

РМЖ.

В 58 случаях опухоль локализовалась в левой молочной железе, в 30 - правой молочной железе. Синхронное двустороннее поражение на нашем материале мы наблюдали только у двух больных (23%). Метахронные раки выявлены у 9 больных (10,2%). Интервал между поражением обеих молочных желез был равен 2,3,4 лет.

Выводы: Комплексное поэтапное обследование и изучения анамнеза у женщин с патологией молочной железы, в большинство случаев позволяет своевременно выявить пациенток, как с предраковыми заболеваниями, так и рак молочной железы в ранних стадиях заболевания. Последние дает нам возможность своевременно и эффективно начать лечения этих больных.

Литература

1. Баженова А. П., Островцев Л. Д., Хананашвили Г. Н. Рак молочной железы. — М.: Медицина, 1985. — 272 с. 2. Булынский Д. Н., Васильев Ю. С. Современные технологии диагностики и лечения рака молочной железы. — Челябинск: ЧслГ- МА, 2009. — 84 с. — 3. Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11. — № 4. — С. 203—216. 4. Летягин В. П., Высоцкая И. В., Легкое А. А., Погодина Е. М., Хайленко В. А. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. — М.: Рондо, 1997. — 287 с.
5. Маммология. Национальное руководство / Под ред. В. П. Харченко, Н. И. Рожковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 328 с. — ISBN 978-5-9704-0948-0. 6. Черенков В. Г., Тверезовский С. А., Петров А. Б. Опухоли молочной железы. Пути профилактики, ранней диагностики и сохранения груди. — 2013. — 164 с. 7. Семиглазов, В.Ф. Молочная железа от А до Я / В.Ф. Семиглазов, К. Ли. — СПб.: Норминт, 2000. 120 с

Хасанов Ш.Р.,
Ахадов Р.А.,
Юнусов И.А.,
Ботиров Ф.Т.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ

Курс онкологии (зав. - проф. Хасанов Ш.Р.)

СамМИ (ректор - проф. Шамсиев А.М.)

Проблема лечения фоновых и предраковых заболеваний вульвы сохраняет свою актуальность в связи с недостаточной эффективностью существующих методов лечения, длительностью заболевания и тяжестью течения, а также вероятностью малигнизации [14,15,17]. Несмотря на широкий спектр применяемых вариантов консервативного лечения этой патологии, эффективность их остается относительно невысокой. Существующие консервативные методы, уменьшая тягостный симптом - зуд наружных половых органов, не обеспечивают полного устранения местных морфологических проявлений заболевания, не дают длительных ремиссий, требуют продолжительных сроков лечения.

До настоящего времени не разработана концепция патогенеза данного заболевания, можно найти много спорных моментов в трактовке фоновых и предраковых состояний. Опухоль чаще всего развивается на фоне дистрофических процессов, имеющих признаки плоскоклеточной гиперплазии и склеротического лишая. Кроме того, длительная консервативная терапия склеротического лишая и плоскоклеточной гиперплазии (лейкоплакии) вульвы не предупреждает развития рака. Среди больных раком вульвы 30% наблюдались и получали консервативное лечение по поводу лейкоплакии [14,15].

Вероятность развития рака вульвы на фоне склеротического лишая и плоскоклеточной гиперплазии вульвы окончательно не установлена и, по данным ряда авторов, колеблется в широких пределах от 1-2% [5,7,9,12] до 20-30% [14] и даже 50%. Большинство авторов отмечают, что чаще подвергается малигнизации плоскоклеточная гиперплазия вульвы и в значительно меньшей степени склеротический лишай.

