

УПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЕМ СИСТЕМЫ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ ПРЕДРАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Хоперская О.В.¹, Киселева Е.В.¹, Енькова Е.В.¹, Туровский Я.А.²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,
Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»,
Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1

ФГБУН Институт проблем управления им. В. А. Трапезникова РАН
Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 65

smv250587@mail.ru, e.v.kiseleva@vrngmu.ru, enkova@bk.ru, yaroslav_turovsk@mail.ru

Аннотация: Проблема цервикальных интраэпителиальных неоплазий стоит сегодня особо остро среди молодых пациенток, еще не осуществивших репродуктивную функцию, что диктует необходимость бережного отношения к тканям шейки матки, так как объемные эксцизии сопряжены с высоким риском преждевременных родов.

Ключевые слова: цервикальные неоплазии, эксцизии, аблационные методы, преждевременные роды.

Проблема рака шейки матки еще в 2018 году была признана ВОЗ ведущей в мировом здравоохранении в связи с приростом заболеваемости и смертности в последние годы. По мировым прогнозам, опубликованным в журнале The Lancet Oncology, если не предпринимать никаких мер до 2069 года в мире будет диагностировано 44 400 000 новых случаев рака шейки матки [1]. Однако в разных странах ситуация развивается по-разному. Так, пока Австралия и Канада претендуют на первенство в победе над заболеванием, в РФ прогнозируется двукратный рост заболеваемости раком шейки матки к 2030 году.

Несмотря на успехи и перспективы вакцинопрофилактики ВПЧ, в ближайшее время в РФ основными направлениями профилактики рака шейки матки будут цитологический и, возможно, ВПЧ – скрининги, а также лечение облигатных форм предрака и персистирующих более двух лет цервикальных интраэпителиальных поражений шейки матки легкой степени тяжести (ввиду опасности перехода длительно существующей инфекции в облигатный предрак).

Наиболее эффективным в настоящее время по-прежнему остается хирургическое лечение неоплазий, заключающееся в своевременном и полноценном удалении измененной ткани, тогда как медикаментозная терапия оправдана лишь в дополнение. Большие надежды возлагаются на терапевтические вакцины, однако они пока находятся в стадии разработки.

Говоря о хирургическом методе воздействия, необходимо отметить преимущество различных вариантов физиохирургического воздействия над «холодным» ножом. Ножевые биопсии и уж тем более конизации сопряжены с послеоперационными проблемами – прежде всего деформациями шейки матки и гестационными осложнениями (преждевременные роды, невынашивание беременности) ввиду особенностей осуществления гемостаза – прошиванием цервикальной ткани. Хотя, разумеется, гистологические образцы, полученные при использовании скальпеля являются эталонными для проведения патоморфологической оценки.

Современное физиохирургическое лечение проводится преимущественно в амбулаторных условиях и при высокой эффективности сопровождается небольшим числом осложнений. Физиохирургические методы подразделяются на аблационные и эксцизионные. Принципиальное отличие и существенный недостаток аблационных методов – отсутствие морфологического субстрата для последующего гистологического исследования. В связи с этим наиболее широко применяемым вариантом воздействия являются электрохирургические петлевые эксцизии - LEEP, loop electrosurgical excision procedure, подразделяющиеся на большую петлевую эксцизию зоны трансформации (LLETZ, large loop excision of the transformation zone) и высокочастотную конизацию шейки матки. Оба этих метода сопряжены с потерей цервикальной ткани, что в дальнейшем может неблагоприятно отразиться на репродуктивной функции женщины, в особенности это касается высокообъемных конизаций. Также большое значение имеет частота тока: использование высокочастотных генераторов с частотой 400 – 500кГц приводит к сильному нагреванию активного электрода, что приводит к формированию зоны термической коагуляции как на самой шейке, обуславливая формирование струпа и рубцовой ткани, так и в гистологическом образце, делая край резекции нерепрезентативным. В данном отношении выгодно отличаются радиоволновые генераторы с частотой от 1 – 4 мГц.

В связи с тем, что основной контингент пациенток, страдающих цервикальными неоплазиями, - молодые, активно живущие половой жизнью и часто еще не осуществившие свою репродуктивную функцию, особо остро стоит вопрос о влиянии хирургических методов лечения на деторождение. Разумеется, ни один из хирургических методов лечения дисплазии не связан со снижением способности к зачатию, однако лечение неоплазий связано с повышенным риском выкидыша во втором триместре беременности [2].

