

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ  
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

УДК: 618.146-006.52-007.12 (476)

**БЕЛЯКОВСКИЙ**  
Василий Николаевич

**ДИСПЛАЗИЯ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ I–II СТАДИЙ  
У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА**

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальности 14.00.14 – онкология

**Минск, 2007**

Работа выполнена в УО «Гомельский государственный медицинский университет»

**Научные консультанты:** Косенко Ирина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделом онкогинекологии ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Жаворонок Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** Яськевич Лариса Станиславовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Русакевич Петр Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Иванян Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Смоленской государственной медицинской академии, заслуженный врач Российской Федерации

**Оппонирующая организация:** УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится « 16 » мая 2007 г. в 14 час. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040 Минский р-н, п/о Лесной-2, *E-mail* NArtemova @ omr. med. by, тел. 287-95-61).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Автореферат разослан «\_\_» апреля 2007 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент

**Артемова Н. А.**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

Диагностика и лечение рака шейки матки (РШМ) представляет актуальную медико-социальную проблему. Это обусловлено, прежде всего, тенденцией роста заболеваемости раком данной локализации в молодом и среднем возрасте на фоне сокращения численности женского населения, недостаточной эффективностью традиционных профилактических осмотров женского населения в Беларуси [Залуцкий И. В. и др., 2006].

Частота выявления РШМ при профосмотрах в Беларуси невысока и за последние 5 лет снизилась с 25,5 до 23,9% [Поляков С. М. и др., 2006]. Эти данные свидетельствуют о том, что существующая система осмотров женского населения, играя положительную роль, исчерпала свои возможности и требует новых подходов [Залуцкий И.В., Косенко И.А., 2003].

Медицинские аспекты профилактики РШМ напрямую связаны с своевременной диагностикой генитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ) [Кузнецова Ю. Н., 2003, Иванян А. Н., 2005]. Поэтому особую важность приобретает изучение как генотипических особенностей ПВИ при различных патологических состояниях данного органа, так и анализ роли морфологических маркеров в диагностике и лечении этих заболеваний.

Одним из вариантов решения демографической проблемы является сохранение репродуктивной функции женщин молодого возраста, страдающих дисплазией и преинвазивным раком, посредством разработки органосохранных способов лечения и методов, предупреждающих рецидивирование заболеваний [Кулаков В. И, 2003, Новикова Е. Г. и др., 2006].

Особая сложность возникает при лечении больных РШМ IIВ стадии при наличии показаний к проведению хирургического лечения. Наличие опухоли в параметральных пространствах таза определяет сомнительность радикальности оперативного вмешательства и приводит к неудовлетворительным результатам лечения при использовании этого метода [Napolitano U. et al., 2003]. Поэтому актуален поиск путей, обеспечивающих создание условий для проведения радикальной операции у данной категории больных.

### **Связь с крупными научными программами и темами**

Тема диссертации утверждена 20.01.1999 г. (протокол № 2) ученым советом (№ госрегистрации 20001070 от 28.03.2000 г.) и выполнена в плане научно-исследовательской работы Гомельского государственного медицинского университета «Изучение патогенеза хронических соматических заболеваний, связанных с инфекционной этиологией, разработка методов диагностики и лечения» (№ госрегистрации 20044272 от 22.12.2004 г.) в рамках государственной программы исследований «Регуляция и патогенез».

## **Цель и задачи исследования**

Цель работы — повысить эффективность ранней диагностики и лечения больных дисплазией и раком шейки матки I–II стадий у женщин молодого и среднего возраста путем разработки варианта комплексного профилактического осмотра и новых методик лекарственной, хирургической и комбинированной терапии.

Для достижения цели решаются следующие задачи:

- изучить частоту рака шейки матки у женщин молодого и среднего возраста, оценить диагностическую эффективность цитологического и кольпоскопического методов у больных дисплазией с учетом возраста;
- разработать и внедрить вариант комплексного профилактического осмотра женщин молодого и среднего возраста с использованием кольпоскопического, цитологического и, по показаниям, гистологического методов исследования;
- изучить генотипические характеристики вируса папилломы человека методом полимеразной цепной реакции у больных дисплазией и раком шейки матки, как фактора прогноза канцерогенеза эпителия шейки матки; определить частоту морфологического маркера вирусной инфекции койлоцитоза в зависимости от возраста и его роль при обосновании показаний для вирусологического обследования и выбора тактики лечения дисплазии шейки матки;
- обосновать и изучить клиническую эффективность метода местной химиотерапии 0,5% мазью этопозида в комбинации с диатермоконизацией для лечения дисплазии и преинвазивного рака шейки матки;
- разработать новую многокомпонентную трансвагинальную операцию у женщин репродуктивного возраста с дисплазией и преинвазивным раком шейки матки в сочетании с опущением половых органов, обеспечивающую высокую эффективность лечения и сохранение репродуктивной функции;
- изучить клиническую эффективность комбинированного метода лечения больных раком шейки матки IIВ стадии с использованием сочетанной лучевой терапии на предоперационном этапе; разработать метод профилактики образования лимфокист в забрюшинных пространствах после выполнения расширенной радикальной гистерэктомии III типа.

Объектом исследования были женщины молодого и среднего возраста, страдающие папилломавирусной инфекцией, дисплазией, преинвазивным раком и раком шейки матки I–II стадий.

## **Положения, выносимые на защиту**

Разработанный вариант проведения профилактического осмотра женщин молодого и среднего возраста с кольпоскопическим, цитологическим

и, по показаниям, гистологическим методами, выполняемыми за один визит к врачу, уменьшает сроки обследования женщин, потери больных на этапах диагностики, увеличивает выявляемость предрака шейки матки у данного контингента пациенток, тем самым, предупреждает нанесение ущерба, связанного с развитием инвазивного рака шейки матки, превышающего затраты на выполнение кольпоскопии в 2,1 раза.

Применение методики местной химиотерапии 0,5% мазью этопозида в комбинации с диатермоконизацией у больных молодого и среднего возраста уменьшает частоту развития рецидивов дисплазии в 6,7 раза и преинвазивного рака шейки матки в 4,6 раза, снижает необходимость выполнения органоуносящих операций и сохраняет репродуктивную функцию.

Комбинированное лечение больных раком шейки матки IIВ стадии, включающее дистанционную лучевую терапию малого таза разовой очаговой дозой 2 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр, высокодозную контактную лучевую терапию 13,5 Гр, расширенную радикальную гистерэктомию III типа и послеоперационную лучевую терапию 20 Гр, приводит к снижению числа местных и регионарных рецидивов и достоверно увеличивает показатель 5-летней выживаемости на 21% по сравнению с больными, получившими сочетанную лучевую терапию.

### **Личный вклад соискателя**

Участие автора в выполнении диссертационной работы состояло в следующем:

- обоснование темы исследования, составление исследовательских протоколов;
- разработка алгоритма профилактического осмотра, расчет эффективности нового варианта;
- обоснование применения местной химиотерапии 0,5% этопозидовой мазью шейки матки перед выполнением диатермоконизации;
- разработка метода многокомпонентной трансвагинальной операции для лечения патологии шейки матки при опущении половых органов;
- обоснование применения сочетанной лучевой терапии в предоперационном периоде комбинированного лечения больных раком шейки матки IIВ стадии;
- разработка варианта дренирования подвздошных зон при выполнении радикальной гистерэктомии III типа с подвздошной лимфодиссекцией;
- курация, непосредственное ведение, выполнение хирургических операций у тематических больных;
- формирование базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов.

## **Апробация результатов диссертации**

Материалы исследований и основные положения работы доложены и обсуждены на VI съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Беларуси (Гомель, 1997 г.), международном научном конгрессе «Чернобыль-Вильседе» (Гомель, 1997 г.), научно-практических конференциях сотрудников ГоГМИ (Гомель, 1997, 1998, 2000 гг.), международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию образования Гомельского медицинского института (Гомель, 2000 г.), на республиканской научно-практической конференции акушеров-гинекологов и неонатологов (Минск, 2001 г.), международной научной конференции, посвященной 15-летию аварии на Чернобыльской АЭС, международной научно-практической конференции «Транстех-2002» (Гомель, 2002 г.), международном конгрессе по кольпоскопии для европейских стран (Краков, 2003 г.), II Белорусско-Американской научно-практической конференции врачей и 14 научной сессии ГГМУ, посвященных 18-летию Чернобыльской катастрофы (Гомель, 2004 г.), III съезде онкологов стран СНГ (Минск, 2004 г.).