В настоящее время лечение дистрофических заболеваний вульвы носит симптоматический характер. Применение же методов лечения, в основе которых

лежит использование в качестве лечебного воздействия методов криодеструкции и лазерной вапоризации вызывает рубцовую деформацию вульвы. По данным различных авторов, в сравнении с традиционным консервативным лечением дистрофических заболеваний вульвы лазерная терапия существенно более эффективна, но и она не обеспечивает стойкого результата. После применения лазерной коагуляции оставшаяся ткань вульвы в течение непродолжительного времени опять подвергается дистрофическим изменениям. Пациентки, у которых возникает рецидив заболевания после лазеркоагуляции, страдают больше, чем до воздействия, так как после такой процедуры половые губы представляют собой рубцово-измененную ткань с гиперкератозными бляшками. Зуд при этом не исчезает, что может способствовать развитию депрессивных состояний. Рецидивирование процесса диктует необходимость применения повторных курсов терапии и использование более радикальных методов лечения, таких как хирургическая операция. Хирургический метод на сегодняшний день для лечения фоновых и предраковых заболеваний вульвы производится достаточно редко, так как наряду с достаточно высокой травматичностью так же не всегда обеспечивает полное излечение [1,4,8,9].

Преследуя цель профилактики рака вульвы, лечение фоновых и предраковых заболеваний должно быть достаточно радикальным, но в то же время бережным, с сохранением анатомо-функциональных особенностей вульвы, что в значительной степени определяет качество жизни пациентки и состояние репродуктивной системы и мочевыводящих путей.

В связи с этим в настоящее время разрабатываются методы лечения, которые сочетают оптимальный лечебный эффект при отсутствии выше перечисленных нежелательных осложнений. Одним из новейших

подходов к лечению патологии вульвы является фотодинамическая терапия (ФДТ) [4,13]. Лечение дистрофических заболеваний вульвы должно быть комплексным. Большое значение придается диете, так как острая, соленая, очень сладкая пища может спровоцировать усиление зуда у пациенток с дистрофией вульвы. В связи с тем, что определенную роль в поддержании зуда играет выработка избыточного гистамина, рекомендуется назначать десенсибилизирующую терапию. Пациентки с дистрофией вульвы, как правило, длительное время не обращаются к врачам, пытаются самостоятельно снять зуд вульвы, а поскольку им это не удается, то к врачу они попадают с уже сформированным "замкнутым кругом". Лечение зуда вульвы, являющегося симптомом разных заболеваний, основано на терапии основного патологического процесса.

Консервативные методы лечения:

- » седативные средства (препараты валерианы, пустырника, брома).
 - » лечение сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний (кандидоз, трихомоноз, бактериальные процессы).
 - > препараты кальция, магния сульфата, антигистаминные средства (димедрол, пипольфен и др.), витамины. Патогенетически обоснованной является психотерапия, по показаниям применяют суггестивные методы лечения. Имеются сообщения о благоприятном эффекте ультразвуковой и иглорефлексотерапии эссенциального зуда вульвы.
- Местное воздействие:

-Местно применяют *кортикостероидные мази* (преднизолоновую, гидрокортизоновую, "Синалар", "Фторокорт" и др.) короткими курсами и большей частью у пациенток со склерозирующим лишаем. Кортикостероиды обладают противовоспалительным действием, оказывают антигиперпластический эффект на пролиферирующие поверхностные слои кожи. Кортикостероиды обладают антиаллергическим, местно-анальгезирующим и противозудным свойством. Однако из-за образования рубцовой ткани кортикостероиды не используются для длительного лечения, а могут быть назначены на короткий период для быстрого снятия сильного зуда и боли в области вульвы [5,9,12]. При выраженной гипофункции яичников можно использовать местно *эстрогенные препараты*, которые добавляют к эмульсиям (пастам). Например, к 5-10% синтомициновой эмульсии в объеме 20 мл добавляют 1 мл 0,05 % (5000 ЕД) масляного раствора фолликулина (эстрогена). Примесь эстрогена к эмульсиям, оказывающим антибактериальный эффект, вполне оправдана при наличии расчесов и признаков воспалительной реакции, нередко наблюдающихся при зуде вульвы.