Наиболее частым и значимым для медицинского сообщества и государственных интересов осложнением оперативных манипуляций на шейке матки являются преждевременные роды. В исследованиях, проведенных на небольших выборках показано неблагоприятное влияние эксцизионных процедур на срок родов [3]. По данным С.А. Левакова и соавторов, частота недонашивания беременности и преждевременных родов у пациенток, перенесших электроконизацию, достигает 39,5% [4].

В метаанализе, включившем 4 проспективных и 22 ретроспективных исследований было проанализировано 36954 исходов после ЛЕЕР, установлено, что петлевые эксцизии вне зависимости от объема и глубины удаленной ткани связаны с повышенным риском преждевременных родов [5]. В работах, выполненных до 2013 года, данные аналогичны.

Метаанализ, выполненный в 2014 году и проанализировавший 19 исследований, позволил сделать вывод, что женщины с дисплазией шейки матки, получившие эксцизионное лечение в анамнезе, не имеют повышенного риска преждевременных родов в сравнении с пациентками с цервикальной неоплазией, не получившими по тем или иным причинам эксцизионного лечения, что натолкнуло авторов на мысль о неблагоприятном влиянии самой по себе дисплазии на риск преждевременных родов [6].

В исследовании Chen L.M. et al. на значимой выборке (в исследовании приняли участие 1005 женщин с гистологически подтвержденным HSIL) было проанализировано, влияет ли объем эксцизии (измеряли глубину и диаметр удаленного образца) на вероятность рецидива заболевания, дополнительно оценивали имеет ли значение возраст пациентки. Исследователи пришли к заключению, что риск рецидива статистически не зависит от глубины и ширины эксцизионного образца, а также от возраста пациентки. Значимыми факторами прогрессии являются позитивный эндоцервикальный край и атипические клетки в соскобе из цервикального канала, а также положительные скрининговые тесты, полученные в ходе постлечебного мониторинга [7].

В систематическом Кокрейновском обзоре 2017 года показано, что риск преждевременных родов у пациенток с дисплазией шейки матки сам по себе выше общепопуляционного, и еще больше повышается при проведении хирургических методов лечения. Риск преждевременных родов достоверно выше при использовании эксцизионных методов лечения в сравнении с аблативными и соизмеримо увеличивается при повышении объема удаляемой цервикальной ткани и кратности оперативных вмешательств [8, 9].

Arbyn M. и соавторы стратифицировали различные методы физикохирургического воздействия в зависимости от акушерских и перинатальных исходов на ухудшающие их: ножевая, лазерная, электрохирургическая конизации и радикальная диатермокоагуляция, не влияющие – лазерная абляция и криотерапия, и воздействия, выводы в отношении которых не однозначны – большая петлевая эксцизия зоны трансформации [10].

В работе Khan M.J. et al. также подтверждена сопоставимая эффективность абляционных и эксцизионных методов в лечении дисплазии шейки матки, однако подчеркнуто неблагоприятное влияние эксцизии на акушерские исходы (преждевременные роды, перинатальная смертность), частота которых возрастает соответственно увеличению глубины погружения электрода в цервикальный канал. По данным, полученным при анализе морфологических образцов, при первом типе зоны трансформации подавляющее большинство поражений располагается на глубине менее 5 мм, что означает необходимую глубину эксцизии менее 7 мм. А при втором типе излишне погружение в цервикальный канал более чем на 10 мм. Авторы подчеркивают необходимость использования при сопоставимой эффективности более безопасных методов лечения и призывают к более частому применению абляции [11].

