практически здоровые (n = 95)	Больные РШМ Т1а до лечения	Больные РШМ Т1а после лечения
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$1,95 \pm 0,06$	$2,84 \pm 0,28^*$	$2,55 \pm 0,3$
Т-лимфоциты, %	$53,5 \pm 1,81$	$37,7 \pm 4,1^*$	$44,6 \pm 4,5$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$1,05 \pm 0,05$	$1,08 \pm 0,07$	$1,15 \pm 0,05$
Т-хелперы, %	$35,3 \pm 2,9$	$21 \pm 1,2^*$	$19,5 \pm 0,9^*$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,37 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,04^*$	$0,23 \pm 0,04^*$
Т-супрессоры, %	$21,0 \pm 1,9$	$29,3 \pm 2,4^*$	$20,2 \pm 2,1 -$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,22 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,04^*$	$0,23 \pm 0,03$
Коэффициент Тх/Тс	$1,60 \pm 0,08$	$0,73 \pm 0,14^*$	$0,96 \pm 0,14^*$
В-лимфоциты, %	$13,5 \pm 0,4$	$7,9 \pm 0,8^*$	$10,2 \pm 2,1$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,26 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,06$
0-лимфоциты, %	$32,8 \pm 0,8$	$55 \pm 5,3^*$	$45,2 \pm 5,9$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,69 \pm 0,03$	$1,52 \pm 0,17^*$	$1,12 \pm 0,23$
БГЛ, %	$3,95 \pm 0,3$	$0,76 \pm 0,19^*$	$1,24 \pm 0,21^*$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,07 \pm 0,01$	$0,022 \pm 0,005^*$	$0,031 \pm 0,006^*$
Фагоцитарная активность, %	$95,3 \pm 1,7$	$90,7 \pm 1,4$	$94,0 \pm 2,2$
Фагоцитарный индекс	$14,8 \pm 0,4$	$6,7 \pm 1^*$	$10,4 \pm 1,4^* -$
Естественная киллерная активность, %	$45,1 \pm 0,5$	$16,8 \pm 3,8^*$	$33 \pm 1,1^* -$
Ig, мкмоль/л	A	$19,4 \pm 0,32$	$12,5 \pm 2,2^*$
	M	$1,05 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,08$
	G	$95,4 \pm 1,2$	$66,9 \pm 11,2^*$
Иммунные комплексы, г/л		$3,82 \pm 0,21$	$8,8 \pm 1,4^*$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим показателем у здоровых лиц; - то же, с показателем у больных до лечения.

ки здоровых лиц оказалось значительно увеличенным ( $29,3 \pm 2,4\%$  против  $21 \pm 1,9\%$ ). В крови у больных раком Т1а отмечено значительное снижение коэффициента Тх/Тс (на 54,4%).

Относительное содержание зрелых В-лимфоцитов в крови больных также было существенно ниже нормы ( $7,9 \pm 0,8\%$  против  $13,5 \pm 0,4\%$ ), количество 0-лимфоцитов — значительно больше, чем у здоровых людей ( $55 \pm 5,3\%$  против  $32,8 \pm 0,8\%$ ).

У больных раком Т1а отмечен резко выраженный дефицит БГЛ в крови (как в процентном, так и в абсолютном исчислении). Была угнетена и естественная киллерная активность лимфоцитов крови (на 62,7%) в сравнении с этим показателем у практически здоровых лиц. Уровень сывороточных иммуноглобулинов А и G также оказался значительно сниженным.

Важно отметить, что в крови больных раком Т1а значительно увеличивается количество иммунных комплексов — в 2,3 раза. По данным ряда авторов, они обладают способностью блокировать иммунные реакции, в том числе противоопухолевые [3, 4].

Таким образом, у больных раком Т1а обнаружено нарушение ряда показателей иммунной системы. В результате проведения одного курса неспецифической иммунотерапии с помощью препарата Пропес у больных с патологией шейки матки отмечено улучшение состояния иммунной системы (см. табл. 1).

После лечения абсолютное содержание лимфоцитов несколько снизилось. Численность общей популяции Т-лимфоцитов возросла по сравнению с исходным уровнем и не отличалась существенно от нормы. В то же время содержание Т-хелперов осталось на уровне, значительно более низком, чем в норме. Содержание Т-супрессоров достигло нормального уровня. Однако вследствие уменьшения количества Т-хелперов в крови коэффициент Тх/Тс оставался существенно ниже нормы.

Численность популяции В-лимфоцитов после иммунотерапии не отличалась от нормы.

Содержание БГЛ в крови больных повысилось примерно на треть по сравнению с исходным, но осталось статистически достоверно ниже нормы. То же относится и к естественной киллерной активности лимфоцитов крови, что, возможно, обусловлено недостаточной продолжительностью иммуномодулирующего лечения.

В сыворотке крови больных раком Т1а нормализовалось содержание иммунных комплексов, которые способны блокировать иммунные реакции.