При возникновении признаков атрофии (сухость, истончение кожи) к эмульсиям можно добавить *андрогенные препараты*: к 30 мл эмульсии добавляют 1 мл 5 % (0,05 г) масляного раствора тестостерона пропионата. Мази и эмульсии, содержащие половые гормоны, применяют 5-7 дней с последующими перерывами, длительность которых определяет врач на основании учета результатов лечения. Андрогены способствуют увеличению толщины эпидермиса, поэтому с успехом могут быть использованы для лечения склерозирующего лишая. 2% тестостерона-пропионат в небольшом количестве втирается в кожу 2-3 раза в день, в течение 6-8 нед с последующим поддерживающим применением через день. [3,12] Однако препарат

имеет серьезные побочные проявления, о чем должна быть предупреждена пациентка. Длительное применение тестостерона может привести к клиторомегалии, усилению полового влечения. В последнее время раствор фолликулина применяется редко, так как появились более новые препараты для местного лечения гипострогении, такие как крем «Овестин».[5,9,11]

Для лечения дистрофии вульвы в настоящее время используется крем "Овестин" в дозе 500 мкг в сутки в течение 2-3 нед ежедневно, а затем используют поддерживающую дозу 1-2 раза в неделю. Причем небольшая часть разовой дозы наносится непосредственно на вульву, а остальная вводится во влагалище дозатором.

При проведении курса лечения овестином наблюдается отслоение гиперпластических бляшек и иногда данный процесс может сопровождаться усилением болевых ощущений, которые быстро проходят (о чем необходимо предупредить пациенток).

При длительном лечении гормонами необходимо обращать внимание на пигментацию вульвы. Если пигментные пятна появляются на фоне лечения, то это является плохим прогностическим признаком в плане злокачественности процесса [14,16]. Методика лечения, состоящая в аппликациях на пораженные поверхности *озонированного оливкового масла*, полученного пропусканием через емкость с оливковым маслом озон-кислородной смеси с концентрацией в ней озона 5000 - 10000 мкг/л со скоростью 0,25 - 0,5 л/мин ежедневно курсом 7-10 дней. Длительность экспозиции озонированного масла на пораженных участках кожи 15-20 мин, количество наносимого масла определяется площадью поражения. Склеротический лишай вульвы является не воспалительным, а дистрофическим процессом у женщин в пери- и постменопаузальном периоде. Следовательно, в данном случае используется способность озона нормализовать трофику тканей, одновременно предупреждая присоединение воспалительных осложнений. Применение аппликаций озонированного оливкового масла обеспечивает наиболее полноценный и длительный контакт действующего агента (озона) с пораженными участками кожи, обеспечивая одновременно ее увлажнение [7]. Однако нестойкий результат приводит к необходимости постоянно повторять процедуру, а в дальнейшем увеличивать количество сеансов. При упорном зуде применяют новокаиновую блокаду половых нервов 0,25 % раствором новокаина, который вводят со стороны промежности (на 2 см медиальнее от седалищных бугров) на глубину 5-7 см. В каждую сторону вводят 50-60 мл указанного раствора новокаина, который попадает в клетчатку ишиоректального пространства и анестезирует все проходящие здесь нервные волокна. Эффект блокады временный. При повторных применениях новокаиновой блокады длительность ремиссии сокращается и в последствии метод становится полностью неэффективным. [14] успокаивающие составы на масляной и мазевой основе (ланолин, персиковое, вазелиновое масло и т.д.) можно применять местно в виде аппликаций. [14,15] Лазерные и хирургические методы лечения. В последние годы с внедрением в гинекологическую практику лазерной терапии появились весьма обнадеживающие результаты лечения зуда, крауроза и лейкоплакии вульвы. В. Н.