## **Опубликованность результатов диссертации**

Основные материалы диссертации изложены в 43 печатных работах, в том числе 1 монографии объемом 9,5 авторских листов, 16 статьях в научных журналах объемом 5 авторских листов, 22 — в сборниках научных трудов, 4 — в тезисах докладов. Имеется 4 патента Республики Беларусь. Разработаны и утверждены в МЗ РБ 2 инструкции на метод.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 132 страницах, содержит 30 иллюстраций, 49 таблиц, 21 формулу. Включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, 5 глав собственных исследований, заключение, 6 приложений, количество использованных библиографических источников 319: 116 — отечественных, 203 — зарубежных, 43 — собственные публикации.

# **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ**

## **Материалы и методы исследования**

Материалом диссертации послужили результаты наблюдения за 1714 женщинами преимущественно молодого и среднего возраста, а также данные канцер-регистра Республики Беларусь о заболеваемости и смертности больных раком шейки матки в период с 1990 по 2005 годы. В исследование вошли 500 (29,2±1,1%) здоровых женщин, подлежащих ежегодным профилактическим осмотрам, и 1214 (70,8±1,1%) пациенток с патологией шейки матки.

Клиническая характеристика женщин представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика пациенток

Признак	Число наблюдений	
	Абс. число	P±m, %
Возраст:		
до 45 лет	1212	70,7±1,1
46–59 лет	420	24,5±1,0
старше 60 лет	82	4,8±0,5
Всего	1714	100,0
Условно здоровые женщины	500	29,2±1,1
Рак шейки матки	602	35,1±1,2
Стадии:		
Cr in situ TisN0M0	143	8,3±0,7
IA стадия, T1aN0M0	9	0,5±0,1
IB стадия, T1bN0M0	153	8,9±0,7
IIA-В стадии, T2a-bN0-1M0	258	15,1±0,8
III стадия, T3N0-1M0	39	2,3±0,3
Гистологическая структура рака шейки матки:		
Плоскоклеточный неороговевающий рак	467	27,2±1,1
Плоскоклеточный ороговевающий рак	92	5,4±0,5
Железистый рак	29	1,7±0,3
Железисто-плоскоклеточный рак	7	0,4±0,1
Светлоклеточный рак	4	0,2±0,1
Низкодифференцированный рак	3	0,2±0,1
Другая патология шейки матки	612	35,7±1,2
Дисплазия шейки матки:		
1 степени	189	11,0±0,8
2 степени	231	13,5±0,8
3 степени	168	9,8±0,7
Лейкоплакия шейки матки	15	0,9±0,2
Койлоцитоз многослойного плоского эпителия	9	0,5±0,1

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что в исследование вошли преимущественно женщины молодого и среднего возраста ( $95,2 \pm 0,5\%$ ). Включение 82 ( $4,8 \pm 0,5\%$ ) пациенток в возрасте старше 60 лет обусловлено тем, что 33 ( $1,9 \pm 0,3\%$ ) из них продолжали работать и подлежали регулярным профилактическим осмотрам, а у 35 ( $2,0 \pm 0,3\%$ ) — изучена частота койлоцитоза при дисплазии и преинвазивном раке в зависимости от возраста, у 14 ( $0,8 \pm 0,2\%$ ) больных раком шейки матки оценены геноспецифические особенности папилломавирусной инфекции в зависимости от степени тяжести патологического процесса. У 588 ( $34,3 \pm 1,1\%$ ) больных была дисплазия шейки матки, у 143 ( $8,3 \pm 0,7\%$ ) — cr in situ, у 459 ( $26,8 \pm 1,1\%$ ) — рак шейки матки; лейкоплакия и койлоцитоз многослойного плоского эпителия имел место в 24 ( $1,4 \pm 0,3\%$ ) наблюдениях.

Деление пациенток на группы обусловлено поставленными задачами исследования. Апробация варианта профилактического осмотра осуществлялась в ТМО г. Ветка, решение диагностических задач, лечение РШМ и дисплазии проводили у пациенток Гомельского областного клинического онкологического диспансера. Основные группы наблюдений составили 1491 (87,0±0,8%) женщина, контрольные группы — 223 (13,0±0,8%). Характеристика групп наблюдений представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Характеристика групп наблюдения

Характеристика больных	Решаемые задачи	Контрольные группы
Больные РШМ, диагноз у которых поставлен в течение года после профилактического осмотра (n = 150)	Проведение анализа причин, не позволивших поставить диагноз РШМ при традиционном профилактическом осмотре	Нет
Женщины, считающие себя здоровыми, подлежащие ежегодному профилактическому осмотру (n = 500)	Апробация нового варианта профилактического осмотра, включающего кольпоскопический и морфологический методы обследования	Нет
Больные дисплазией, пре- и инвазивным раком шейки матки (n = 618)	Изучение генотипических особенностей папилломавирусной инфекции и частоты койлоцитоза	Нет
Больные дисплазией и пре-инвазивным раком шейки матки (n = 63)	Применение методики местной химиотерапии 0,5% этопозидовой мазью в комбинации с диатермоконизацией шейки матки	Диатермоконизация шейки матки (n-117)
Больные дисплазией, пре- и микроинвазивным РШМ, опущением половых органов (n = 32)	Использование варианта влагалищной операции с ампутацией шейки матки, пластикой круглых маточных связок, кольполеватороперинеопластикой	Нет
Больные РШМ IIВ стадии молодого и среднего возраста (n = 80)	Апробация нового метода комбинированного лечения: предоперационная сочетанная лучевая терапия: ДЛТ СОД 30 Гр, КЛТ 13,5 Гр, гистерэктомия III типа, послеоперационная ДЛТ СОД 20 Гр	Сочетанное лучевое лечение (n-72)
Больные РШМ IV-IVВ стадий молодого и среднего возраста (n = 128, в том числе 80, которым применен новый метод комбинированного лечения)	Разработка метода профилактики лимфокист, включающего отказ от перитонизации раны, полное ушивание культи влагалища и внебрюшинное и внутрибрюшинное дренирование	Перитонизация раны, неполное ушивание культи влагалища с внебрюшинным дренированием (n = 34)

Метод кольпоскопии применялся у 1411 (90,7±0,7%) женщин, использовалась международная терминология кольпоскопических картин, принятая в 1990 году на VII Всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии (Рим, 1990).

Для цитологического исследования забор материала проводился цитощеткой прицельно под контролем простой кольпоскопии путем соскабливания клеток с патологических участков влажной части шейки матки и из цервикального канала; цитологическое заключение проводилось по классификации, предусматривающей описание 5 типов мазков (Русакевич П. С.): I — цитограмма без особенностей, II — воспалительный тип мазка, III — морфологические изменения клеток, соответствующие дисплазии (легкой, умеренной и тяжелой степени), IV — подозрение на рак, V — цитограмма рака.

У всех пациенток использовался гистологический метод исследования: в том числе выполнено 840 прицельных биопсий шейки матки под контролем расширенной кольпоскопии.

Применялся молекулярно-генетический метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) мультипраймерной модификации, позволяющий идентифицировать и типировать вирусы папилломы человека (ВПЧ); использовалась тест-система «АмплиСенс ВПЧ высокого риска» Московского НИИ эпидемиологии для выявления и дифференцировки ДНК ВПЧ высокого (16, 18, 45, 56) и среднего (31, 33, 35, 39, 52, 58, 59, 66) канцерогенного риска (ВПЧ ВКР и ВПЧ СКР).

Использован метод местной химиотерапии 0,5% этопозидовой мазью для лечения дисплазии и преинвазивного рака шейки матки (лекарственное средство этопозид в экстемпорально приготовленной форме признано Фармакологическим комитетом Республики Беларусь, протокол заседания ФК РБ № 4 от 30.04.2002 г.).