В исследовании Мынбаева О.А. и Фириченко С.В. была оценена эффективность и безопасность для последующей реализации репродуктивной функции различных объемов конических эксцизий. Измерение размеров удаленного цервикального образца было предложено международной федерацией по цервикальной патологии и кольпоскопии еще в 2011 году: необходимо измерять длину, толщину и окружность отправляемого на гистологическое исследование макропрепарата. С. В. Фириченко оптимизировал определение объема удаленного образца путем введения в практику

волюмометрии, существенно облегчающую работу практикующих врачей. Авторами показано, что эффективность лечения неоплазии при объеме удаленной цервикальной ткани менее 15% составляет в среднем 91,2%, при этом частота преждевременных родов сопоставима с общепопуляционной, эффективность при объеме эксцизии от 15 до 25% повышается незначительно – до 92,4%, тогда как частота преждевременных родов растет. Потеря более 25% объема цервикальной ткани сопряжена с минимальным приростом в эффективности – 95% и геометрической прогрессией частоты преждевременных родов с каждым мм укорочения цервикального канала в связи с высокообъемной конизацией. Авторы приходят к выводу, что удаление большого объема цервикальной ткани при лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий нецелесообразно [12].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, применение аблятивных методов терапии неоплазий возможно только при поражениях легкой степени (LSIL) и первом типе зоны трансформации. Ни американское общество кольпоскопии и цервикальной патологии, ни международная федерация по кольпоскопии и патологии шейки матки не запрещают использование методов абляции при эпителиальных поражениях тяжелой степени. В РФ, на наш взгляд, более агрессивная тактика избрана из-за высоких заболеваемости и смертности, а также неоптимистичных прогнозов. Однако, правильной точкой приложения является акцент на первичной профилактике.

Учитывая плохую воспроизводимость гистологического диагноза CIN II, целесообразным представляется иммуногистохимическая оценка степени поражения (p16INK4a), позволяющая достоверно определить риск прогрессирования заболевания. В работе Aslani F.S. et al. доказано, что не всегда гистологическое заключение после биопсии совпадает с заключением, полученным после конизации. И, по мнению авторов, в ряде случаев конизации были не оправданы. Разумеется, можно предположить, что в ходе биопсии наиболее выраженные зоны поражения были удалены, однако, если патологическая ткань могла быть удалена даже в ходе биопсии, оправдана ли тогда была конизация и почему нельзя было ограничиться эксцизией зоны трансформации. Авторы призывают чаще использовать в рутинной практике определение p16INK4a при оценке биопсийных образцов, с целью снизить риск ложного завышения степени тяжести эпителиального поражения [13].

На наш взгляд, при LSIL и p16–негативном результате применение методов абляции, возможно в комбинации с эксцизией, вполне допустимы, а если мы говорим об эксцизионном лечении, то исключительно радиоволновые генераторы должны применяться у нерожавших пациенток. Схематично тактика при возможности визуализации всей зоны трансформации изображена на рисунке 1.

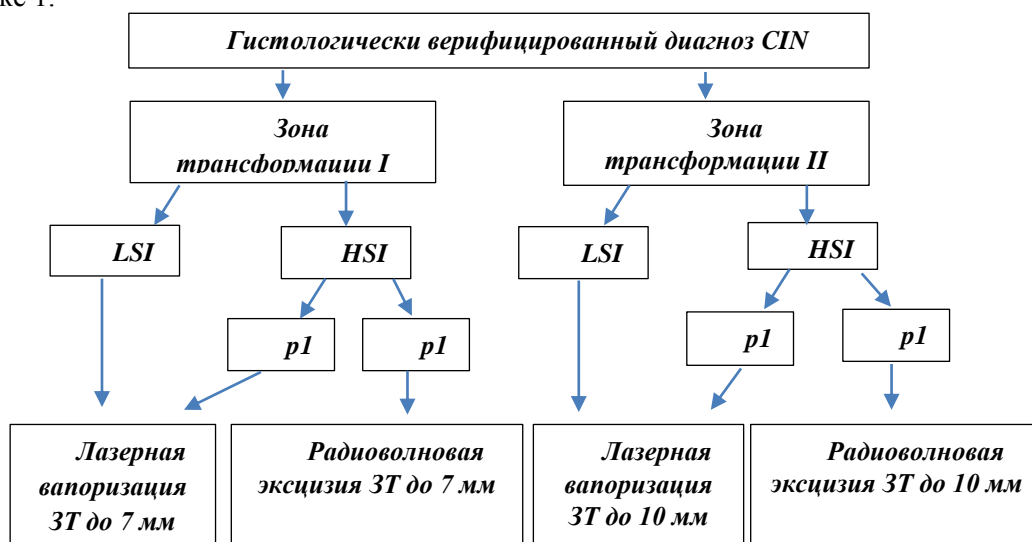


Рис. 1. Взвешенная тактика при лечении пациенток, не осуществивших репродуктивную функцию

