



Оперативная и консервативная терапия патологии матки

Обзор конференции

Мы продолжаем освещать на страницах нашего журнала доклады, прозвучавшие в рамках ежегодной Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», которая состоялась 7-9 мая 2013 г. в г. Судаке. В данном обзоре будут рассмотрены вопросы ведения пациенток с патологией шейки матки, актуальные проблемы оперативного лечения генитального эндометриоза.

С докладом «Дифференцированные подходы к лечению предопухольных заболеваний шейки матки», подготовленным группой авторов (Н.А. Волошин, Т.П. Кузнецова, А.Н. Рябошапка, Ю.А. Шатовский), выступила Н.Н. Волошина, к.мед.н., доцент кафедры онкологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Злокачественная трансформация многослойного плоского эпителия наблюдается почти у 30-40% больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). При этом своевременная диагностика и адекватное лечение предопухольных заболеваний является эффективной профилактикой инвазивного рака шейки матки (РШМ).

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — основная причина возникновения РШМ. Количественное определение вирусной нагрузки в эпителии шейки матки может служить прогностическим критерием развития CIN. Проведение ВПЧ-теста рекомендовано для определения тактики ведения пациенток при неясных данных цитологии, а также в качестве контроля после лечения. ВПЧ-тест также используют для скрининга РШМ у женщин в возрасте старше 35 лет.

У больных с персистирующей ВПЧ-инфекцией риск возникновения РШМ в 300-400 раз выше, чем при транзитной инфекции (Belders, 2006). При этом тестирование на ВПЧ без определения его типа не позволяет дифференцировать персистенцию от реинфицирования. Наиболее эффективным методом выявления персистенции ВПЧ является генотипирование вируса.

За последние десятилетия существенным образом менялись взгляды на тактику ведения женщин с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и CIN. Так, в конце XX в. применялась в основном агрессивная, деструктивная тактика, однако в начале XXI в., с накоплением опыта, появлением новых, более эффективных методов обследования, она стала более щадящей, наблюдательной. Появившиеся научные данные доказали, что наличие ВПЧ не приводит к моментальной злокачественной трансформации. Тактика ведения пациенток с CIN мо-

жет предполагать наблюдение или лечение, что зависит от возраста, мотивации, соматического состояния женщины, возможностей врача.

Современная тактика ведения больных с патологией шейки матки должна базироваться на данных доказательной медицины и быть обоснованной. Необходимо придерживаться новой международной классификации кольпоскопических терминов (Риоде-Жанейро, 2011), которая отражает современные научные достижения и позволяет обеспечить преемственность между специалистами. При CIN I в связи с высокой частотой спонтанной регрессии и низким (12-13%) уровнем прогрессии (Минкина Г.Н., 2012) рекомендуется тщательный цитологический контроль и последующее кольпоскопическое наблюдение через 6 и 12 мес без активного лечения; при CIN II — деструктивная терапия (зона трансформации [ЗТ] I типа) или эксцизия (ЗТ II-III типа); при CIN III пациентку следует направить к онкологу.

Показания для проведения эксцизии таковы:

- неудовлетворительные результаты кольпоскопии;
- аномальная ЗТ с наличием аномальных цитологических мазков, по результатам которых определяется плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL);
- возраст > 35 лет.

Следует отметить, что при лечении эктоцервикального поражения ткань должна быть удалена на глубину не менее 6 мм. В гистологическом заключении необходимо указать информацию о размере образца и статусе его краев. При CIN III рекомендуется проведение иммуногистохимического исследования.

По мнению С.И. Роговской, неудачи при использовании методов локальной деструкции и рецидивирование CIN, а также тот факт, что иммунодефициты являются постоянными элементами вирусных инфекций, которые влияют на тяжесть течения и исход заболевания, доказывают целесообразность применения иммунотерапии. Как отмечает С.Н. Мельникова, недостаточная эффективность противовирусной терапии интерферонами связана с действием белка E₇, который нейтрализует их активность за счет блока генов, индуцируемых интерферонами.

