

УДК 618.146-106.6-06-1203.615-028.1-08.1402.3

ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПАРАМЕТРИЕВ И КУЛЬТИ ВЛАГАЛИЩА ПОСЛЕ ЭКСТИРПАЦИИ МАТКИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.В. Степанян

*/ОНЦ им. В.А. Фанарджяна МЗ РА/
375073 Ереван, ул. Фанарджяна 76**Ключевые слова:* опухоли матки, экстирпация матки, послеоперационные осложнения, выживаемость

В последние годы заболеваемость опухолями женских гениталий продолжает расти, и поэтому, наряду с проблемой своевременной диагностики предрака и ранних форм злокачественных опухолей, вопрос эффективного лечения рака остается одним из наиболее актуальных в современной клинической онкогинекологии [1,3,5].

Лечение злокачественных опухолей гениталий, так же как и новообразований других локализаций, представляет сложную задачу. Трудности, прежде всего, связаны с особенностями биологических свойств опухоли и закономерностями ее роста и развития [6]. В настоящее время лечение больных со злокачественными новообразованиями женской половой сферы в большинстве случаев является комплексным, включающим как оперативные методы, так и лучевую и лекарственную терапию в их различных сочетаниях. В лечении рака матки основным и наиболее эффективным является комбинированный метод, включающий операцию и последующую лучевую или химиотерапию. Комбинированное и комплексное воздействие на опухоль повышает эффективность лечебных мероприятий. Особенно необходимо это в случаях местного распространения опухоли, при этом в задачи послеоперационного лучевого или лекарственного лечения входит подавление роста оставшихся после операции опухолевых клеток или микрометастазов [1,5,6]. Известно, что прогрессия и метастазирование опухоли — это функция времени. В данном контексте особенно важны сроки перехода к последующему этапу лечения после проведенной операции.

По данным литературы, послеоперационные воспалительные осложнения, в частности инфильтраты параметриев, гнойные параметриты, культиты, осложняют нормальное течение послеоперационного периода онкогинекологических больных в 15–45% случаев [2,4,7,8]. Требующие длительного и трудоемкого лечения, они в значительной мере задерживают переход к последующему этапу лечения, иногда делая невозможным его проведение в полном объеме, а в отдельных случаях могут привести к смерти излеченной от опухоли больной. Учитывая то обстоятельство, что отдаленные результаты лечения значительно улучшаются при проведении комбинированного и комплексного методов, вполне обосновано мнение об отрицательном влиянии послеоперационных воспалительных осложнений на показатели выживаемости [9–11].

Целью настоящего исследования явилось определение степени влияния воспалительных осложнений со стороны параметриев и культив влагалища после

экстирпации матки на отдаленные результаты комбинированного лечения больных злокачественной патологией матки.

Материал и методы

Клиническим материалом исследования явились данные 450 больных злокачественными новообразованиями и предраковой патологией матки, леченных в онкогинекологическом отделении ОНЦ. Распределение больных по диагнозу приведено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по диагнозу

Диагноз	Число	%
Все диагнозы, в том числе:	450	100,0
Атипическая гиперплазия эндометрия	114	25,3
Тяжелая дисплазия или Ca in situ шейки матки	34	7,5
Рак эндометрия	240	53,3
Рак шейки матки	10	2,2
Трофобластическая болезнь	28	6,2
Саркома матки	24	5,3

Среди обследованных преобладали женщины, оперированные по поводу инвазивного рака 230 (51,1%) и атипической гиперплазии эндометрия 114 (25,3%). Большим инвазивным раком шейки матки (10) экстирпация матки произведена в паллиативных целях для остановки некупируемого консервативными методами кровотечения из опухоли или же ликвидации острых септических осложнений проведенной прежде лучевой терапии (пиометра или гнойные образования придатков матки). В исследование также включены 52 (11,5%) больные, оперированные по поводу различных стадий трофобластической болезни и саркомы матки.