Для лечения дисплазии и преинвазивного рака шейки матки применялся метод диатермокоагуляции электродом Роговенко с использованием серийных аппаратов.

На этапе предлучевой подготовки проводилось определение объема облучаемых тканей по данным компьютерной томографии органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства. По КТ-срезам моделировалось 3-х мерное изображение клинического объема облучения, его пространственное взаимоотношение с критическими органами, изодозное распределение.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) выполнялась на гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС». Для равномерного облучения всей анатомической зоны роста опухоли (первичный очаг, области опухолевых инфильтратов в тканях параметриев и зона регионарного метастазирования) в предоперационном периоде использовали два противоположных поля (над-

лобковое и крестцовое) размерами 14–15 и 16–18 см. Облучение проводилось разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 30 Гр.

Контактная лучевая терапия (КЛТ) осуществлялась методом автоматизированного последовательного введения эндостатов и источников излучения высокой мощности дозы на гамма-терапевтическом аппарате «Microselectron» с использованием однократной фракции РОД 13,5 Гр за 1–2 часа до операции.

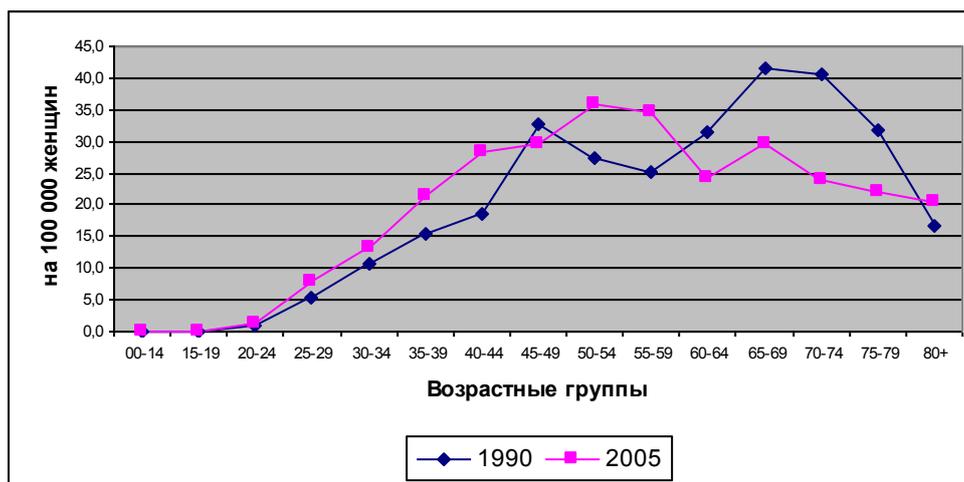
Послеоперационное облучение проводилось РОД 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 20 Гр. При облучении зоны регионарного метастазирования центр таза экранировали блоком 4 на 8 см либо применяли четыре противолежащих поля размерами 5 на 14 и 6 на 18 см.

В плане комбинированного лечения выполнялась радикальная гистерэктомия III типа (дистальный вариант операции Вертгейма). В объем операции входит выделение мочеточников дистально на всем протяжении от воронко-тазовой связки до мочевого пузыря, что позволяет произвести мобилизацию кардинальных связок у стенки таза, удалить большую часть околоматочной клетчатки и верхнюю половину влагалища. Эта операция включает также тазовую лимфодиссекцию, которая, как правило, предусматривает удаление матки. Удаляются общие наружные, внутренние подвздошные, obturatorные, параметральные и парацервикальные лимфоузлы. Общие подвздошные лимфоузлы иссекаются на 2 см выше бифуркации общей подвздошной артерии. В случае обнаружения метастазов в общих подвздошных лимфоузлах уровень лимфодиссекции ограничивался бифуркацией аорты.

Для обработки результатов исследования применялись методы математической статистики с определением средних величин, стандартного отклонения, методики определения критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса; при расчете эффективности кольпоскопического метода применен метод дисконтирования — оценка современной стоимости суммы, которая будет получена в будущем, и анализ эффективности затрат; при определении общей 5-летней выживаемости, сравнении результатов безрецидивного течения использовалась методика Каплана-Майера (Gehans-Wilcoxon Test); полученные данные обработаны методом вариационной статистики ПЭВМ IBM (пакет прикладных программ в MS Excel 2000, «Статистика 6,0»).

### **Результаты исследования**

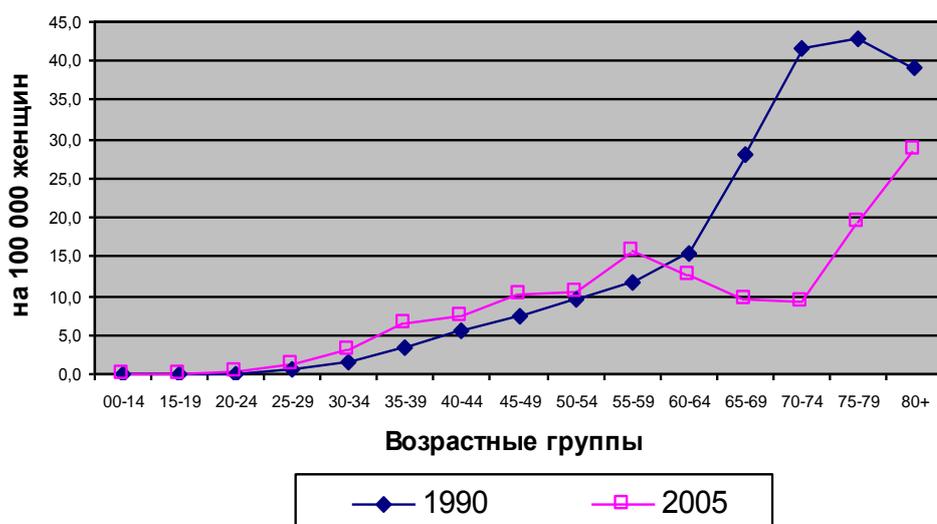
По данным Белорусского канцер-регистра отмечается тенденция роста заболеваемости РШМ. С 1990 по 2005 годы число заболевших увеличилось в 1,1 раза (с 814 до 907 человек, заболеваемость составила 15,0 и 17,4 на 100 000 женского населения соответственно). Причем количество случаев заболевания женщин в молодом и среднем возрасте выросло 1,4 раза, а в пожилом — уменьшилось в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 1 — Повозрастные показатели заболеваемости женщин раком шейки матки**

По данным повозрастной заболеваемости в указанный период времени, представленной на рисунке 1, видно, что «пик» заболеваемости раком шейки матки сместился с 69–79 лет в возрастную группу 45–59 лет ( $p < 0,05$ ).

Изучение смертности от рака этой локализации выявило ее снижение с 1990 по 2005 годы с 8,4 до 7,0 на 100 000 женщин. Однако, при снижении смертности женщин пожилого и преклонного возраста, отмечается рост смертности женщин более молодого возраста с формированием «пика» в возрастной группе 55–59 лет (рисунок 2). Более того, анализ повозрастных показателей, представленных на рисунке 2, свидетельствует о том, что число умерших в возрастной группе 30–34 и 35–39 лет в 2005 году практически удвоилось в сравнении с аналогичным в 1990 ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 2 — Повозрастные показатели смертности женщин от рака шейки матки**

Количество умерших от рака шейки матки в возрасте до 59 лет увеличилось в 1,5 раза (190 против 128), причем в репродуктивном возрасте — в 1,7 раза (68 против 40), в то время как в пожилом возрасте уменьшилось в 1,9 раза (174 против 330), различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Превалирующий рост заболеваемости и смертности женщин молодого и среднего возраста от рака шейки матки представляет собой одну из сторон проблемы демографической безопасности в Республике Беларусь. Изучению вопросов данной проблемы посвящены исследования, результаты которых представлены в следующих разделах работы.