Серов и соавт. (1988) отметили, что под воздействием гелий-неонового лазера улучшается кровоснабжение тканей, уменьшается содержание гликогена, снижается пролиферативный потенциал эпидермиса. Авторы использовали отечественные лазерные установки ЛГ-38 и физиотерапевтическую установку УЛФ-01 "Ягода". В процессе облучения луч лазера сканировался по пораженной поверхности с фиксацией по 4-5 мин в отдельных точках. Число сеансов зависело от размеров пораженной области - от 12 до 16. Улучшение больные отмечали уже на 5-7-й процедуре, когда, как правило, уменьшался мучительный зуд. Помимо местного эффекта, авторы наблюдали значительное улучшение психического статуса и нормализацию биоэлектрических показателей корковой нейродинамики. Несомненно, применение лазерной терапии открывает большие терапевтические возможности в лечении таких длительных, упорных дистрофических процессов, как лейкоплакии, крауроз и зуд наружных половых органов [13,16]. Однако, описанный способ лечения, обладая определенной эффективностью, требует длительного (2-2,5 недели) пребывания больной в стационаре или посещения ею в течение такую же времени дневного стационара или амбулатории, что при учете необходимости в повторных курсах через 5-6 месяцев делает его экономически невыгодным, особенно, если речь идет о трудоспособных пациентках. Так же необходимо отметить, что по данным некоторых авторов возникновение рецидивов заболевания в течение одного года колеблется от 50 до 98%. *Фотодинамическая терапия* это новый, активно развивающийся органосохраняющий метод лечения, основанный на селективном воздействии лазерного излучения на опухолевые ткани и клетки, sensibilizированные предварительно туморотропным красителем, как правило, ряда порфирина. После проведенной фотодинамической терапии имеет место хороший косметологический эффект, в отличие от лазервапоризации и лазерной коагуляции участков вульвы, пораженных дистрофическим процессом. Данный факт имеет большое значение для пациенток молодого и среднего возраста. Если консервативное лечение не эффективно, рекомендуется использовать более радикальные методы лечения (криодеструкция, лазеркоагуляция, пластическая операция). Криодеструкция может быть использована при небольших площадях поражения. После применения данного метода возможно образование рубцовых изменений на коже и слизистой вульвы. Для пациенток молодого возраста внешний вид наружных половых органов после проведенного лечения имеет большое значение. Необходимо так же отметить, что невозможность контролировать глубину деструкции при криодеструкции существенно ограничивает возможности данного метода в процессе лечения дистрофии вульвы.[10,11]. Наиболее эффективной считается **лазервапоризация участков вульвы**, пораженных дистрофическим процессом. Многие исследователи отмечают травмирующее действие лазеркоагуляции, поскольку достаточно глубокая коагуляция вызывает рубцовую деформацию вульвы. По данным различных авторов, в сравнении с традиционным консервативным лечением дистрофических заболеваний вульвы лазерная терапия существенно более эффективна, но и она не обеспечивает стойкого результата. После применения

лазерной коагуляции оставшаяся ткань вульвы в течение непродолжительного времени опять подвергается дистрофическим изменениям. Пациентки, у которых возникает рецидив заболевания после лазеркоагуляции, страдают больше, чем до воздействия, так как после такой процедуры половые губы представляют собой рубцово-измененную ткань с гиперкератозными бляшками. Зуд при этом не исчезает, что может способствовать развитию депрессивных состояний. Рецидивирование процесса диктует необходимость применения повторных курсов терапии и использование более радикальных методов лечения, таких как хирургические методы лечения.[13,14]. Хирургическая денервация вульвы предусматривает рассечение половых нервов. В связи с низкой эффективностью этот метод не нашел широкого применения. Многие исследователи считают, что у *пластической операции* больше возможностей добиться положительного результата. При пластической операции иссекаются пораженные участки вульвы, и на это место переносится здоровая кожа с бедер. Кожа бедер не имеет эстрогенных рецепторов, поэтому число рецидивов заболевания невелико. Большое значение для пациенток приобретает тот факт, что пластическая операция сохраняет форму наружных половых органов. [6,11] *Вульвэктомия* показана пациенткам с VIN III и злокачественными новообразованиями наружных половых органов и является тяжелой, калечащей операцией, не всегда достигающей положительного эффекта. 1.8 Современные аспекты фотодинамической диагностики и терапии. Метод флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии основаны на свойстве опухолетропных фотосенсибилизаторов и лазерного излучения в присутствии кислорода вызывать селективное разрушение опухоли с минимальным повреждением окружающей нормальной ткани. Научное обоснование этого эффекта впервые дано в работах O.Raab (1900), Von Tappeiner и A.Jesionek (1903). [2,5,10] Первый фотосенсибилизатор был открыт в 1961 году R.L. Lipson и соавт., после чего были начаты клинические испытания этого метода в онкологии. В 1976 -1978 гг. опубликованы сводные данные клинических испытаний метода ФДТ с производным гематопорфирина при опухолях различной локализации[^]. И только в 90-х годах прошлого столетия, в связи с развитием технологий производства и открытием новых фотосенсибилизаторов, определением путей их введения ФДТ нашла широкое применение для лечения и диагностики не только кожных онкологических заболеваний. Механизмы селективного накопления фотосенсибилизатора в опухоли остаются до конца непонятными. Наибольший вклад в такое селективное распределение вносят отличительные свойства самой опухолевой ткани. Сюда входят: повышенное количество рецепторов липидов низкой плотности; наличие в строме активных макрофагов; низкий pH; повышенная проницаемость сосудистой сети; повышенный синтез коллагена, с которым связываются, в частности порфирины [6,8,9,] Все эти факторы способствуют селективному накоплению фотосенсибилизатора в поврежденной ткани. Сегодня уже известно, что средства доставки могут влиять на распределение фотосенсибилизатора в сыворотке крови и вследствие этого на механизм и кинетику его