Заключение

Учитывая высокую распространенность вируса папилломы человека, а соответственно и цервикальных интраэпителиальных неоплазий, у сексуально активных пациенток молодого возраста, современный тренд отложенного материнства и высокий риск преждевременных родов у пациенток, перенесших конизацию шейки матки, необходимо дифференцированно и взвешенно подходить к хирургической тактике лечения. Согласно литературным данным, с позиции соотношения пользы и риска оправдано щадящее отношение к лечению неоплазий у пациенток, не осуществивших репродуктивную функцию.

При сопоставимой эффективности разумно использование методов, не влекущих за собой осложнений, в особенности у нерожавших пациенток. В руках думающего специалиста и аблативные методы работают не хуже эксцизионных, однако частоту преждевременных родов не повышают.

Литература:

1. Steinberg J., Caruana M. et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *Lancet Oncol.* 20. 2019, – P 394–407.
2. Kyrgiou M., Mitra A., Arbyn M., Paraskevaidi M., Athanasiou A., Martin-Hirsch P.P., Bennett P., Paraskevaidis E. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD008478. DOI: 10.1002/14651858.CD008478.pub2
3. Radha Bai Prabhu T. Pregnancy outcome following large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Obstet Gynecol India.* Vol. 60. 2010, – P 149–151. <https://doi.org/10.1007/s13224-010-0022-3>
4. Леваков С.А., Кеорова А.Г., Кожурина Е.В., Ванке Н.С. Выбор метода лечения дисплазии шейки матки у женщин репродуктивного возраста. "Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология" №3. 2010. С. 76 – 91.
5. Jin G., LanLan Z., Li C., Dan Z. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* Vol. 289. 2014 №1. – P.85-99. doi: 10.1007/s00404-013-2955-0. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23843155
6. Conner, Shayna N. et al. "Loop Electrosurgical Excision Procedure and Risk of Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis." *Obstetrics & Gynecology.* Vol. 123. 2014. – P.752–761
7. Chen L.M., Liu L., Tao X., He Y., Guo L.P., Zhang H.W., Zhou X.R., Sui L. Analysis of recurrence and its influencing factors in patients with cervical HSIL within 24 months after LEEP. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* Vol. 54. 2019, № 8. – P. 534-540. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529 567x.2019.08.006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31461810>
8. Kyrgiou M., Athanasiou A., Kalliala I. J., Paraskevaidi M., Mitra A., Martin-Hirsch P.P., Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD012847. DOI: 10.1002/14651858.CD012847
9. Kyrgiou M., Athanasiou A., Paraskevaidi M., Mitra A., Kalliala I., Martin-Hirsch .P, Arbyn M., Bennett P., Paraskevaidis E. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* Vol. 354. 2016. i3633. doi: 10.1136/bmj.i3633. PMID: 27469988; PMCID: PMC4964801
10. Arbyn M., Kyrgiou M., Simoens C., Raifu A.O., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Prendiville W., Paraskevaidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* Vol. 337. 2008. a1284. doi: 10.1136/bmj.a1284. PMID: 18801868; PMCID: PMC2544379
11. Khan M.J., Smith-McCune K.K. Treatment of cervical precancers: back to basics. *Obstet Gynecol.* Vol. 123. 2014, № 6. – P.1339-1343. doi: 10.1097/AOG.0000000000000287. PMID: 24807323; PMCID: PMC4077778
12. Mynbaev O.A., Firichenko S.V. The obstetrical prognosis after "coin-shaped" conization in patients with CIN: concerns concerning an unclear study design and a lack of specimen size estimation. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* Vol. 294. 2016, №2. DOI:10.1007/s00404-016-4120-z
13. Aslani F.S., Zolmajdi N., Akbarzadeh-Jahromi M., Momtahan M., Torfenezhad P. Re-evaluation of Negative Cone Biopsy Results with Ki-67 and p16 Immunostaining following Positive Cervical Biopsy. *Iran J Med Sci.* Vol. 45. 2020, №6. – P.469-476. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33281264/>