**Вариант профилактического осмотра женщин молодого и среднего возраста.** Побудительным мотивом разработки нового варианта осмотра явилось изучение причин, не позволивших поставить диагноз РШМ во время профилактического обследования с применением традиционных методов: осмотра в зеркалах, бимануального гинекологического обследования и цитологического исследования цервикальных мазков. Для этого были ретроспективно проанализированы данные первичной документации 150 больных РШМ IV-III стадий, получивших лечение в радиогинекологическом отделении Гомельского областного клинического онкологического диспансера в 1998–2002 годах. Пациентки были в возрасте до 55 лет и относились к организованному контингенту женщин, подлежащему проведению плановых профилактических осмотров на предприятиях, ФАПах или в женских консультациях. Критериями включения в группу были:

- ежегодное прохождение больными профилактических осмотров;
- информативные цитологические препараты, полученные при последнем профилактическом осмотре;
- выявление заболевания при самостоятельном обращении к гинекологу по поводу симптомов РШМ в течение года после профосмотра.

Рак шейки матки IV стадии имел место у 49 ( $32,7 \pm 3,8\%$ ) больных, II стадии — у 73 ( $48,7 \pm 4,1\%$ ), III стадии — у 28 ( $18,6 \pm 3,2\%$ ). Плоскоклеточный неороговевающий рак был у 100 ( $66,7 \pm 3,8\%$ ) пациенток, ороговевающий — у 33 ( $22,0 \pm 3,4\%$ ), железистый — у 10 ( $6,7 \pm 2,0\%$ ), светлоклеточный — у 4 ( $2,6 \pm 1,3\%$ ), низкодифференцированный — у 3 ( $2,0 \pm 1,1\%$ ). Инфильтративно-язвенная форма роста опухоли преобладала и была констатирована у 107 ( $71,4 \pm 3,7\%$ ) больных, эндоцервикальная — у 14 ( $9,3 \pm 2,4\%$ ) женщин, экзофитная — у 29 ( $19,3 \pm 3,2\%$ ).

Рожавшими были 131 ( $87,3 \pm 2,7\%$ ) больная. Разрывы шейки матки в родах и наличие эктропиона имели место у 108 ( $82,4 \pm 3,3\%$ ) из них. Из 19 нерожавших женщин у 5 ( $26,3 \pm 10,1\%$ ) были аборты. 68 ( $62,9 \pm 4,7\%$ ) больным из 108 с травмой шейки матки проводилось лечение «эрозии» (эктропиона) шейки матки методом диатермокоагуляции.

Из 150 больных РШМ у 136 (90,7±2,4%) женщин при последнем гинекологическом осмотре диагностирована зона трансформации. Из них у 81 (54±4,1%) — незаконченная зона трансформации, у 55 (36,7±3,9%) — законченная зона трансформации с ретенционными кистами. Лишь у 14 (9,3 ± 2,4%) пациенток дается описание зоны стыка в цервикальном канале и отсутствие патологических изменений на влажной части шейки матки.

Результаты цитологического исследования мазков из шейки матки при последнем профилактическом осмотре приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты цитологического исследования (n-150)

Результаты цитологического исследования	Количество	
	Абс. число	P±m,%
Воспалительный тип мазка	34	22,7±3,4
Воспалительный тип с дисплазией	28	18,7±3,1
Воспалительный тип с дискариозом	17	11,3±2,5
Воспалительный тип с пролиферацией эпителиальных клеток	36	24,0±3,4
Умеренная дисплазия	18	12,0±2,6
Выраженная дисплазия	10	6,7±2,0
Подозрение на рак	7	4,6±1,7
Всего	150	100

Анализ результатов, приведенных в таблице 3, показывает, что у 115 (76,7±3,4%) пациенток выявлены воспалительные изменения, у 28 (18,7 ± 3,1%) — на фоне воспалительных изменений отмечалась дисплазия, у 17 (11,3±2,5%) — дискариоз многослойного плоского эпителия. В целом, дисплазия I–III степени и подозрение на рак были обнаружены цитологическим методом у 63 (42,0±4,0%) женщин. Они подлежали углубленному обследованию. Из их числа 28 (44,4±4,0%) пациенткам с воспалительными изменениями в цитограмме на первом этапе проводилось противовоспалительное лечение. Остальным женщинам осуществлялось плановое поэтапное обследование с использованием бактериоскопического, кольпоскопического, повторного цитологического, гистологического методов в сроки от 3 до 9 месяцев до появления клинических симптомов РШМ и их самостоятельного обращения к врачу.

Из представленных данных видно, что разрывы в родах, посттравматические изменения шейки матки, эктропион (82,4±3,3%), наличие зоны трансформации (90,7±2,4%) способствовали неадекватному забору материала для цитологического исследования и препятствовали своевременному выявлению РШМ. Кроме того, в случае цитологического заключения о выявлении предрака и подозрения на рак поэтапное последующее обследование не обеспечило своевременное активное выявление злокачественного новообразования.

Для повышения адекватности забора цитологического материала и исключения потерь больных молодого и среднего возраста, считающих себя здоровыми, разработан новый вариант комплексного обследования с использованием кольпоскопического, бимануального и морфологического методов обследования. Визуальный осмотр шейки матки проводили в зеркалах с последующей простой кольпоскопией и прицельным забором материала из зоны трансформации для цитологического исследования. Затем выполнялась расширенная кольпоскопия и по показаниям прицельная биопсия из патологических участков. После этого цитощеткой забирался материал из цервикального канала.

Вариант предложенного профилактического осмотра апробирован у 500 женщин организованного контингента. Из них 347 (69,4±2,0%) пациенток были в молодом возрасте, 120 (24,0±2,2%) — в среднем, 33 (6,6 ± 1,1%) — старше 60 лет. Результаты профилактического осмотра приведены в таблице 4. Из данных таблицы 4 следует, что из общего числа обследованных женщин (n-500) патологические состояния, верифицированные гистологически, выявлены у 78 (15,6±1,6%), в том числе, дисплазия шейки матки диагностирована у 43 (8,6±1,2%).

Анализ диагностической эффективности используемых методов показал, что дисплазия шейки матки цитологическим методом диагностирована в 30 случаях из 43, кольпоскопическим — в 38 из 43 случаев, чувствительность методов составила соответственно 69,7% и 88,0% ( $p < 0,05$ ).

Чувствительность цитологического метода в диагностике койлоцитоза была также ниже кольпоскопического и составила 28,0% против 94% (5 из 18 и 17 из 18 соответственно), различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4 — Патологические процессы шейки матки выявленные при профилактическом осмотре (n-500)

Диагноз	Количество больных	
	Абс. число	P±m, %
T1A1N0M0	1	0,2±0,2
Рак in situ	1	0,2±0,2
Дисплазия шейки матки	43	8,6±1,2
I степени	16	3,2±0,8
II степени	17	3,4±0,8
III степени	10	2,0±0,6
Лейкоплакия	15	3,0±0,7
Койлоцитоз МПЭ	18	3,6±0,8
Всего	78	15,6±1,6

Из 43 больных дисплазией шейки матки 38 (88,3±4,9%) были в молодом возрасте. Во всех случаях дисплазия у них локализовалась в зоне трансформации. Сравнение результатов диагностики дисплазии шейки матки кольпоскопическим и цитологическим методом с учетом возраста выявило следующее. У женщин молодого возраста чувствительность кольпоскопического метода в диагностике дисплазии достигает максимального значения 100% (38 из 38), а чувствительность цитологического метода снижается до 65,8±7,7% (25 из 38), различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

Общеизвестно, что кольпоскопический метод диагностики не является скрининговым. Поэтому был проведен анализ эффективности затрат, связанных с его применением при профилактическом осмотре. Использование данного метода предупредило «потерю» 13 больных дисплазией шейки матки молодого возраста. В пересчете на женское население Республики Беларусь в возрастных группах, соответствующих больным дисплазией и с учетом потенциала малигнизации дисплазии 2 и 3 степени, она соответствовала 1119 больным инвазивным РШМ. Ущерб, связанный с развитием РШМ у данного числа больных, слагался из потерь внутреннего валового продукта, выплат пособий в связи с временной утратой трудоспособности, пенсий по инвалидности, стоимости лечения. Сумма составила в ценах на 2003 год 26 388 593 700 рублей.