транспорта к поврежденной ткани, а так же внутриклеточное распределение. Лекарственная доставка с использованием носителей липидного характера явно увеличивает дальнейшую способность порфиринов связываться с липопротеинами [7,10] Многие виды клеток новообразований экспрессируют большое количество мембранных рецепторов для липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), при этом происходит поглощение фотосенсибилизатора, связанного с ЛПНП путем эндоцитоза. Так что связывание фотосенсибилизаторов с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) приводит к улучшению доставки и высвобождению фотосенсибилизатора в поврежденных клетках. Поглощенные таким образом фотосенсибилизаторы в основном базируются в плазматической и митохондриальной мембранах, аппарате Гольджи, эндоплазматическом ретикулеуме. [3,5] Этот вид распределения в значительной степени и определяет характер фотоповреждения новообразования. Исследования показали, что фотосенсибилизаторы, связанные и транспортируемые альбумином, обуславливают повреждение сосудистой системы новообразования с развитием ишемического некроза, в то время как фотосенсибилизаторы, связанные с ЛПНП, вызывают прямое повреждение клеток опухоли путем их некроза и апоптоза. [7,8,12]

Фотодинамическая терапия (ФДТ) - современный органощадящий метод лечения онкологических и фоновых заболеваний, основанный на селективном воздействии лазерного излучения на опухолевые ткани и клетки, сенсибилизированные предварительно опухолетропным красителем, как правило, ряда порфирина. В России ФДТ начала применяться с 1992 года, найдя применение при лечении новообразований кожи и внутренних органов, а затем при некоторых неопухолевых заболеваниях: трофических язв, псориаза и др. Необходимыми компонентами для проведения

ФДТ являются источники света, имеющие определенные физические параметры и фотосенсибилизатор (ФС). Обычно для ФДТ используются лазерные источники света, обладающие высокой плотностью мощности излучения в требуемом диапазоне, однако сейчас появилась возможность использования квантовых аппаратов с теми же параметрами, которые являются более неприхотливыми в работе и более дешевыми чем даже компактные полупроводниковые лазеры. Вторым важным составляющим ФДТ является фотосенсибилизатор (ФС) - это химическое вещество, которое селективно накапливается в пораженных тканях. На данный момент существуют следующие группы ФС:

1. производные гематопорфирина: Фотогем
 - 1.1 производные 5-аминолевулиновой кислоты - Аласенс
2. сульфированный фталоцианин алюминия - Фотосенс
3. производные хлорина Е6 - Радахлорин

В последнее время началось интенсивное изучение *аминолевулиновой кислоты (АЛК)* как фотосинтетического агента. На четвертой конференции международной Фотодинамической ассоциации в 1992г. Было представлено 249 докладов по ФДТ и только 8 (3%) из них относились к АЛК. В 1994 г. Они составили уже 20% всех представленных докладов.