В качестве основного метода определения достоверности различий исчисляемых значений непараметрических признаков при построении таблиц сопряженности использован критерий соответствия Пирсона хи-квадрат (χ^2); при малых числах наблюдений применялся критерий ϕ , основанный на использовании метода углового преобразования Фишера. Определение средних величин и их среднеквадратических отклонений, а так же достоверность различий средних значений параметрических и полупараметрических признаков определялась путем многофакторного дисперсионного анализа (Multivariate Analysis of Variance, MANOVA). Определение выживаемости в группах проводилось по методике Kaplan-Meier. Достоверность различий полученных показателей определялась при помощи критериев Breslow и Log rank test.

Результаты и обсуждение

Учитывая тот факт, что при экстирпации матки характер послеоперационных осложнений во многом обусловлен способом ушивания культи влагалища, воспалительные осложнения со стороны параметриев и раны культи влагалища рассмотрены отдельно в зависимости от методики ушивания культи влагалища. По этому же критерию сформированы клинические группы больных (I гр. — закрытый способ ушивания культи влагалища, II группа — открытый и III группа — комбинированный).

Таблица 2

Частота послеоперационных воспалительных инфильтратов и абсцессов параметриев в зависимости от способа ушивания культи влагалища, $P(\chi^2) = 0,002$

Способ ушивания культи влагалища	Общее число больных		Воспалительные инфильтраты параметриев		Абсцессы параметриев	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Все способы, в том числе:	450	100	52	11,5	16	3,5
Закрытый (I гр.)	280	62,2	48	17,4	16	5,7
Открытый (II гр.)	84	18,7	4	4,8	-	-
Комбинированный (III гр.)	86	19,1	-	-	-	-

Согласно полученным данным (табл. 2), из 450 исследованных больных осложнения, обусловленные недостаточным оттоком из забрюшинного пространства, наблюдались у 68 (15,1%), из них лишь в 4 случаях у больных II группы. Среди 86 пациенток III группы такого рода осложнений не наблюдалось вообще. Основная же часть инфильтратов и абсцессов параметриев наблюдалась в I группе, из 280 леченых больных послеоперационный период сопровождался указанными осложнениями у 64 (22,8%). Из них значительная часть приходилась на воспалительные инфильтраты — 48 (17,1%), тогда как абсцессы параметриев отмечались гораздо реже — 16 (5,7%).

Результаты анализа частоты осложнений со стороны раны культи влагалища приведены в табл. 3. В первой клинической группе инфицирование и отторжение глубоких лигатур наблюдалось у 22 (7,8%) больных. Во второй группе данное осложнение отмечено у 18 (21,4%) оперированных больных, причем у 6 (7,1%) из них отторжение лигатур носило рецидивирующий характер. У больных III группы частота инфицирования и отторжения лигатур ниже по сравнению с открытым способом более чем в два раза.

Формирование гранулем или иначе гипертрофических грануляций в ране культи влагалища является заключительным этапом вялотекущего раневого процесса, осложненного присоединением вторичной инфекции. Как видно из табл. 3, гранулемы культи влагалища наиболее характерны для открытого способа ушивания (II гр.), когда имеется открытая раневая поверхность, заживающая вторичным натяжением. Окончательное формирование гранулем в этой группе больных заканчивалось в среднем на $6,21 \pm 0,18$ неделе после операции ($P < 0,05$). При комбинированном способе (III гр.) благодаря сужению оставляемого проsveta влагалища поверхность открытой раны значительно меньше, поэтому частота связанных с ним осложнений ниже, чем при открытом способе (II гр.). Формирование гранулем среди больных этой группы заканчивалось в среднем на $3,9 \pm 0,06$ неделе послеоперационного периода. Примечательно, что как отторжение лигатур, так и гранулемы культи влагалища наблюдались также среди больных I клинической группы (закрытый способ).