Затраты, связанные с применением кольпоскопического метода у 61,7% женщин молодого возраста Республики Беларусь, имеющих зону трансформации на шейке матки, являющуюся, на наш взгляд, показанием для проведения кольпоскопии, оказались равными 12 521 891 250 рублям.

Эффективность кольпоскопического метода при профилактическом осмотре определена по формуле:

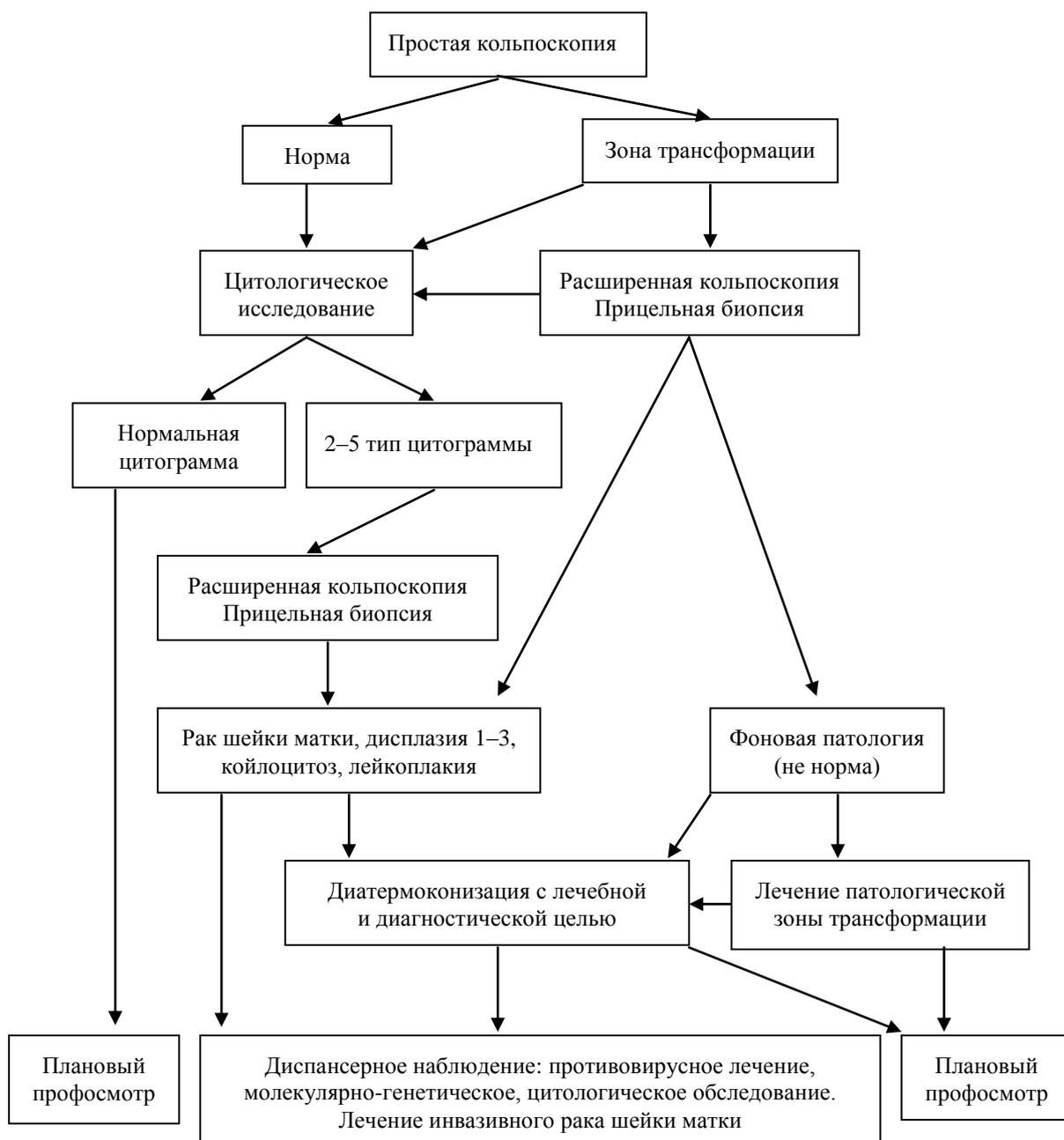
$$\text{эффективность} = \frac{\text{эффект}}{\text{затраты}} = \frac{26388593700}{12521891250} = 2,1.$$

Применение кольпоскопии для обследования женщин молодого возраста с патологической зоной трансформации предупредило нанесение ущерба, связанного с развитием инвазивного рака шейки матки, превышающего затраты на выполнение кольпоскопии в 2,1 раза.

Алгоритм нового варианта осмотра представлен на рисунке 3.

Из представленной блок-схемы видно, что кольпоскопический метод позволяет при первом осмотре оценить патологические изменения на влагалищной части шейки матки, взять биопсию, тем самым, исключить потери на этапе забора и исследования цитологического материала.

**Особенности папилломавирусной инфекции у женщин молодого и среднего возраста.** Анализ особенностей папилломавирусной инфекции проведен по результатам вирусологического и морфологического обследования 618 больных дисплазией и раком шейки матки.



**Рисунок 3 — Алгоритм варианта профилактического осмотра**

В молодом возрасте было 425 ( $68,8 \pm 1,8\%$ ) женщин, в среднем — 144 ( $23,3 \pm 1,7\%$ ), старше 60 лет — 49 ( $7,9 \pm 1,1\%$ ). Из общего числа больных 218 женщин обследованы молекулярно-биологическим методом полимеразной цепной реакции:

- 70 женщин молодого и среднего возраста с рецидивами дисплазии шейки матки после лечения деструктивными методами лечения;
- 70 женщин молодого и среднего возраста, у которых были обнаружены койлоцитоз, дисплазия и преинвазивный рак шейки матки;
- 78 больных раком шейки матки 0–III стадий.

В результате обследования молекулярно-биологическим методом полимеразной цепной реакции у 210 ( $96,3 \pm 1,3\%$ ) из 218 больных диагностированы вирусы папилломы человека высокого и среднего канцерогенного риска.

Из 210 женщин ВПЧ ВКР диагностированы у 165, что составило  $78,5 \pm 2,8\%$ , ВПЧ СКР диагностированы у 128 ( $61,0 \pm 3,4\%$ ), различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Распределение ВПЧ по типам представлено в таблице 5.

Таблица 5 — Частота различных типов ВПЧ у больных с патологией шейки матки (n-210)

Тип ВПЧ	Количество пациентов	
	Абс. число	P±m, %
ВПЧ 16 типа	136	$64,7 \pm 3,3$
ВПЧ 18 типа	25	$11,9 \pm 2,2$
ВПЧ 45 типа	20	$9,5 \pm 2,0$
ВПЧ 56 типа	23	$10,9 \pm 2,1$
ВПЧ 31 типа	20	$9,5 \pm 2,0$
ВПЧ 33 типа	25	$11,9 \pm 2,2$
ВПЧ 35 типа	28	$13,3 \pm 2,3$
ВПЧ 39 типа	9	$4,3 \pm 1,4$
ВПЧ 52 типа	28	$13,3 \pm 2,3$
ВПЧ 58 типа	36	$18,1 \pm 2,6$
ВПЧ 59 типа	8	$3,8 \pm 1,3$
ВПЧ 66 типа	8	$3,8 \pm 1,3$

Как видно из данных таблицы 5, наиболее часто встречается ВПЧ ВКР 16 типа —  $64,7 \pm 3,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что среди остальных 11 типов чаще встречается ВПЧ СКР 58 типа, причем в отношении ВПЧ 45, 31, 39, 59, 66 различия статистически значимые ( $p < 0,05$ ).

Для изучения наличия ВПЧ при различной патологии шейки матки больные были распределены на группы согласно Bethesda system. В 1 группу с поражениями эпителия легкой степени (LSIL — low grade intraepithelial lesion) вошли 49 ( $23,4 \pm 2,9\%$ ) женщин с койлоцитозом, лейкоплакией и дисплазией I степени. Вторую группу составили поражения эпителия высокой степени (HSIL — high grade intraepithelial lesion) — 95 ( $45,2 \pm 3,4\%$ ) пациенток с дисплазией II–III степени и преинвазивным раком шейки матки. В 3 группу включены 66 ( $31,4 \pm 3,2\%$ ) больных РШМ. В таблице 6 представлена частота обнаружения ВПЧ и их ассоциаций у больных данных трех групп.