В настоящее время ввиду отсутствия возможностей избирательного воздействия на ВПЧ лечебная тактика направлена на активизацию иммунной защиты организма. Иммунопрепараты повышают вероятность самоэлиминации ВПЧ и способствуют регрессии плоскоклеточного интраэпителиального поражения



(squamous intraepithelial lesion, SIL). При этом они не элиминируют ВПЧ полностью, однако помогают снизить вирусную нагрузку. При персистенции SIL низкой степени тяжести через 1-2 года рекомендуется проведение абляции или эксцизии. Таким образом, динамическое наблюдение является необходимым.

Н.Н. Волошина сообщила результаты проведенного исследования, цель которого состояла в изучении эффективности лечения CIN и определении вирусной нагрузки ВПЧ после деструктивной и комплексной терапии. В исследовании приняли участие 78 женщин, которые были разделены на две группы. Первую группу составили 45 пациенток с впервые установленным диагнозом CIN. После обследования они получали Аллокин-альфа по 1 мг 6 раз подкожно через день. Во вторую группу вошли 33 пациентки, которым было проведено деструктивное лечение без иммуномодулирующего лечения Аллокином-альфа. Группы были сопоставимы по возрасту и клиническим данным.

Аллокин-альфа – современный противовирусный препарат с локальным иммуномодулирующим действием, практически не имеющий побочных эффектов. Уникальный патентованный цитокиноподобный пептид аллоферон представляет собой синтетический аналог пептида, полученного из насекомых *C. vicina* (Diptera, Calliphoridae), обладающий выраженной антивирусной, иммунокорректирующей и противоопухолевой активностью. Действие Аллокина-альфа направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) киллерами (NK), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Применение Аллокина-альфа способствует повышению функциональной активности NK-клеток уже в первые часы после инъекции. Повышенная активность этих клеток сохраняется на протяжении 6 мес после окончания курса лечения. Также под действием препарата повышается уровень противовоспалительных цитокинов локально в очаге инфекции. Аллокин-альфа обладает разносторонним иммунонаправленным эффектом: селективно стимулирует активность NK-клеток, усиливает продукцию γ -интерферона NK-клетками в ответ на стимуляцию интерлейкина-12; улучшает распознавание чужеродных антигенов и способствует подавлению очагов репликации вируса; нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета. Все эти механизмы позволяют восстановить и поддержать на стабильно высоком уровне наиболее важные звенья противовирусной и антибактериальной защиты организма, достичь элиминации инфекции и предупредить ее рецидивирование. При лечении ПВИ рекомендуется проведение шести инъекций препарата через день, при наличии внешних проявлений ВПЧ – в комплексе с деструктивными методами.

Пациенткам обеих групп были проведены цитологическое, кольпоскопическое исследование, а также качественный и количественный анализ на присутствие ВПЧ высокого онкогенного риска. По показаниям выполняли биопсию с патогистологическим и имму-

ногистохимическим исследованием. В результате было верифицировано 35 случаев CIN I, 28 – CIN II, 15 – CIN III. Женщинам с CIN II, CIN III после подготовительной санации проведена эксцизия патологических участков шейки матки в пределах здоровой ткани.

Результаты исследования были таковы:

- через 3 мес после проведения санации шейки матки и противовирусного лечения (без деструкции эпителия) нормализация кольпоскопической и цитологической картины наблюдалась у девяти (20%) пациенток первой группы с CIN I;
- у 40% лиц первой группы отмечено снижение вирусной нагрузки;
- при цитологическом исследовании признаки SIL и койлоциты, маркеры ПВИ, выявлены у 11 (24%) пациенток первой группы и у 20 (60,6%) – второй;
- через 6 мес после окончательного исследования обнаружено ВПЧ у 11% пациенток первой группы вирусная нагрузка – 3 lg, у 27% пациенток второй группы от 3 lg до 5 lg и у 10% – выше 5 lg;
- после метода качественной ПЦР-диагностики ВПЧ был обнаружен у пяти (11%) лиц первой и у 12 (36%) – второй группы;
- при количественном определении ВПЧ клинически значимая (до 5 lg) вирусная нагрузка была отмечена у 10% женщин второй группы, тогда как у пациенток первой группы таковая не выявлена;
- рецидивы CIN наблюдались у семи (21%) лиц второй группы через 12 мес. После проведения деструктивного лечения и использования иммуномодулирующего препарата Аллокин-альфа случаи рецидивов не были зафиксированы у пациенток первой группы.