Таблица 3

Частота отторжения лигатур и развития гранулем культи влагалища, $P(\chi^2) = 0,002$

Способ ушивания культи влагалища	Число оперированных больных		Осложненное заживление раны культи влагалища			
	абс.	%	отторжение лигатур		гранулемы культи влагалища	
			абс.	%	абс.	%
Все способы, в том числе:	450	100	48	10,6	90	20,0
Закрытый (I гр.)	280	62,2	22	7,8	22	7,8
Открытый (II гр.)	84	18,7	18	21,4	46	54,7
Комбинированный (III гр.)	86	19,1	8	9,3	22	25,5

Заживление раны у этих больных длилось довольно долго, а гранулемы формировались на $6,1 \pm 1,03$ неделе.

Указанные осложнения, требующие зачастую длительного лечения, в значительной мере оттягивали сроки перехода к адъювантной противоопухолевой терапии больных со злокачественными опухолями матки. При этом степень влияния воспалительных процессов параметриев и культи влагалища, а следовательно, и способа ушивания культи влагалища на такие критерии как временной интервал между операцией и последующим антибластоматозным лечением были различны.

В табл. 4 показана зависимость временного интервала между этапами комбинированного лечения от способа ушивания культи влагалища у больных со злокачественными новообразованиями матки. Согласно полученным данным средний интервал между этапами лечения среди всех больных составил $27,02 \pm 0,77$ дней. Однако отмечена значительная вариация исследуемого признака в клинических группах. Наибольший интервал между хирургическим и лучевым этапами лечения ($33,31 \pm 1,61$ дней) наблюдался у больных II группы (открытый способ), что объясняется длительным заживлением раны культи влагалища. Если время, проведенное в хирургическом стационаре у больных I группы (закрытый способ) достоверно превосходило таковое в сравнении с двумя остальными группами, то интервал между этапами лечения у этих больных был короче, чем во II группе (открытый способ) на 5,50 дней ($P < 0,02$).

Таблица 4

Зависимость интервала между этапами комбинированного лечения от способа ушивания культи влагалища

Способ ушивания культи влагалища	Число оперированных больных		Из них получили адъювантную терапию			
	абс.	%	абс.	%	интервал между этапами лечения (сутки)	
					$M \pm \sigma$	%
Все способы, в том числе:	450	100%	200	44,4	$27,02 \pm 0,77$	0,004
Закрытый (I гр.)	280	62,2	148	52,8	$27,81 \pm 0,67$	0,012
Открытый (II гр.)	84	18,7	24	28,5	$33,31 \pm 1,61$	0,104
Комбинированный (III гр.)	86	19,1	28	32,5	$19,95 \pm 1,54$	0,001

Таким образом, осложнения, возникающие в ране культи влагалища при открытом способе, в наибольшей степени препятствовали своевременному переходу к сочетанной лучевой терапии. Комбинированный способ ушивания культи влагалища, позволяя сократить указанный интервал, обеспечивал более оптимальный вариант лечения.

Проведенный анализ данных влияния послеоперационных осложнений на течение комбинированной и комплексной терапии больных злокачественными новообразованиями матки позволяет выдвинуть и аргументировать положение о том, что комбинированный способ ушивания культи влагалища сопряжен с наименьшим количеством осложнений, что способствует оптимизации временного интервала между этапами лечения больных злокачественной патологией матки.

Для определения онкологической обоснованности выдвинутого положения нами проведен анализ отдаленных результатов лечения 186 больных злокачественными опухолями матки, которые получили комбинированную и комплексную терапию в период с января 1988 по январь 1998 г. В качестве даты

начала исследования принята дата начала специального лечения, в данном случае — операции.

Средний срок наблюдения — $65,05 \pm 2,02$ месяца (амплитуда 120—12 мес.). Из 186 прослеженных больных 47 (25,2%) исчезли-из под наблюдения в различные сроки до окончания исследования. Пятилетняя кумулятивная выживаемость среди всех 186 больных составила $71,48 \pm 0,35\%$.