Синтез АЛК в норме регулируется АЛК-синтетазой по принципу обратной связи в зависимости от межклеточной концентрации гема. Чем больше его синтезируется в клетке, тем сильнее ингибируется фермент АЛК-синтаза и, соответственно, меньше образуется АЛК. Введение экзогенной АЛК нарушает контроль биосинтеза, и образующиеся в значительном количестве порфирины, а в частности протопорфирин IX (ПШХ) начинают накапливаться в опухоли. [12,16]

Литература

1. Прозоров А.С., Терминов А.М., Антохин В.М., Мовчан С.И., Медведова Е.А., Сальникова З.В. Фотодинамическая терапия с использованием лазерного излучения средней мощности на парах золота при лейкоплакии вульвы. // Вестник Российской ассоциации акушеров - гинекологов - 1998. №4. 2. Нагуло С.А. Сравнительная оценка клинического течения, эффективности лечения крауроза и лейкоплакии вульвы // Автореф. дис. канд. мед. наук. 1999. Уфа. 3. Манухин И.Б., Кондриков Н.И., Крапошина Т.П. заболевания наружных половых органов у женщин // МПА - М.:2002-303с. 4. Манухин И.Б., Крапошина Т.П., Минкина Г.Н., Геворкян М.А. Этиопатогенетическое обоснование заместительной гормональной терапии в лечении дистрофии наружных половых органов. // Акушерство и гинекология. 5. Куценко В.В., Гамалея Н.Ф. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей. Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиологии им. Р.Е. Кавецкого, Киев, Украина. // Онкология /т.5/№1/2003. 6. Кулаков В.И. Костава М.Н. Лечение дистрофических заболеваний вульвы // РМЖ, №6, т.1, №1 - 1999. 7. Крикунова Л.И., Рыкова Е.В. Фотодинамическая терапия в лечении дистрофических процессов вульвы // I международная конференция Обнинск, тезисы. 1999 г.с.30-31. 8. Крикунова Л.И., М.А.Каплан, Е.В.Рыкова. Роль фотодинамической терапии в лечении рака вульвы // I международная конференция.Обнинск, 1999.С 32-33. 9. Крапошина Т.П. Минкина Г.Н., Захарова Т.П. лечение заболеваний нижнего отдела генитального тракта с помощью лазера средней мощности на парах меди // Вестник Росс.ассоциации акушеров гинекологов 1996. №3 с. 102-104. 10. Кац В.А., Воробьев СВ., Стебакова Л.Н. и др. Теоретические и экспериментальные аспекты прогнозирования эффективности фотодинамической терапии. // В сб.: Новые достижения лазерной медицины - 1993 - с. 202-203. 11. Зайнуллина Р.М., Глебова Н.Н., Валиуллина Н.З. Оптимизация лечения дистрофических заболеваний вульвы у женщин в постменопаузальном периоде // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии/том1, вып. 1.2001-2002г. 12. Жаров А.В. Особенности клинического течения и хирургическое лечение больных раком вульвы // Автореф. дисс. канд. мед. наук.-Челябинск, 1995г. 13. Гречканев Г.О. Озонированное оливковое масло в лечении крауроза вульвы.// Нижегородская государственная медицинская академия. Ассоциация Российских озонотерапевтов, г. И.Новгород //2001. 14. Бохман Я.В., Койро М.А., Таджибаева Ю. Злокачественные опухоли вульвы. - Ташкент: Медицина, 1986. 15. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии// СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002,- 542с.: ил. 16. Воробьева Л.И., Тарутинов В.И., Маевская Л.П. Нарушение гормонального гомеостаза у больных краурозом, лейкоплакией и раком вульвы//Экспер. онкология.- 1992.-№14 „N5.-С.78-80. 17. Штемберг М.И. Крауроз и лейкоплакия вульвы // Кишинев, 1980. 18. Сметник В.П., Тумилович Л.Г., Вихляева Е.М. 2000. Предраковые заболевания вульвы. 2000г. «ООО Издательство Фолиант», 2002,- 542с.: ил. С.57-98