По данным М. Cruickshank, частота рецидивов после лечения CIN составляет 10-15%, большинство из них проявляется в течение первых двух лет. В связи с этим наблюдение после лечения является обязательным. При этом чувствительность ВПЧ-теста в идентификации остаточных и рецидивных CIN II-III превосходит аналогичный показатель для цитологического исследования.

Таким образом, количественное определение ВПЧ повышает специфичность исследования и определяет тактику ведения данной категории пациенток. Использование противовирусного и иммуномодулирующего препарата Аллокин-альфа в комплексном лечении CIN значительно улучшает его результаты.

Е.Ю. Глухов, к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия», г. Екатеринбург, РФ, представил вниманию слушателей доклад на тему «Хирургическое лечение тяжелых форм генитального эндометриоза с использованием радиоволновой хирургии и аргоноплазменной коагуляции».

Эндометриоз занимает третье место в структуре гинекологической заболеваемости. Его частота в общей популяции составляет 7-10%, среди пациенток с бесплодием – 30-50%, с тазовой болью – 75-80%.



Эндометриозом болеют 176 млн женщин в возрасте 15-49 лет, 117 млн – до 30 лет, 35 млн – до 19 лет. Средний возраст начала заболевания и установления диагноза составляет $20,1 \pm 6,8$ и $27,2 \pm 7,5$ года соответственно. Таким образом, от начала заболевания до момента установления диагноза проходит, как правило, 7 лет. Частота гистерэктомий при эндометриозе достигает 25%, из них 10% производится у лиц в возрасте до 30 лет, 57% – до 37 лет.

В результате обследования 359 пациенток данной категории в МБУ ЦГБ № 7 г. Екатеринбурга с 1998 по 2008 г. выявлено, что генитальный эндометриоз I стадии встречается у 11% женщин, II – у 24%, III – у 24%, IV стадии – у 41% лиц. В зависимости от локализации эндометриозного процесса распределение больных выглядело следующим образом:

- яичники – 229 (64%), двухсторонние кисты – 58 (25%);
- брюшина – 198 (55%), глубокий эндометриоз – 115 (58%), с вовлечением мочеочника – 28 (24,3%);
- крестцово-маточные связки – 204 (57%);
- ретроцервикальный эндометриоз – 65 (18%);
- кишечник – 106 (29,5%): прямая кишка – 95 (89,6%), сигмовидная – 8 (7,5%), тонкая кишка – 3 (2,9%);
- мочевого пузыря – 3 (0,8%).

При этом сочетание двух и более локализаций эндометриозных очагов встречалось в 68% случаев, трех и более – в 57,5%.

В анамнезе пациенток имели место альгодисменорея с момента наступления менархе, часто рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза с незначительным и кратковременным эффектом от лечения, частые острые респираторные вирусные заболевания, депрессия, раздражительность, плаксивость. У 10% женщин с эндометриозом был отмечен отягощенный семейный анамнез. Больные предъявляли жалобы на циклическую боль, бесплодие, диспареунию, менометроррагию.

При инфильтративном эндометриозе в первую очередь следует проводить влагалищное и ректальное исследование. Дополнительные методы диагностики включают УЗИ, ректороманоскопию, колоноскопию, экскреторную урографию, цистоскопию, МРТ. Следует отметить, что ультрасонография (особенно трансвагинальная) в диагностике эндометриоза обладает высокой чувствительностью (84-90%) и специфичностью (до 100%) (Somigliana E. et al., 2006). При подозрении на глубокий эндометриоз позадишеечного пространства с целью определения размеров инфильтрата и глубины инвазии проводят трансректальное УЗИ.

Ниже представлены последовательные этапы лечения эндометриоза.

1. Интенсивный этап: хирургическое удаление очагов эндометриоза.