Оказалось, что ВПЧ ВКР встречаются и достигают максимального представительства у больных раком шейки матки ( $95,4 \pm 2,6\%$ ) ( $p < 0,05$ ). ВПЧ СКР наиболее характерны для больных 1 группы, составляя  $40,5 \pm 7,0\%$  ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6 — Частота наличия ВПЧ и их ассоциаций у больных с патологией шейки матки (n-210)

Вариант наличия ВПЧ и их ассоциаций	Частота ВПЧ и их ассоциаций					
	LSIL (n-49)		HSIL (n-95)		Cr (n-66)	
	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %
Наличие ВПЧ ВКР	29	59,2±7,0	73	76,8±4,3	63	95,4±2,6
Ассоциации ВПЧ ВКР	3	6,1±3,4	5	5,2±2,9	11	16,6±4,6
Монотип ВПЧ ВКР	16	32,6±6,7	35	36,8±4,9	16	24,2±5,3
Ассоциации ВКР и СКР	13	26,5±6,3	34	35,8±4,9	36	54,5±6,1
Наличие ВПЧ только СКР	20	40,5±7,0	22	23,2±4,3	3	4,5±2,5
Ассоциации ВПЧ СКР	1	2,0±2,0	4	4,2±2,0	2	3,0±2,1
Монотип ВПЧ СКР	19	38,8±6,9	18	18,9±4,0	1	1,5±1,5

Результаты исследования частоты отдельных типов ВПЧ в рассматриваемых группах больных приведены в таблице 7. Их анализ, представленный в таблице, показывает, что ВПЧ ВКР 16 типа диагностирован у  $90,9 \pm 3,5\%$  больных инвазивным раком шейки матки, что заметно чаще, чем в других группах наблюдения ( $p < 0,05$ ).

ВПЧ СКР 58 типа обнаружен у  $31,8 \pm 5,7\%$  больных раком данной локализации, что статистически достоверно выше, чем ВПЧ ВКР 18, 45 и 56 типов ( $p = 0,11$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно). Этот факт позволяет классифицировать его как фактор высокого канцерогенного риска у женщин с патологией шейки матки в Гомельской области, что является эпидемиологической особенностью данного региона и нуждается в дальнейшем изучении.

Таблица 7 — Распределение ВПЧ по типам (n-210)

Тип ВПЧ	Частота ВПЧ у больных в группах исследования					
	LSIL (n-49)		HSIL (n-95)		Cr (n-66)	
	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %	Абс.ч.	P±m, %
16	21	42,8±7,1	55	57,9±5,1	60	90,9±3,5
18	3	6,1±3,4	9	9,5±3,0	13	19,7±4,9
45	7	14,3±5,0	8	8,4±2,8	5	7,6±3,2
56	1	2,0±2,0	11	11,6±3,3	11	16,7±4,6
31	5	10,2±4,3	10	10,5±3,1	5	7,5±3,2
33	4	8,1±3,9	14	14,7±3,6	7	10,6±3,8
35	12	24,5±6,1	13	13,7±3,5	3	4,5±2,5
39	4	8,1±3,9	5	5,2±2,9	0	—
52	4	8,1±3,9	8	8,4±2,8	16	24,2±5,3
58	6	12,2±4,7	9	9,5±3,0	21	31,8±5,7
59	2	4,0±2,8	6	6,3±2,5	0	—
66	3	6,1±3,4	5	5,2±2,3	0	—

Географические колебания характерны не только для встречаемости ПВИ, но и для распределения ВПЧ-носительства: ВПЧ 16 и 18 типов чаще выявляются в Европе и США, тогда как в Китае преобладает ВПЧ 58 типа. Географические особенности эпидемиологии ПВИ непременно должны учитываться при разработке локальных скрининговых диагностических программ, а в недалеком будущем — и для формулирования региональных стратегий ВПЧ-вакцинации [Александрова Ю. Н., 2000, Chan P. K. et al., 1999].

У 400 больных дисплазией и преинвазивным раком шейки матки исследована частота морфологического маркера вирусной инфекции койлоцитоза. Из указанного числа наблюдений койлоцитоз обнаружен в 103 случаях, что составило  $25,7 \pm 2,1\%$ . Из 103 больных 87 ( $84,5 \pm 3,5\%$ ) были в возрасте до 45 лет ( $p < 0,05$ ).

У больных молодого возраста (254 больных) при рассматриваемой патологии шейки матки койлоцитоз диагностирован в 87 ( $34,2 \pm 2,9\%$ ) наблюдениях, у пациенток среднего возраста (111 женщин) — у 13 ( $11,7 \pm 3,0\%$ ), в пожилом возрасте (35 больных старше 60 лет) его частота гораздо более низкая — у 3 ( $8,5 \pm 4,7\%$ ), различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Результаты изучения частоты койлоцитоза в зависимости от возраста приведены в таблице 8. Данные, представленные в таблице, показывают, что у женщин в возрасте до 20 лет койлоцитоз в сочетании с дисплазией и преинвазивным раком встречается достоверно чаще ( $61,9 \pm 10,6\%$ ), чем в других возрастных категориях ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8 — Частота койлоцитоза при дисплазии и *in situ* в зависимости от возраста (n=400)

Распределение больных по возрасту, лет	Число наблюдений	Частота койлоцитоза	
		Абс. число	$P \pm m, \%$
До 20	21	13	$61,9 \pm 10,6$
21–30	85	34	$40,0 \pm 5,3$
31–40	96	29	$30,3 \pm 4,6$
41–50	92	17	$18,5 \pm 4,0$
51–59	71	8	$11,2 \pm 3,7$
60–70	35	3	$8,6 \pm 4,7$
Всего	400	103	$25,7 \pm 2,1$

Анализ результатов гистологического исследования биопсий шейки матки 70 больных, у которых после применения деструктивных методов лечения по поводу фоновой патологии и дисплазии шейки матки развились рецидивы дисплазии, показал, что у 65 ( $92,8 \pm 3,1\%$ ) больных до лечения в гистологическом препарате определялся морфологический маркер папилломавирусной инфекции койлоцитоз. При обследовании этих женщин молекулярно-биологическим методом полимеразной цепной реакции выявляе-

но 100% носительство вирусов папилломы человека высокого и среднего канцерогенного риска.

Полученные результаты подчеркивают высокую самостоятельную диагностическую ценность морфологического маркера койлоцитоза в выявлении папилломавирусной инфекции и доказывают большую ее распространенность среди женщин молодого возраста. Койлоцитоз должен учитываться при выборе метода лечения и является показанием для генотипирования вируса папилломы человека. Распределение ВПЧ по типам отличается от такового в Европе и США. Превалирование ВПЧ 16 и 58 типов, вероятно, указывает на миграционное влияние как европейского, так и азиатского континента. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости широкомасштабной ВПЧ-диагностики, которая будет способствовать раннему выявлению предопухолевой и ранней онкологической патологии шейки матки, разработке противорецидивной тактики лечения и элиминации ВПЧ из организма.

**Органосохраняющие методики лечения дисплазии, принвазивного и микроинвазивного рака шейки матки.** Предыдущие результаты исследования показали, что дисплазия шейки матки у молодых женщин диагностируется в 100% случаев в зоне трансформации. У рожавших женщин она обусловлена разрывами шейки матки в родах, последующей рубцовой деформацией и развитием эктропиона. В случае расположения патологического процесса в зоне трансформации на шейке матки у этих больных используется органосберегающая методика лечения в виде диатермоконизации шейки матки в пределах здоровых тканей. Возможность применения этой операции у ряда больных ограничена распространением патологического процесса за пределы шейки матки и переходом на своды влагалища. Выполнение диатермоконизации в таких случаях чревато развитием рецидивов, поэтому этим пациенткам показана гистерэктомия. Кроме того, полученные выше данные показали, что у 100% больных с рецидивами дисплазий после органосберегающих хирургических операций обнаруживается папилломавирусная инфекция, что также является фактором, способствующим развитию рецидивов наряду с нерадикальностью объема выполненной операции. Для сохранения репродуктивной функции и предупреждения рецидивирования вирусассоциированных дисплазий и рака *in situ* требуется создание условий для выполнения радикальных органосберегающих операций.