Основное лечение больных дополняли гормональной коррекцией. Выбор препарата был обусловлен степенью выраженности гиперэстрогении. В зависимости от показателей эозинофильного (ЭИ) или кариопикнотического (КИ) индекса в разные фазы менструального цикла (7-й, 14-й, 21-й день) больным назначали препараты, содержащие эстрогены или гестагены.

Учитывая патогенетически обусловленную неоднородность шейки матки у женщин разного возраста и различную локализацию опухоли, исследовали функциональное состояние яичников и гормональный фон (табл. 2, рис. 1, 2).

Таблица 2  
Гормональный фон при НФРШМ в зависимости от фазы менструального цикла и локализации патологического процесса

Локализация патологического процесса	ЭИ			КИ		
	Фаза пролиферации	Фаза овуляции	Фаза секреции	Фаза пролиферации	Фаза овуляции	Фаза секреции
	7-й день	14-й день	21-й день	7-й день	14-й день	21-й день
<b>Шеечная</b> (репродуктивный возраст — 30–45 лет), n = 40	55 ± 5,2	72 ± 3,8	58 ± 6,8	68 ± 6,4	84 ± 4,6	68 ± 6,2
<b>Цервикальная</b> (предменопаузальный период — возраст > 45 лет), n = 6	40 ± 4,8	-	44 ± 3,4	50 ± 6,5	-	46 ± 1,2
<b>Смешанная</b> (предменопаузальный период — возраст > 45 лет), n = 11	39 ± 3,8	-	42 ± 2,8	52 ± 4,8	-	44 ± 1,4
<b>Здоровые</b> (репродуктивный возраст), n = 35	25 ± 4,2	75 ± 4,2	25 ± 4,7	27 ± 1,2	80 ± 1,2	30 ± 1,2

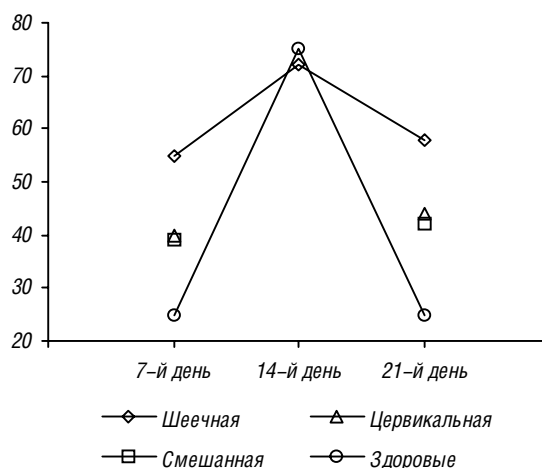


Рис 1. Изменение ЭИ в зависимости от фазы менструального цикла у больных с различной локализацией патологического процесса

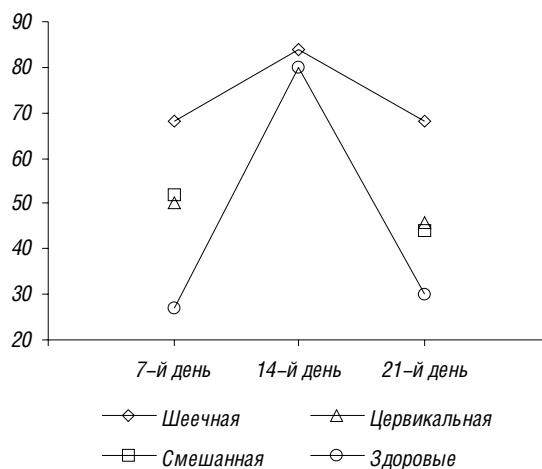


Рис 2. Изменение КИ в зависимости от фазы менструального цикла у больных с различной локализацией патологического процесса

Аналіз кольпоцитологічних даних у больних с патологією шийки матки свідчить про посилену проліферацію влагаліщного епітелія, що проявляється підвищенням ЕІ і КІ на 7-й і 21-й дні менструального циклу в порівнянні з здоровими жінками. Отримані дані свідчать про порушення об'єднаності порушень гормонального гомеостазу у больних РШМ.

Гормонокорекцію у больних проводили в період 3 міс. Виявлені статистично достовірні зміни в вмісті стероїдних гормонів після лікування: естрогенна насиченість знизилася більш ніж в 2 рази, а гестагенне вплив значно зросло.

Стан больних після хірургічного лікування в поєднанні з гормоно- і імунотерапією характеризувався значним зниженням болювого синдрому, відсутністю рецидивів. У больних після виконання органосохраняючих операцій відновилися менструальна і детородна функції.

