

© Л. В. Иванова, Д. И. Гайворонских,
И. П. Савинов, А. В. Волкова

Военно-медицинская академия, кафедра
акушерства и гинекологии
им. А. Я. Красовского, Санкт-Петербург;
Санкт-Петербургская государственная
медицинская академия им. И. И. Мечникова;
кафедра хирургических болезней;
Северо-Западный центр лазерной
медицины, Санкт-Петербург

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ФОНОВЫХ И ПРЕДРАКОВЫХ ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

■ Проблема рака шейки матки, уносящего ежегодно 17 жизней женщин в России, является в настоящее время одной из актуальных в гинекологии и онкологии. Доказанным этиологическим фактором является вирус папилломы человека, в своем развитии на начальных этапах приводящий к возникновению предраковых изменений эпителия шейки матки. Своевременное и качественное лечение этих изменений является эффективной профилактикой рака шейки матки, особенно у женщин репродуктивного возраста. Применение высокоэнергетического лазера является перспективным направлением в комплексном лечении фоновых и предраковых процессов шейки матки у женщин репродуктивного возраста, эффективность которого составляет 74,6 %.

■ **Ключевые слова:** фоновые; предраковые процессы; папилломавирусная инфекция; высокоэнергетический лазер; лазеродеструкция

В настоящее время рак шейки матки занимает одно из ведущих мест среди всех злокачественных новообразований женских половых органов [6, 27]. Ежегодно в мире впервые выявляется около 450 тысяч больных, почти половина из которых умирают в течение первого года. Это связано как с поздним диагностированием заболевания, так и с нарастанием случаев рака шейки матки среди женщин в возрасте моложе 30 лет [5, 9, 16, 18].

В последние годы стала очевидной связь между фоновыми, предраковыми процессами шейки матки, способными прогрессировать в инвазивный рак, и папилломавирусной инфекцией (ПВИ). Выявляемость папилломавирусов при данных патологических состояниях превышает 90 % случаев и связана с повышенной тропностью клеток многослойного плоского и метапластического эпителия к ПВИ [1, 3, 12, 25, 28]. При этом наиболее агрессивными считаются папилломавирусы 16, 18, 31, 45 и 56-го типов, обнаруживаемые в 95–100 % преинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки [6, 14, 23, 26]. Известно, что частота возникновения злокачественных опухолей шейки матки у женщин, инфицированных папилломавирусами «высокого риска», возрастает в среднем в 30 раз по сравнению с незараженной частью населения, поэтому данный контингент больных требует пристального внимания [9, 21]. В то же время распространенность ПВИ на сегодняшний день расценивается как значительная, что обусловлено ее высокой контагиозностью, ранним началом половой жизни, promiscuitetом. Так, до 80 % сексуально активного населения в течение жизни имеют контакт с ПВИ [3, 7, 10, 19]. Наибольшему риску заражения при этом подвержены подростки — ДНК папилломавирусов определялось у данного контингента пациентов в 13–38 % случаев, что связано с незрелостью эпителия шейки матки и отсутствием специфического иммунитета [3, 9, 19, 22].

Предсказать течение инфекционного процесса, в соответствии с данными литературы, не представляется возможным [9, 15, 20]. Согласно последним исследованиям, признаки начальных предраковых изменений слизистой шейки матки наблюдаются у 15–50 % женщин, страдающих ПВИ [9, 13, 24]. При этом, по данным одних авторов, спонтанный регресс предраковых состояний шейки матки, вплоть до полного исчезновения ПВИ, возможен в 60–90 % случаев [7, 11, 17]. В соответствии с другими публикациями только 30 % всех предраковых состояний шейки матки способны к полному регрессу, в 41 %

случаев изменения не наблюдаются, в 25 % отмечается прогрессирование заболевания вплоть до развития *Sa in situ* (10 %) и инвазивного рака (1 %) [6, 12]. Таким образом, на сегодняшний день ПВИ рассматривается как условно патогенная, поскольку носительство папилломавирусов свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом, а о многократно возрастающем риске возникновения последнего [9].