Ранее нами разработана методика местной химиотерапии вирусассоциированных дисплазий 1–3 степени у нерожавших женщин молодого возраста. Архитектоника шейки матки у них была сохранена, а патологические очаги локализовались в зоне трансформации в пределах органа. В результате местного применения 0,5% мази этопозида в качестве самостоятельного метода лечения полная регрессия диспластических очагов наступила у 98,5±1,4% больных (Беляковский В. Н., Вергейчик Г. И., 2003).

На основании вышеизложенного предложен способ лечения вирусассоциированных дисплазий и преинвазивного рака у молодых рожавших женщин с наличием рубцовых деформаций и/или эктропионов на шейке матки, когда показано хирургическое удаление последних. Новая методика включает местную химиотерапию шейки матки с последующей диатермоконизацией. Предполагалось, что предварительная обработка патологических очагов шейки матки 0,5% мазью этопозидов вызовет их регрессию (в том числе вне зоны трансформации), что позволит в последующем выполнить диатермоконизацию в пределах здоровых тканей и обеспечить предупреждение развития рецидивов.

Лечение проводилось следующим образом. Шейка матки обнажалась в зеркалах, ватным или марлевым тампоном удалялась слизь, поверхность шейки матки осушалась и после этого тонким слоем наносилась 0,5% этопозидовая мазь. Такая обработка проводилась 5 раз на протяжении второй фазы менструального цикла (с 16 дня от начала менструации) через 1–2 дня. Через месяц после окончания обработки оценивался результат и выполнялась диатермоконизация шейки матки в пределах здоровых тканей.

Мазь готовится экстенпорально и может быть приготовлена в городских аптеках и аптеках лечебных учреждений по следующему рецепту:

Rp.: Etoposidi                    0,2  
Lanolini anhydrici    20,0  
Vaselini                        20,0  
M.f. unguentum

D.S. Наносить на патологические очаги слизистой шейки матки тонким слоем.

Больным контрольной группы выполнена диатермоконизация шейки матки в пределах здоровых тканей. Сроки наблюдения за пациентками варьировали от 3 до 6 лет. Контроль после лечения производился с использованием кольпоскопического, цитологического и гистологического методов. Через 3 месяца после диатермоконизации и полной эпителизации раны выполнялось диагностическое выскабливание цервикального канала, в последующем в течение 1-го года выполнялось цитологическое исследование цервикальных мазков каждые 3 месяца, 2-го — 2 раза в год, в последующие годы — 1–2 раза в год.

Характеристика клинических наблюдений и результаты лечения больных основной и контрольной групп представлены в таблице 9.

Из данных, представленных в таблице 9, видно, что по возрастному составу и характеру патологии группы были подобны ( $p > 0,05$ ). Распределение пациенток по степени тяжести дисплазий статистически достоверно не отличалось. Вместе с тем, распространение патологического процесса на своды влагалища безусловно чаще наблюдалось у больных основной группы —  $46,0 \pm 6,2\%$  против  $1,7 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Это было связано с тем, что в эту группу вошли 29 молодых женщин, отказавшиеся от гистерэкто-

мии, поскольку они желали иметь детей.

Таблица 9 — Характеристика клинических наблюдений и результаты лечения больных с учетом методик лечения

Характеристика больных и результаты лечения	Местная химиотерапия + диатермоконизация		Диатермоконизация	
	Абс. число	P±m, %	Абс. число	P±m, %
Число наблюдений	63	100	117	100
Возраст: до 45 лет	60	95,2±2,7	113	96,6±1,7
46–59 лет	3	4,8±2,7	4	3,4±1,7
Количество больных дисплазией				
I степени	6	9,5±3,7	12	10,3±2,8
II степени	14	22,2±5,2	28	23,9±3,9
III степени	11	17,5±4,8	25	21,4±3,8
Всего	31	49,2±6,3	65	55,6±4,6
Количество больных Cr in situ	32	50,8±6,3	52	44,4±4,6
Распространение патологического процесса на своды влагалища	29	46,0±6,2	2	1,7±1,2 *
Количество рецидивов				
У больных дисплазией	1	3,2±2,2	14	21,5±5,1*
У больных Cr in situ	2	6,2±3,0	15	28,8±6,3*
Всего	3	4,7±2,7	29	24,8±4,0*

Примечание: \* — отличия статистически значимые,  $p < 0,05$

Изучение результатов лечения показало, что предварительная местная химиотерапия способствовала повышению эффективности диатермоэлектроконизации. В частности, через месяц после завершения местной химиотерапии патологические очаги кольпоскопически не определялись в 34 (54,0±6,2%) наблюдениях. У 29 (46,0±6,2%) больных патологическая зона значительно уменьшилась и локализовалась в пределах зоны трансформации. В результате диатермоэлектроконизация в пределах здоровых тканей была осуществлена у всех женщин обеих групп.

При дальнейшем наблюдении за больными оказалось, что количество рецидивов у пациенток основной группы было в 5,2 раза меньше, чем в контрольной, и составило 4,7±2,7% против 24,8±4,0% ( $p < 0,05$ ). В частности, возврат болезни среди больных дисплазией наблюдался реже в 6,7 раз, а преинвазивным раком — в 4,6 раза ( $p < 0,05$ ).

В настоящее время известно, что среди женщин молодого возраста частота опущения матки варьирует от 30 до 37,5% (Краснопольский В. И. и др., 2000). При развитии у них патологических изменений в пределах шейки матки возникает необходимость лечения дисплазии или рака in situ и опущения половых органов одновременно.

Наиболее распространенной тактикой в указанной ситуации является выполнение органосохраняющей операции гистерэктомии абдоминальным

доступом с последующим укреплением культи влагалища круглыми связками и кольполеваторопластикой, что ведет к потере репродуктивной и менструальной функций. Другим вариантом хирургического пособия у этих больных является выполнение конизации или ампутации шейки матки в сочетании с кольполеваторопластикой и пластикой круглых связок лапароскопическим или абдоминальным доступом. Недостатком этого метода является необходимость выполнения двух доступов (Кулаков В. И., 2000).

Для преодоления названных недостатков лечения дисплазии и рака *in situ* при опущении половых органов, разработано новое хирургическое вмешательство. В объем операции входит ампутация шейки матки, укорочение круглых маточных связок, пластика кардинальных связок, транспозиция влагалищных сводов, мышечно-фасциальная пластика стенки мочевого пузыря, передняя пластика и кольпоррафия, задняя кольполеватороперинеопластика. Все этапы операции выполняются влагалищным доступом, что исключает необходимость дополнительных разрезов. При необходимости по показаниям или по желанию пациентки выполняется консервативная миомэктомия, стерилизация, аднексэктомия, везико-уретральная суспензия влагалищными лоскутами по Г.А. Савицкому при недержании мочи.

Оригинальным компонентом данной операции является пластика круглых маточных связок, которая в отличие от предложенных до этого модификаций, выполняемых абдоминальным и лапароскопическим доступом, производилась трансвагинально через отверстие в переднем своде влагалища. На рисунке 4 схематично показан этап пластики круглых маточных связок.



**Рисунок 4 — Схема трансвагинальной пластики круглых маточных связок**

Метод апробирован у 32 женщин молодого возраста, имеющих патологию шейки матки в сочетании с опущением половых органов. Из общего числа больных микроинвазивный рак шейки матки T1a1N0M0 (стромальная инвазия до 1 мм, ширина поражения до 7 мм, отсутствие лимфогенной инвазии) был у 9 (28,1±7,9%) женщин, преинвазивный рак — у 7 (21,9±7,3%), дисплазия 1–3 степени и лейкоплакия шейки матки —

у 16 (50±8,4%). Задний загиб матки констатирован у 23 (71,8±7,9%) больных, элонгация шейки матки — у 22 (68,7±8,2%). Опушение половых органов I степени наблюдали в 6 (18,8±6,7%) случаях, II — в 12 (37,5±8,5%), III — в 14 (43,7±8,8%).

