**ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ХІРУРГІЧНИХ ЛАЗЕРІВ У ПРОГРАМАХ**

**КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ**

О.В.Палійчук, П.П.Коломієць

*Обласний кабінет патології шийки матки*

*КЗ ”Черкаський обласний онкологічний диспансер” ЧОР,*

*медичний центр ТОВ “Андромеда-плюс”, м.Черкаси*

***Вступ.***  Численними дослідженнями останніх років всановлено етіопатогенетичну роль високоонкогенних типів вірусу папіломи людини (ВПЛ) у виникненні цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (ЦІН) та їх прогресії у рак шийки матки (РШМ). Молекулярний механізм дії білків ВПЛ (Е2, Е5, Е6, Е7) описано у ряді робіт, в яких встановлено дію цих білків на реплікацію і транскрипцію генома клітин, інактивацію функції деяких генів, а також їх зв’язок з рецепторами факторів росту.

 У структурі онкопатології жіночих геніталій РШМ займає одне з провідних місць. За даними ВООЗ щорічно в світі реєструється приблизно 500 тисяч первинних хворих на РШМ. Ця патологія виходить на одну з перших позицій у структурі захворюванності та смертності серед жінок країн, що розвиваються, та залишається однією з важких медичних і соціальних проблем в економічно розвинутих країнах.За даними світової статистики найбільша частота РШМ спостерігається в перименопаузальному періоді – 32,9%, рідше у віці 30-39 років – 25%, у віці 60-69років – 24%, в дитячому віці – 1,3%. Середній вік пацієнток з передраковою дисплазією шийки матки складає – 37 років, внутрішньоепітеліальним раком – 42 роки, інвазивним преклінічним раком – 45 років, клінічним вираженим – 48 років.

 Збільшення захворюваності в старших вікових групах пояснюється зміною гормонального статуса, старінням з’єднувальної тканини, порушенням загального та тканинного обміну.Виникненню РШМ сприяють такі фактори, як ранній початок статевого життя (до 15 років), часта зміна статевих партнерів (5 та більше), інтенсивне паління (більше 10 цигарок в день), позашлюбні зв’язки, рання або пізня вагітність та пологи (у віці до 18 та старше 28 років), велика кількість пологів або абортів, розриви шийки матки та рубці.

 Перераховані фактори ведуть до порушення трофіки, інервації та кровозабезпечення шийки матки, внаслідок чого складаються умови, на фоні яких можливе виникнення передракових диспластичних станів з подальшою малігнізацією. Однак в останні роки в багатьох країнах, в тому числі й у нашій, відмічена тенденція до збільшення питомої ваги та абсолютної кількості випадків захворювання на РШМ в більш молодих групах жіночого населення.

Рак шийки матки (РШМ) сьогодні у світі – одне з самих поширених онкологічних захворювань у жінок репродуктивного віку. Він займає друге місце серед злоякісних захворювань жіночого населення. Щорічно в світі у 500 тисяч жінок вперше виявляють це небезпечне захворювання, на жаль, в половині випадків воно закінчується для них смертельно. В Європі щорічно реєструється 25 тисяч нових випадків РШМ і 12 тисяч смертей від цього захворювання, по впертій статистиці – кожні 18 хвилин від раку шийки матки в Європі помирає 1 жінка. Саме тому в останні роки велике значення приділяється використанню в терапії ЦІН та початкових форм РШМ комплексних підходів з включенням медикаментозної противірусної терапії з урахуванням індивідуального стану імунної системи пацієнток та органозберігаючі методи хірургічних втручань, одне з провідних місць в яких займають методи хірургічної лазерної деструкції з локальною дією на патологічні ділянки та тканини шийки матки.

***Мета.*** Впровадити комплексний підхід до лікування фонової патології шийки матки, ЦІН та початкових форм РШМ, що надасть можливість проведення органозберігаючих методів хірургічного втручання у жінок репродуктивного віку.