Все вышеизложенное объясняет противоречивость подходов к лечению фоновых и предраковых процессов шейки матки, обусловленных ПВИ [4, 10, 19]. Так, по мнению некоторых авторов, возможно продолжительное систематическое наблюдение пациентов [8]. Тогда как, по мнению других исследователей, необходимость удаления первичных очагов поражения на слизистой шейки матки на сегодняшний день является практически доказанной. При этом главными факторами, определяющими эффективность лечения, являются агрессивность, локализация и степень распространения ПВИ, а также наличие сопутствующего инфекционно-воспалительного процесса. Контроль эффективности лечения рекомендовано проводить через 3–6 месяцев после удаления первичных очагов поражения на слизистой шейки матки при обязательном использовании пациентами барьерных методов контрацепции на протяжении всего срока наблюдения [2, 3].

Частота рецидивов ПВИ на сегодняшний день остается достаточно высокой и, по данным ряда авторов, может достигать 25–50 % случаев. При этом наиболее эффективным предполагается применение высокоэнергетического лазера на фоне проведения системной противовирусной терапии [2, 3, 8].

Цель исследования: определение эффективности применения высокоэнергетического лазера в комплексном лечении фоновых и предраковых процессов шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

В проспективное клиническое исследование вошли 648 больных в возрасте от 18 до 48 лет с фоновыми и предраковыми процессами шейки

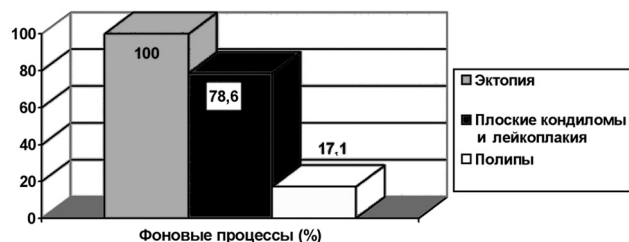


Рис. 1. Распределение больных фоновыми процессами шейки матки

матки, проходивших лечение высокоэнергетическим лазером «Аткус-15» на базе Северо-Западного центра лазерной медицины Санкт-Петербурга с 2000 по 2005 год.

Критерием отбора больных был морфологически верифицированный диагноз фоновых и предраковых состояний шейки матки. Все необходимые данные были получены при детальном изучении историй болезни и результатов обследования, описания гистологических заключений, протоколов операций, а также при динамическом наблюдении пациентов через 3, 6 и 12 месяцев.

До и после лечения высокоэнергетическим лазером «Аткус-15» всем женщинам было выполнено комплексное обследование, включающее в себя расширенную кольпоскопию, мазки на флору и онкоцитологию, биопсию шейки матки, определение папилломавирусной и других генитальных инфекций методом полимеразной цепной реакции. Оценено влияние исследованных факторов на прогноз заболевания и корреляция с некоторыми клиническими данными.

Результаты исследования

Средний возраст пациенток, направленных на лечение в Северо-Западный центр лазерной медицины Санкт-Петербурга, составил $27,38 \pm 11,50$ лет.

В результате первичного обследования фоновые процессы шейки матки диагностированы в 621 (95,8 %) случае. При этом эктопия была выявлена у 621 больной (100 %), плоские кондиломы и лейкоплакия — у 488 (78,6 %), полипы цервикального канала — у 106 (17,1 %) (рис. 1).

Предопухолевые состояния шейки матки возникли у 27 (4,2 %) женщин. При этом CIN I установлена в 14 (51,8 %) случаях, CIN II — в 6 (22,3 %) случаях, а CIN III — в 7 (25,9 %) случаях (рис. 2).

Уреаплазменная и хламидийная инфекции были диагностированы у 564 (87 %) пациенток; ПВИ — у 518 (81,4 %) пациенток, 13 (2 %) из которых не имели каких-либо клинико-морфологических изменений слизистой шейки матки. При этом высоко- и среднеонкогенные вирусы папилломы человека выявлены в 141 (21,8 %) случае:

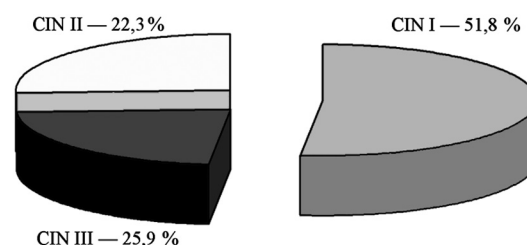


Рис. 2. Распределение больных предопухолевыми состояниями шейки матки

Таблица 1

Эффективность применения высокоэнергетического лазера в лечении фоновых и предраковых процессов шейки матки у женщин репродуктивного возраста