2. Достижение атрофии гетеротопий эндометрия: применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), прогестагенов, гормональных контрацептивов.

3. Реабилитационный этап: контрацепция, восстановление фертильности.

Целью хирургического лечения является удаление эндометриозных очагов для ликвидации боли и восстановления фертильности. Эффективность лечения эндометриоза зависит от хирургического мастерства врача (SOGS clinical practice guidelines, 2011).

К основным критериям эффективности лечения эндометриоза относят:

- отсутствие клинических проявлений заболевания (боль, диспареуния, менометроррагия);
- данные гистероскопии, цистоскопии, контрольной лапароскопии;
- результаты определения уровня СА-125 в динамике (достоверность всего 40-60%);
- данные УЗИ в динамике;
- наступление беременности, завершившейся родами.

Необходимо отметить, что диссекция мочеочника является необходимой превентивной процедурой при иссечении ретроцервикального и инфильтративного эндометриоза крестцово-маточных связок при подозрении на близкое расположение мочеочника к зоне хирургического воздействия.

Основные принципы лечебной тактики наружно-внутреннего эндометриоза таковы (SOGC clinical practice guidelines, 2011):

- проведение гормональной терапии длительными курсами в течение продолжительного периода времени не оказывает эффекта и приводит к запущенным распространенным формам эндометриоза;
- назначение длительного курса гормонотерапии при изначально тяжелых формах эндометриоза без последующего хирургического лечения является неэффективным;
- оперативное вмешательство – основной метод лечения эндометриоза;
- основой профилактики рецидивирования является ранняя диагностика легкой и среднетяжелой форм эндометриоза и применение активной комбинированной тактики (хирургическое лечение и медикаментозная терапия).

При выборе противорецидивной терапии, которая может предполагать использование аГнРГ, диеногеста, комбинированных оральных контрацептивов (КОК), дидрогестерона или же отказ от применения лекарственных средств, важно руководствоваться принципом индивидуального подхода.

Эндометриомы яичников рецидивируют у 30% пациенток после лапароскопической эксцизии. Частота рецидива эндометриоза после хирургического лечения составляет 40-50% в течение 5 лет (Koga K. et al., 2006). Причинами рецидива данного заболевания являются: проведение нерадикальной операции, неполноценная противорецидивная и реабилитационная терапия, неясность патогенеза эндометриоза.

Выполнение нерадикальной операции может быть связано с неполноценной дооперационной диагностикой локализации и тяжести эндометриозного процесса, недостатком знаний и технических навыков врача, недостаточным оснащением операционной (низкое



качество и узкий спектр оборудования и инструментария), неготовностью хирургической бригады.

Докладчик привел результаты исследований, согласно которым у 14 пациенток с тяжелым эндометриозом через 5-12 мес после операции (на фоне терапии аГнРГ) была проведена контрольная лапароскопия. При этом в семи (50%) случаях были найдены и удалены очаги эндометриоза.

Существуют следующие пути улучшения результатов хирургического лечения тяжелого эндометриоза:

- тщательное предоперационное обследование пациентки;
- специальная подготовка оперирующего врача и хирургической бригады;
- проведение только радикальной операции;
- обязательная диссекция мочеточников при подозрении на их вовлечение в эндометриоидный инфильтрат;
- широкое использование аргоноплазменной коагуляции (АПК);
- выполнение контрольной лапароскопии при тяжелых формах эндометриоза и нерадикальной операции;
- полноценная послеоперационная терапия.

С 2007 по 2012 г. в гинекологическом отделении МБУ ЦГБ № 7 г. Екатеринбурга прооперировано 143 пациентки с генитальным эндометриозом с использованием АПК. Е.Ю. Глухов привел данные собственного проспективного исследования, в котором изучали результаты хирургического лечения у 59 женщин с эндометриозом, средний возраст которых составил $32,3 \pm 1$ год. У 43 (72,9%) лиц было диагностировано бесплодие, из них у 30 (70%) – первичное. Выраженный болевой синдром послужил причиной операции в 16 (27,1%) случаях. Сопутствующий спаечный процесс III-IV степени тяжести отмечен у 49 (89%) пациенток, рецидивирующий эндометриоз (одна-пять операций в анамнезе) – у 22 (37,3%). АПК при проведении операции была выполнена в 42 (71,2%) случаях. Локализация процесса выглядела следующим образом: ретроцервикальный инфильтрат – 26 (44,2%) случаев, инфильтрат крестцово-маточных связок – 23 (39%), эндометриоидные кисты – 24 (40,7%), узловой аденомиоз – 2 (3,4%), эндометриоз брюшины – 44 (74,5%).