***Матеріал та методи.*** Протягом 2005-2009 років на базі обласного кабінету патології шийки матки КЗ “Черкаський обласний онкологічний диспансер” ЧОР були проведені комплексні обстеження у 90 жінок з ЦІН-3 (гістологічно важкими дисплазіями) (віком 23-45 років) та у 37 хворих на РШМ 0-ІА1 стадій (віком 23-52 роки): з них Ca in situ – 15 хворих (23-45 р.), ІА1 стадія – 22 (25-52 р.), яким на етапі органозберігаючого хірургічного втручання було проведено діатермоелектроконізацію (ДЕК) шийки матки з наступною лазерною деструкцією/вапоризацією (ЛД) з використанням СО2-хірургічного лазерного апарату “Ромашка-2”. Під час проведення комплексного лікування патології шийки матки на базі медичного центру ТОВ “Андромеда-плюс” протягом 2010-2011 років використовували хірургічний діодний лазер “Ліка-хірург” (виробництва ПМВП “Фотоніка-плюс”) та провели органозберігаюче лікування 112 пацієнток з наступною патологією епітелію шийки матки: справжня ерозія – 81 хворій віком 23-48 років проведена лазерна деструкція шийки матки (потужність 20,5 Вт, режим імпульс/пауза 50-10 с), 21 хворій з ЦІН-2,3 віком 21-34 роки проведена комбінована ДЕКонізація з наступною лазерною деструкцією (потужність 20,5-23 Вт, режим імпульс/пауза 50-10 с), 10 пацієнткам віком 28-38 років з фоновою патологією епітелію шийки матки (ектопія призматичного епітелія цервікального каналу на фоні рубцьової деформації в поєднанні з внутрішньоепітеліальними ділянками ендометріозу) проведена лазерна коагуляція шийки матки (потужність 19,0Вт, режим імпульс/пауза 50-10 с). З метою знеболення при ЛД використовували аерозольний спрей з лідокаїном 10%, при поєднанні ЛД з ДЕК використовували парацервікальну анестезію з 0,5% розчином новокаїну (до 40 мл на одну пацієнтку хрестоподібно по 10 мл на 3, 6, 9 та 12 годин). Хірургічні методики проводились з 2 по 6 день після закінчення менструації з метою покращення процесів регенерації та профілактики внутрьшньоепітеліального ендометріозу, враховуючи природний гормональний фон в 1-ій фазі жіночого менструального циклу.

При комплексному обстеженні усіх пацієнток застосовували загально-клінічні, кольпоскопічні, цитологічні методи обстеження цервікальних мазків з зони перехідного епітелію з фарбуванням по-Папаніколау, класичні гістологічні методи (характеристика морфологічних змін проводилась з урахуванням мітотичного індекса (МІ), імуногістохімічна реакція в матеріалах цервікальних мазків хворих з ЦІН-3 та РШМ стадій 0-ІА1 до та після противірусної терапії при наявності інфікування високоонкогенними типами ВПЛ з моноклональними антитілами p16набора реагентів “CINtec™ p16INK4a Cytology Kit for the DakoCytomation Autostainer” компанії “Глобал Біомаркетінг Груп”, PCR-діагностику - якісний скринінг (лабораторна частина дослідження проведена у МЛ “Діла”, м.Київ) на виявлення ВПЛ високоонкогенних типів (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 56, 58, 66, 70), імунологічні методи дослідження сироватки крові до лікування та в процесі проведення противірусної та імунотерапії при наявності ВПЛ-інфікування.

***Результати та їх обговорення.*** Після проведення обстеження на наявність інфікування високоонкогенними типами ВПЛ виявилось, що при різній патології епітелію шийки матки відсоток інфікованих жінок різнився та збільшувався при ЦІН та РШМ, що видно з таблиці 1.

*Таблиця 1. Розподіл пацієнток з фоновими, диспластичними процесами епітелію шийки матки та початковими формами РШМ в залежності від наявності ВПЛ-інфекії.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Діагноз | Кількість хворих | Наявність ВПЛ-інфекції | Відсутність інфекційного агента |
| Справжня ерозія | 81 | 30 (38%) | 51 (62%) |
| Інші фонові захворювання епітелію шийки матки | 10 | 2 (27%) | 8 (73%%) |
| ЦІН-2,3 (помірна та важка дисплазія) | 111 | 76 (69%) | 35 (31%%) |
| РШМ стадія 0 | 15 | 11 (92%) | 4 (8%) |
| РШМстадія IА1 | 22 | 21 (96%) | 1 (4%) |
| Всього | 239 | 140 | 99 |

У теперішній час набуває актуальності вивчення ролі білка р16, що є інгібітором циклінзалежної кінази і може приймати участь у механізмах канцерогенезу в шийці матки. Встановлено, що збільшення рівня експресії білка р16 в епітелії шийки матки відмічається при ЦІН і РШМ та обумовлене функціональною інактивацією білка ретинобластоми (Rb) білком Е7 ВПЛ високоонкогенних типів. Оцінювали рівень експресії білка р16 в якості діагностичного маркера у 90 хворих на ЦІН-3, що пов’язані з ВПЛ-інфікуванням статевих шляхів жінок, на етапі морфологічної діагностики патології шийки матки до та після комплексного її лікування. Після комплексного лікування хворих на ЦІН-3 в матеріалі з ендоцервіксу методом ПЛР визначалась елімінація вірусних збудників, проводились повторні цитологічні обстеження жінок, імунологічні дослідження сироватки крові та визначення рівня експресії білка р16 у їх цервікальних мазках. Показано, що остання виявлялась лише у 5% хворих, саме у яких після проведеного комплексного лікування через 6 місяців виник рецидив ЦІН-3, тому їм було проведене повторне хірургічне лікування в радикальному об’ємі. При динамічному спостереженні на протязі 9-24 місяців у інших пацієнток досліджувальної групи спостерігалась повна ремісія.