С целью определения степени влияния послеоперационных осложнений со стороны параметриев и культи влагалища на отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения больных нами произведена стратификация имеющегося массива данных по следующим признакам: 1) стадия заболевания, где отдельно анализированы данные выживаемости при I, II и III стадиях опухоли; 2) своевременность начала следующего этапа лечения, при этом показатели выживаемости определялись при длительности интервала между этапами лечения до 3 недель и более 3 недель.

Получены следующие данные: из 40 женщин с I стадией опухоли, своевременно получивших послеоперационную терапию (интервал между этапами лечения менее 3 недель). Пятилетний срок пережили $82,26 \pm 0,72\%$. При проведении адъювантного лечения в сроки позднее 3 недель показатель 5-летней выживаемости составил $79,02 \pm 25\%$ ($P = 0,3155$). Таким образом, в I стадии заболевания временной интервал между этапами комбинированной терапии не оказывал достоверного влияния на отдаленные результаты лечения.

Среди больных (132) со II и III стадиями опухоли картина 5-летней выживаемости была иная. Из 87 больных, получивших своевременное послеоперационное лечение, 5-летний срок пережили $69,47 \pm 0,56\%$, тогда как среди 45 пациенток с той же стадией опухоли, у которых интервал между этапами лечения составил более 3 недель, результаты 5-летней выживаемости составили $60,41 \pm 0,74\%$ ($P = 0,0408$). Таким образом, выявлено статистически достоверное улучшение показателей отдаленных результатов лечения у больных со II и III стадией заболевания, у которых длительность интервала между операцией и последующим адъювантным противоопухолевым лечением составила до 3 недель.

Полученные нами результаты позволяют заключить, что послеоперационные культи, грануляционные полипы, инфильтраты и абсцессы параметриев, препятствуя своевременному проведению послеоперационной адъювантной лучевой, химио- и гормонотерапии, отрицательно влияют на отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований матки.

Поступила 09.06.2000

ԱՐԳԱՆԴԻ ԷՔՍՏԻՐԱՑԻԱՅԻՑ ՀԵՏՈ ՀԵՇՏՈՑԻ ԵՎ ՊԱՐԱՄԵՏՐԻՈՒՄԻ
ԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳՅՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՕՆԿՈԳԻՆԵԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԲՈՒԺՄԱՆՆ ՀԵՌԱԿ
ԱՐԳՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա.Վ. Ստեփանյան

Ներառվել է 450 հիվանդ, որոնք բուժվել են ՈւԳԿ-ի օնկոգինեկոլոգիական բաժանմունքում արգանդի չարորակ ուռուցքների և նախաուռուցքային հիվանդությունների կապակցությամբ: Հիվանդների մեծ մասը վիրահարվել է էնդոմետրիոմի բաղկերի և նախաուռուցքային հիվանդությունների ախտորոշմամբ: Արդյունքների վիճակագրական ճշգրտությունը գնահատելու նպատակով օգտագործվել են χ^2 Ֆիշերի և MANOVA տեսակները, իսկ ապրիլունակությանը որոշվել է Կապլան-Մեյերի մեթոդով:

Հաշվի առնելով, որ երկու տիպի բարդությունները տարբերվում են կախված ծայրադիր կարման մեթոդից, նրանք ուսումնասիրվել են արանձին: Այն խմբի հիվանդների մոտ, ուր կիրառվել էր ծայրադիր կարման փակ միջոցը, ամենահաճախ հանդիպող բարդություններն էին պարամետրիումի ինֆիլտրատներն ու թարախակույտները, որոնք կազմում էին համապարասխանորեն 17.4 և 5.7%: Իսկ ծայրադիր կարման բաց մեթոդի, դեպքում հիվանդների մոտ առաջանում էին գրանուլոմաներ՝ 54.7 % հաճախականությամբ, ընդ որում, ծայրադիր կարման կոմբինացված մեթոդի կիրառման ժամանակ գրանուլոմաներ հայտնաբերվել են միայն 25.5% հիվանդների մոտ: Միևնույն ժամանակ, հիվանդների բուժման վիրաբուժական և լրացուցիչ փուլերի միջև ընկած ժամանակահատվածը ծայրադիր կարման փակ, բաց և կոմբինացված մեթոդների օգտագործման ժամանակ կազմել է համապարասխամաբար $19,81 \pm 0,67$, $23,31 \pm 1,61$ և $12,95 \pm 1,54$ օր: Հաշվի առնելով վերը նշված բարդությունները՝ 30 կանանց մոտ բուժումն ընդհատվել է: Լիարժեք հետվիրահատական հակառուցքային բուժում ստացած հիվանդների 5-ամյա ապրելունակության ցուցանիշը կազմում է 57.7%, իսկ ապրելունակության մեղիանը հավասար է 75.08 ամսվա: Բուժումն ընդհատված կամ ոչ լիարժեք աղյուսակետ բուժում ստացած 30 հիվանդի մոտ ապրելունակության ցուցանիշը իջել էր 22.22% ($P=0,010$) և նրանց ապրելունակության մեղիանը 65.28 ամիս էր կազմել:

Եզրակացվում է, որ այն կոմբի և ծայրադիր հետվիրահատական բարդությունները, որոնք թույլ չեն տալիս անցկացնել ժամանակին լիարժեք լրացուցիչ բուժում, բացասականորեն են անդրադառնում բուժման հեռակա առդյունքների վրա:

THE IMPACT OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN PARAMETRIA AND VAGINAL STUMP AFTER HYSTERECTOMY ON REMOTE RESULTS OF TREATMENT IN ONCOGYNECOLOGICAL PATIENTS

A.V. Stepanyan

450 consecutive patients with uterine malignant and praemalignant diseases treated in oncogynecological department underwent this investigation. Most of the patients had been treated for endometrial cancer and atypical hyperplasia. To evaluate the statistical significance of results the following tests were used: chi square test, Fisher's exact test and MANOVA. Survival was calculated by the Kaplan-Meier method using Log-Rank test and Breslow statistics.

As there were two different types of complications, depending on the method of vaginal stump closure, they were studied separately. In the group of patients with closed method of stump closure the most common complications were parametrial inflammatory infiltrates and abscesses, 17,4% and 5,7% respectively. In patients with open method of vaginal stump closure granulomas were common and were found in 54,7% of cases. When combined method of closure had been used in 25,5% of patients only stump granulomas were found. The mean time intervals between surgical and adjuvant stages of treatment for patients with closed, open and combined methods of stump closure were $27,81 \pm 0,67$, $33,31 \pm 1,61$ and $19,95 \pm 1,54$ days respectively. The 5-year cumulative survival rate among all patients was $71,48 \pm 0,35\%$. In stage I patients any significant impact of time interval between surgery and irradiation or drug therapy on survival rate was not found. In 131 stage II and III patients with an interval less than 3 weeks the survival rate was $69,47 \pm 0,56\%$, and in an interval more than 3 weeks it was $60,41 \pm 0,74\%$ ($P=0,0408$).

It is concluded that the post-surgery pelvic and vaginal stump complications create obstacles for timely adjuvant therapy and have negative impact on the remote results of treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989.
2. Брауде И.Л. Оперативная гинекология. М., 1959.
3. Вишневская Е.Е. Справочник по онкогинекологии. Минск, 1994.
4. Вишневская Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. Минск, 1994.
5. Козаченко В.П. Рак матки. М., 1983.
6. Напалков Н.П. Общая онкология. Л., 1989.
7. Кулаков В.И. Оперативная гинекология. Нижний Новгород, 1997.
8. Хириш Х., Кезер О., Икле Ф. Оперативная гинекология. М., 1999.
9. Lee K.M., Tan H.S., Leow M.K. et al. Ann. Acad. Med., Singapore, 1998, Sep;27(5):636-9.
10. Shat E., Durand R.E. Eur. J. Cancer, 1999, May;35(5):850-8.
11. Bolla M., de Cornulier J., Berland E. et al. Cancer Radiother., 1999, May-Jun;3(3):227-34.