### ВИВОДИ

Етіопатогенетичне лікування пацієнток з предраковими захворюваннями і НФРШМ з проведенням імуні- і гормонокорекції дозволило виконати органосохраняючі операції у жінок молодого віку і досягти безрецидивного перебігу в 99% випадків протягом 5 років. Відновлення основних функцій жіночого організму повністю відповідає вимогам медичної реабілітації.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аракелян МА, Вакулєнко ГА. Датчик теплового потоку. Авторське свідчення № 1174674 от 20.05. 1985.
2. Бохман ЯВ, Лютра УК. Рак шийки матки. Кишинев: Штиница, 1991. 239 с.
3. Воробєва ЛІ. Ефективність лікування больних раком вульви з урахуванням їх імунної системи. В: Сучасні методи радіодіагностики і лікування. Київ – Житомир, 1993: 11–2.
4. Гриневич ЮА, Юринова ЛГ. Гормональна регуляція тимчасової активності при недоношуванні вагітності. Фізіол журн 1994; (3–4): 20–5.
5. Ісакова ЛМ, Іванова ІМ, Ганина КП. ДНК-содержачі віруси — індикатори ризику розвитку дисплазії і раку шийки матки. В: Матеріали ІХ с'їзду онкологів України. Вінниця, 1995: 295.
6. Кира ЕВ. Местное применение клиндомицина фосфата для лікування бактеріального вагінозу. Акуш гинекол 1994; (5): 53–5.
7. Костіков РР. Антигонотропіни у комплексному лікуванні зовнішнього генітального ендометріозу. ПАГ 1999; (2): 111–3.
8. Коханевич ЕВ, Ганина КП, Суменко ВВ. Кольпоцервікоскопія (атлас). Київ: Виц шк, 1997. 49 с.
9. Новикова ЕГ, Цукерман БГ. Сучасні підходи до лікування жінок молодого віку з початковими формами раку шийки матки. В: Сб науч трудов «Злокачествен-

ные новообразования у лиц молодого возраста». Москва, 1991: 102–7.

10. Новикова ЕГ, Цукерман БГ. Органосохраняющие операции у больнх с ранними формами рака шийки матки. Метод рекомендації Москва, 1992. 21 с.

11. Новикова ЕГ. Органосохраняющие операции у больнх ранними формами рака шийки матки. Метод рекомендації Москва, 1992. 9 с.

12. Новикова ЕГ, Антошечкина МА. Репродуктивная функция после органосохраняющего лечения ранней онкологической патологии шийки матки. Акуш гинекол 1994; (2): 44–7.

13. Попова АА, Шуваева НИ, Белков АС. Методы клинической диагностики и адекватного лечения начального инвазивного рака шийки матки Іа стадии. В: Выявление, диагностика и лечение рака шийки матки. Москва. 1982: 21–3.

14. Прилепская ВН, Межевитинова ЕА, Назарова НМ. Контрацептивные средства. Москва, 1991. 37 с.

15. Прилепская ВН, Костава МН, Назарова НМ. Лечение фоновых заболеваний шийки матки у молодых нерожавших женщин. Акуш гинекол 1992; (8): 44–7.

16. Сай СЮ, Василенко ЕИ. Лазерная терапия в комплексном лечении доброкачественных и диспластических процессов шийки матки. Применение в биологии и медицине. В: Сб науч докл тез и методик по лазерной медицине. Матеріали Міжнародн конф. Київ, 1995: 134.

17. Чарквиани ЛІ, Харашвили ЦН. Оптимальный вариант лечения больнх раком шийки матки І стадии. Вопр онкол 1985; 25–9.

18. Daling JR, Sherman KJ. Relationship between HPV infection and tumors of anogenital sites other the cervix. JARC Sci Publ 1992; 119: 22–41.

19. Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Cancer 1990; 65: 2507–14.

20. Fioretti P, Fabrini M, et al. The influence of anatomical stage, tumor size, histological type and lymph node status on the clinical outcome of patients with clinical FIGO stage ІВ–ІІ cervical cancer. Cancer 1990; 65: 69–73.

21. Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages Іb, Іа and ІІb. Cancer 1990; 65: 1923–7.

22. Koss L. Pathogenesis of carcinoma of the uterine cervix. Cervical cancer. Berlin, 1981: 111–42.

23. Kreider JW, Pickel MD, Patrick S, et al. Intralesional chemotherapy with Accusite injectable gel for treatment of human condilomata acuminata inhibits latent viral infection and induces regression of Shope papillomas. In: Abstr 13-th Intern Papillomavirus Conf, Amsterdam, The Netherlands, Okt 8–12, 1994: 46.

24. Spitzbard H. Immunotherapy of gynecological high risk human papilloma virus infections with a human leukocyte ultrafiltrate. In: Abstr 13-th Intern Papillomavirus Conf, Amsterdam, The Netherlands, Okt 8–12, 1994: 274.

### COMBINED ETHIOTROPIC TREATMENT OF BENIGN DISEASES AND EARLY MICROINVASIVE CANCER OF CERVIX

G.A. Vaculenko

**Summary.** Functional ethiopathogenic approach has been used for the treatment of patients with early microinvasive cancer of cervix. Data on nonspecific immunostimulation by Propes have been presented.

**Key Words:** ethiopathic treatment, immunostimulation, microinvasive cervical cancer.