При аналізі імунограм 140 пацієнток з ВПЛ-інфекцією у 90 (64%) хворих були встановлені дисрегуляторні порушення функції імунної системи І ступеню, у 5 (3,7%) – вторинна дисфункція клітинного ланки І ступеню й у 3-х (2,3%)– ІІ ступеня, у 42 (30%) пацієнток імунограма була в межах норми при наявності інфікування високоонкогенними типами ВПЛ (ареактивність організму – персистуюча інфекція). Причому результати імунологічного дослідження показали, що у пацієнток з наявністю ВПЛ кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) рівнялось 95-110 одиницям, що перебільшувало норму, кількість Т-лімфоцитів у обстежених хворих була також дещо знижена, а зміни кількості імуноглобулінів характеризувались їх збільшенням.

 Після комплексного лікування противірусними, імунологічними та імунокоригуючими препаратами проводилось повторне взяття мазків для цитологічного дослідження та відмічалась тенденція до покращення цитологічних картин до заключень “епітелій шийки матки без атипії”. Повторне молекулярно-біологічне дослідження методом ПЛР не виявило вірусної інфекції у обстежених хворих, а після імунологічного контролю сивороток крові обстежених жінок імунологічні показники відмічались в межах норми.

Контрольний огляд після хірургічного втручання з використанням лазерів проводився через 10 днів та в подальшому через 1 міс., цитологічний контроль проводився після повної епітелізації шийки матки та через 3 міс. При порівнянні проведених органозберігаючих методів хірургічного лікування з використанням лазерної деструкції/вапоризації СО2 та діодного лазера відмічено пришвидшення процесів епітеліалізації (з 55 днів до 40), покращення гемостазу після ДЕК, причому при використанні діодного хірургічного лазеру можливість підведення дистанційно фіксованої дози лазерного випромінювання дозволило спрямовано та більш мінімізовано контролювати глибину деструкції, тобто провести більш органозберігаюче втручання, що особливо помітно по краю деструкції при лікуванні фонових процесів епітелію шийки матки (див. фото - відеокольпоскопія). Крім того, в жодної з хворих не спострегігалось утворення рубцьової тканини після епітелізації на шийці матки.

***Висновки.*** Отже, виходячи з результатів проведеного дослідження комплексний підхід та індивідуалізація лікувальних програм у пацієнток з патологією епітелія шийки матки, що супроводжується ВПЛ-інфікуванням, значно покращує результати терапії. А використання на хірургічному етапі лазерної деструкції/вапоризації пришвидшує процеси регенерації та репарації, має гарний гемостатичний ефект та дозволяє провести мінімізоване органозберігаюче втручання.

***Література.***

1. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника и лечение. Заболевания шейки матки. Клинические лекции. М. 1997; 46-51.

2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Санкт-Петербург, 2002. 540 с.

3. Владимирская Е.Б., Масчан А. А., Румянцев AT. Апоптоз и его роль в развитии опухолевой клетки: Вопр трансфузиол 1997; 5. 4-9.

4. Казанцева И.А. Патология митоза в опухолях человека. Новосибирск, 1981. 144с.

5. Кулаков В. И., Роговская С. И., Бебнева Т. Н. Заболевания шейки матки. М. 1999.

6. Погодин О.К. Хламидийная инфекция в акушерстве, гинекологии и перинаталогии. Петрозаводск, 1997. 165 с.

7. Заболевания шейки матки. Клинические лекции/Под ред. В.Н.Прилепской. Москва, 1997. 85 с.

8. Молекулярная клиническая диагностика. Методы/Под ред. С.Херрингтона, Дж.Макги. Мир, Москва, 1999. 558 с.

9. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. Санкт-Петербург, 2000. 334 с.

10. В.В.Семенов и соавт. Применение хирургическихз диодных лазеров в гинекологии. Вертикаль, Черкассы, 2011. 39с.

11. Лазеры в клинической медицине. Руководство для врачей/ Под ред. С.Д.Плетнева. – М.: Медицина. – 1996. – 242с.

12. Cervical cancer control: general statements and guidelines//Genital Infections & Neoplasia Update. 1998; (July, 1): 20 - 2.

13. Sach K.V., Kessis T.D., Sach F., et al. Human papiliomaviras investigation of patients with cervical intraepithelial neoptasia 3, some of whom progressed to invasive canser. Int J Gynecol Pathol 1996; 15:127-30.

14. Franco E.L., Villa L.L., Richardson H., Rohan Т.Е., Ferenczy A. Epidemiology of Cervipal Human Papillomavirus Infection. In: Franco E. & Mosonego J., editors. New Developments in Cervical Cancer Screening and prevention. Oxford: Blackwell Science. 1997:14-22.