Эффективность лечения	Фоновые процессы шейки матки, 621 (95,8 %) человек			Предраковые процессы шейки матки, 27 (4,2 %) человек		
	Длительность наблюдения					
	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Полная эпителизация шейки матки с отсутствием признаков ПВИ, 483 (74,6 %) человека	473 (76,2 %)	461 (74,2 %)	440 (70,8 %)	10 (37,1 %)	9 (33,3 %)	8 (29,6 %)
Вялотекущая эпителизация шейки матки с сохранением признаков ПВИ, 84 (12,9 %) человека	79 (12,7 %)	Повторение комплексного этапного лечения		5 (18,5 %)	Повторение комплексно- этапного лечения	
Полная эпителизация шейки матки с сохранением признаков ПВИ, 81 (12,5 %) человек	69 (11,1 %)	Повторная лазеродеструк- ция шейки матки		12 (44,4 %)	Повторная лазероде- струкция шейки матки	

Таблица 2

Частота рецидивирования папилломавирусной инфекции шейки матки в зависимости от ее агрессивности

Полная эпителизация шейки матки с сохранением признаков ПВИ, 81 (12,5 %) чел.	Фоновые процессы шейки матки, 621 (95,8 %) человек		Предраковые процессы шейки матки, 27 (4,2 %) человек	
	69 (11,1 %)		12 (44,4 %)	
Частота рецидивирования в зависимости от агрессивности ПВИ	Агрессивность ПВИ			
	Высоко- и средне-онкогенная ПВИ	Низкоонкогенная ПВИ	Высоко- и средне-онкогенная ПВИ	Низкоонкогенная ПВИ
	67 (97,1 %)	2 (2,9 %)	12 (100 %)	0 (0 %)

при латентных формах инфекции — в 3 (23,1 %), при наличии плоских кондилом и лейкоплакий — в 115 (23,5 %), при предопухолевых состояниях шейки матки — в 23 (85,1 %). Сочетание инфекций отмечено в 557 (85,9 %) случаях.

Всем пациенткам проводилось комплексное этапное лечение. На первом этапе, с учетом этиологии и чувствительности возбудителя, применялись антибактериальные, противовирусные, иммунокорригирующие препараты и антисептики местного действия. На втором этапе, на фоне продолжающейся иммуномодулирующей терапии, была выполнена лазеродеструкция шейки матки с использованием высокоэнергетического полупроводникового лазерного аппарата (выходная мощность от 8 до 15 Вт). Процедура выполнялась на 5–9 день менструального цикла в амбулаторных условиях и в 640 (98,7 %) случаях не требовала местной анестезии. Длительность лазеродеструкции шейки матки составила в среднем 2 минуты 38 секунд.

Контроль эффективности лазеродеструкции шейки матки проводился через 3, 6 и 12 месяцев с момента выполнения процедуры. Полный регресс фоновых и предраковых процессов шейки матки в виде полной ее эпителизации с отсутствием признаков ПВИ отмечался в 483 (74,6 %) случаях и составил в среднем 75 и 35 % соответственно. Динамическое снижение показателей к 6 и 12 месяцам наблюдения было обусловлено, по нашим наблюдениям, отказом пациенток от барьерных методов контрацепции. Вялотекущая эпителизация шейки матки наблюдалась у 84 (12,9 %) женщин и была обусловлена сочетанием ПВИ с бактериаль-

ным вагинозом, рецидивирующим уреамикоплазмозом и хламидиозом в 45 (53,6 %), 29 (34,5 %) и 10 (11,9 %) случаях соответственно. В данной группе пациенток для достижения желаемого результата потребовалось повторение комплексного этапного лечения. Полная эпителизация шейки матки с сохранением признаков ПВИ отмечалась в 81 (12,5 %) наблюдениях и потребовала выполнения повторной лазеродеструкции шейки матки (табл. 1).

При этом рецидивы заболевания практически в 100 % случаев были обусловлены наличием высоко- и среднеонкогенных вирусов папилломы человека (табл. 2).