Согласно классификации Американского общества фертильности, при оценке степени тяжести заболевания среди 59 пациенток не выявлено ни одного случая эндометриоза I степени; II степень тяжести процесса отмечена у девяти (15,2%), III – у 21 (35,6%), IV – у 29 (49,2%) лиц. По классификации ретроцервикального эндометриоза В.Н. Куликова, Л.В. Адамян у 10 из 49 женщин (20,3%) наблюдался эндометриоз II степени тяжести, у 18 (36,7) – III, у 22 (45%) – IV степени; наличие эндометриоза I степени тяжести не зафиксировано.

У 13 из 49 больных тяжелым инфильтративным эндометриозом, у которых применяли АПК, через 5-11 мес на фоне терапии аГнРГ (восемь женщин) и диеногестом (пять пациенток) проведена повторная лапароскопия. Так, эндометриоз был обнаружен и удален у одной (7,7%) женщины с наличием кисты на

фоне терапии препаратом диеногеста. Прогрессирование эндометриоза через 3 мес после контрольной лапароскопии выявлено у одной (7,7%) больной после проведения нерадикальной операции.

Следует отметить, что до операции у всех 13 (100%) пациенток имел место спаечный процесс III-IV степени тяжести, при контрольной лапароскопии он отмечен лишь у четверых (31%) лиц.

Из 17 пациенток, у которых не проводили АПК, беременность наступила у четырех (28,6%), при этом у одной женщины имела место замершая беременность, еще у одной – самопроизвольный выкидыш, у двух – беременность закончилась родами. При выполнении АПК беременность наступила у 10 (34,5%) из 42 пациенток, из них у четырех – с применением ЭКО. Замершая беременность зафиксирована у трех лиц (при ЭКО – у двух), самопроизвольный выкидыш – у одной, у четырех женщин беременность закончилась родами. В настоящее время беременность прогрессирует у двух пациенток, в стадии подготовки находятся шесть женщин.

Болевой синдром через 5 мес–2 года после операции без применения АПК полностью отсутствовал у семи (50%) лиц, был незначительно выражен у четырех (28,6%), остался без изменений у трех (21,4%) пациенток; при использовании АПК – у 21 (72,4%), семи (24,2%), двух (6,9%) женщин соответственно.

Использование АПК при хирургическом лечении эндометриоза сопровождается следующими эффектами:

- надежным гемостазом;
- активизацией репаративных процессов в тканях (быстрая мезотелизация, состоятельный рубец);
- антимикробным действием;
- повышением абластичности оперативного вмешательства;
- эффективным и быстрым удалением поверхностного эндометриоза брюшины и кишечника, маточных труб;
- минимизацией спаечного процесса.

Повторная (контрольная) лапароскопия является целесообразным мероприятием, поскольку при ее проведении существует возможность:

- улучшить репродуктивный прогноз пациентки путем выполнения адгезиолизиса (сальпингоовариолизиса);
- оценить состояние маточных труб (восстановление проходимости, удаление);
- выявить рецидив заболевания при наличии болевого синдрома;
- снизить вероятность рецидива при инфильтративном эндометриозе;
- объективно оценить эффективность комплексного лечения.

Пациентки с инвазивными формами эндометриоза, при котором в патологический процесс вовлечен кишечник или мочевого пузырь, должны быть прооперированы врачами, имеющими соответствующий опыт или прошедшими специальное обучение касательно ведения таких случаев на основе междисциплинарного подхода (Singh S.S. et al., 2009).

Подготовила Анастасия Классен