Проведение повторного комплексного этапного лечения или лазеродеструкции шейки матки было эффективно у подавляющего числа пациенток (табл. 3).

Пациенткам, не ответившим на лечение — 5 (3,1 %) человек, было рекомендовано продолжительное систематическое наблюдение.

Выводы

1. Применение высокоэнергетического лазера является перспективным направлением в комплексном лечении фоновых и предраковых процессов шейки матки у женщин репродуктивного возраста, эффективность которого составляет 74,6 %.
2. Частота рецидивирования фоновых и предраковых состояний после лазеродеструкции шейки матки составляет 25,4 % случаев и в равной степени обусловлена как сочетанием ПВИ с недолеченными генитальными инфек-

Таблица 3

Эффективность повторного применения высокоэнергетического лазера в лечении рецидивирующих фоновых и предраковых процессов шейки матки у женщин репродуктивного возраста

Эффективность лечения	Рецидивировавшие фоновые процессы шейки матки, 148 (89,7 %) человек			Рецидивировавшие предраковые процессы шейки матки, 17 (10,3 %) человек		
	Длительность наблюдения					
	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Полная эпителизация шейки матки с отсутствием признаков ПВИ, 158 (95,7 %) человек	142 (95,9 %)	138 (93,2 %)	130 (87,8 %)	16 (94,1 %)	15 (88,2 %)	13 (76,5 %)
Вялотекущая эпителизация шейки матки с сохранением признаков ПВИ, 2 (1,4 %) человека	2 (1,4 %)	Динамическое наблюдение		0 (0 %)	Динамическое наблюдение	
Полная эпителизация шейки матки с сохранением признаков ПВИ, 5 (3,1 %) человек	4 (2,7 %)			1 (5,9 %)		

циями, так и агрессивностью самой ПВИ — 12,9 и 12,5 % соответственно.

3. Рецидивы фоновых и предраковых состояний на фоне полной эпителизации шейки матки практически в 97,1–100 % случаев были обусловлены наличием высоко- и среднеонкогенных вирусов папилломы человека.
4. При CIN I–III превалирует инфицированность высоко- и среднеонкогенными вирусами папилломы человека (85,1 % случаев).
5. Своевременность диагностики и лечения фоновых и предраковых процессов с применением высокоэнергетического лазера позволит снизить риск развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Литература

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Бохман Я. В. — Л.: Медицина, 1989. — 542 с.
2. Быковская О. В. Возможности иммуномодулирующей терапии у пациенток с хроническим экзоцервикитом и папилломавирусной инфекцией / Быковская О. В., Прилепская В. Н. // Российская научно-практическая конференция «Патология шейки матки и генитальные инфекции — от теории к практике» / Ред. В. Н. Прилепская. — М., 2007. — С. 10.
3. Вишневский А. С. Дискуссионные вопросы лечения папилломавирусной инфекции шейки матки / Вишневский А. С., Сафронникова Н. Р. // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 166–172.
4. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: клинические лекции / Ред. В. Н. Прилепская. — 4-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 432 с.
5. Злокачественные новообразования женских половых органов в России / Ременник Л. В., Новикова Е. Г., Мокина В. Д. [и др.] // Рос. онкол. журн. — 1997. — № 6. — С. 4–8.
6. Краткое руководство по диагностике и стадированию рака в развитых и развивающихся странах / Под ред. Н. Н. Блинова, М. М. Константиновой. — СПб.: Сотис, 2001.
7. Молекулярные механизмы патогенеза папилломавирусной инфекции гениталий у женщин / Аполихина И. А., Киселев В. И., Денисова Е. Д. [и др.] // Российская научно-практическая конференция «Патология шейки матки и генитальные инфекции — от теории к практике» / Ред. В. Н. Прилепская. — М., 2007. — С. 4.
8. Роговская И. С. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: руководство для практикующего врача / Роговская И. С. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 144 с.
9. Хансон К. П. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки / Хансон К. П., Имянитов Е. Н. // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 145–155.
10. Auborn K. J. Treatment of HPV-infection / Auborn K. J. // Clinics in Lab. Med. — 2000. — Vol. 20. — P. 407–421.
11. Bauer H. M. Genital HPV-infection in female university students as determined by a PCR-based method / Bauer H. M. // JAMA. — 1991. — Vol. 265. — P. 472.
12. Cervical Cancer. NIH Consensus Statement. — 1996. — Vol. 14, N 1. — P. 1–38.
13. Franco E. L. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer / Franco E. L., Rohan T. E., Villa L. L. // J. Nat. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 91. — P. 506–511.
14. Holly E. A. Cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer and HPV / Holly E. A. // Ann. Rev. Public. Health. — 1996. — Vol. 17. — P. 69–84.
15. HPV types in women with normal cervical cytology / De Sanjose S., Santamaria M., Alonso de Ruiz P. [et al.] // The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Eds. Munoz N., Bosch F. X., Shah K. V., Meheus A. — Lyon: IARC, 1992. — P. 75–84.
16. Jenkins D. Diagnosing humanpapillomaviruses: recent advances / Jenkins D. // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 14. — P. 53–62.

17. *Kaufman R. H.* HPV-infection and cervical carcinoma / Kaufman R. H., Adam E., Vonka V. // Clin. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 43. — P. 363–380.
18. *Parkin D. M.* Death from cervical cancer / Parkin D. M. // Lancet. — 1999. — N 8484. — P. 797.
19. *Perez L. A.* Genital HPV: Links to Cervical Cancer, Treatment and Prevention / Perez L. A. // Clinical. Lab. Sci. — 2001. — Vol. 14, N 3. — P. 183–186.
20. Risk factor for HPV DNA detection in middle-aged women / Muñoz N., Kato I., Bosch F. X. [et al.] // Sex. Transm. Dis. — 1996. — Vol. 23. — P. 504–510.
21. *Sasieni P. D.* Human papillomavirus screening and cervical cancer prevention / Sasieni P. D. // J. Amer. Med. Womens Assoc. — 2000. — Vol. 55. — P. 216–219.
22. *Schiffman M. H.* Epidemiology of cervical human papillomavirus infection / Schiffman M. H. // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 1994. — Vol. 186. — P. 55–81.
23. Structural and transcriptional analysis of HPV type 16 sequences in cervical carcinoma cell lines / Baker C. C., Phelps W. C., Lingren V. [et al.] // J. Virol. — 1987. — Vol. 61. — P. 962–968.
24. *Syrjanen K.* Human papillomavirus in genital carcinogenesis / Syrjanen K. // Sex. Transm. Dis. — 1994. — Vol. 21. — P. 586–589.
25. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer / Bosch F. X., Lorincz A., Munoz N. [et al.] // J. Clin. Pathol. — 2002. — Vol. 55. — P. 244–265.
26. *Villa L. L.* Human papillomaviruses and cervical cancer / Villa L. L. // Adv. Cancer Res. — 1997. — Vol. 71. — P. 321–341.
27. *Weiderpass E.* Hormonal risk factors of cancer in humans point of cancer epidemiologist / Weiderpass E. // International conference. Hormonal carcinogenesis. — SPb., 2000. — P. 22–23.
28. *Zur Hausen H.* Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis / Zur Hausen H. // J. Nat. Cancer Inst. — 2000. — Vol. 92, N 9. — P. 690–698.

Статья представлена Ф. Р. Хачатуряном
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

THE EFFICIENCY OF HIGH ENERGY LASER «ATCUS-15» IN COMPLEX TREATMENT OF CERVICAL LOW- AND HIGH-GRADE NEOPLASIA IN ADULT WOMEN

Ivanova L. V., Hayvoronsky D. I., Savinov I. P.,
Volkova A. V.

■ **Summary:** the problem of cervical cancer, killing 17 women in Russia daily, is one of the actual in gynecology and oncology in present. HPV infection is the established etiological factor, which expansion in initial stages leads to development of low grade cervical neoplasia.

Timely and qualitative treatment this alterations is the effective prevention of cervical cancer, especially in adult women. Using of high energy laser «Atcus-15» is the available direction in complex treatment of cervical low- and high-grade neoplasia in adult women, which efficiency achieve to 74,6 %.

■ **Key words:** : low- and high-grade cervical neoplasia; HPV infection; high energy laser; laser vaporization