Длительность оперативного вмешательства варьировала от 60 до 65 минут. Осложнений в ходе и после операции не было.

Эффект от лечения достигнут у 100% больных. В частности, укорочение круглых связок привело к коррекции положения матки у больных с ретродевиацией матки и расположению ее в центре малого таза в *anteflexio, versio*, что является оптимальным, как для функции матки, так и смежных органов. Укрепление промежности путем кольполеватороперинеопластики и укорочение круглых связок обеспечило оптимальный угол между осью матки и влагалища, что препятствовало повторному опущению половых органов. Рецидивов на протяжении 10 лет наблюдения не было. Беременность наступила у 3 планировавших беременность пациенток, родоразрешение в срок оперативным путем (кесарево сечение в нижнем сегменте). Осложнений не было.

**Комбинированное лечение больных РШМ IIВ стадии молодого и среднего возраста.** Поиск путей, обеспечивающих возможность создания условий для выполнения радикальных операций больным РШМ IIВ стадии, привел к целесообразности использования сочетанной лучевой терапии (СЛТ) в предоперационном периоде. Это стало возможным в последние годы благодаря широкому внедрению в клиническую практику планирующих компьютерных систем и развитию 3-х мерной конформной лучевой терапии, позволяющей моделировать клинический объем облучения и его пространственное взаимоотношение с критическими органами, что способствует оптимизации изодозного распределения и снижению лучевых осложнений.

Новый метод комбинированного лечения включал в себя следующие этапы:

- ДЛТ РОД 2 Гр до СОД 30 Гр за 3 недели до операции;
- высокодозная КЛТ одной фракцией 13,5 Гр в день операции;
- радикальная гистерэктомия III типа (дистальный вариант операции Вертгейма);
- через 10–12 дней послеоперационный курс ДЛТ РОД 2 Гр до СОД 20 Гр.

Оригинальным этапом данной методики явилась СЛТ, выполняемая в предоперационном периоде.

Контрольную группу составили больные РШМ, получившие стандартный курс СЛТ. На первом этапе проводилась ДЛТ на область первичного очага и зон регионарного метастазирования РОД 2 Гр, СОД 10–20 Гр, далее присоединялась КЛТ по 5 Гр 2 раза в неделю до СОД 50 Гр. В дни, свободные от сеансов внутриполостной гамма-терапии, проводилась ДЛТ на параметральные отделы тазовой клетчатки и регионарный лимфокол-

лектор РОД 2 Гр до СОД 50 Гр. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах дозу на них (уменьшая объем облучения до зон поражения) довели до 55–60 Гр.

Курсы химиотерапии проводились до начала лучевой терапии и после окончания (4 курса) по показаниям как в основной, так и в контрольной группах. Сроки наблюдения за больными были от 5 до 9 лет.

Характеристика клинических наблюдений и результатов лечения больных РШМ ПВ стадии основной и контрольной групп приведена в таблице 10.

Таблица 10 — Характеристика клинических наблюдений и результатов лечения больных с учетом методик лечения

Характеристика больных и результаты лечения	Комбинированное лечение		Сочетанное лучевое лечение	
	Абс. число	P±m, %	Абс. число	P±m, %
Число наблюдений	80	100	72	100
Возраст: до 45 лет	54	67,5±5,2	25	34,7±5,6
46–59 лет	26	32,5±5,2	47	65,3±5,6
Параметральный вариант				
левосторонний	28	35,0±5,3	24	33,3±5,5
правосторонний	31	38,7±5,4	21	29,2±5,3
2-сторонний	21	26,3±4,9	29	37,5±5,7
Всего	80	100	72	100
Гистологическая структура				
пл. неороговевающий	71	88,8±3,5	60	83,3±4,4
пл. ороговевающий	5	6,2±2,7	9	12,7±4,4
аденокарцинома	4	5,0±2,4	3	4,1±2,3
Всего	80	100	72	100
5-летняя выживаемость	—	82,0±4,5	—	61,0±5,8
Лучевые осложнения	11	13,7±3,8	13	18,0±4,5
Атония мочевого пузыря	26	32,5±5,2	—	—
Спаечная непроходимость	2	2,5	—	—
Лимфостаз нижних конечностей	6	7,5±2,9	—	—
Местные и параметральные рецидивы	—	—	15	20,8±4,7
Отдаленные метастазы	13	16,2±4,1	12	16,7±4,4

Данные, представленные в таблице 10, показывают, что по характеристике анатомического варианта роста и гистологической структуре опухоли больные были подобны. Количество лучевых осложнений в группах наблюдения значимо не отличалось и составило 11 (13,7±3,8%) у больных основной группы и 13 (18,0±4,5%) – контрольной ( $p>0,05$ ).

Средняя длительность оперативного вмешательства была 144,5±24,9 минут. Кровопотеря в среднем составила 628,6±159,9 мл. Метастазы в регионарных лимфоузлах диагностированы у 23 (28,8±5,0%) человек, лимфогенная инвазия — у 27 (33,8±5,3%). Интраоперационное осложнение в ви-

де ранения внутренней подвздошной вены было у 1 ( $1,2 \pm 1,2\%$ ) больной.

В послеоперационном периоде почти у каждой третьей больной возникли уродинамические осложнения в виде атонии мочевого пузыря ( $32,5 \pm 5,2\%$ ). Обструктивный пиелонефрит развился у 2 ( $2,5 \pm 1,7\%$ ) пациенток. В период послеоперационного облучения у 1 из них была выполнена пункционная нефростомия, а через 2 месяца дренаж удален.

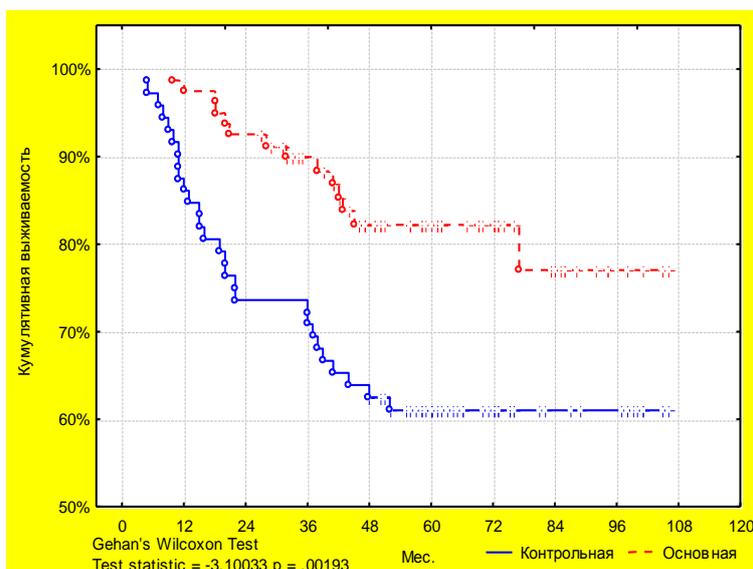
Высокая тонкокишечная спаечная непроходимость развилась у 2 ( $2,5 \pm 1,7\%$ ) больных, в том числе у одной — в раннем послеоперационном периоде на 5 сутки и у одной — через 10 месяцев. У 1 больной через 7 месяцев после лечения развились стриктуры обоих мочеточников, по поводу чего выполнена реконструктивная операция в объеме резекции мочеточников и уретероилеовезикопластики.

Представленные данные показали, что комбинированное лечение привело к значительному количеству как интра-, так и послеоперационных осложнений, что было обусловлено наличием исходных опухолевых инфильтратов в параметриях и проведенным до операции сочетанным лучевым лечением.

Вместе с тем, наблюдение не выявило местно-регионарных рецидивов у больных основной группы; этот факт косвенно подтверждает радикальность выполненной операции. Количество местных и регионарных рецидивов среди пациенток контрольной группы было достаточно высоко и достигло 15 ( $20,8 \pm 4,7\%$ ).

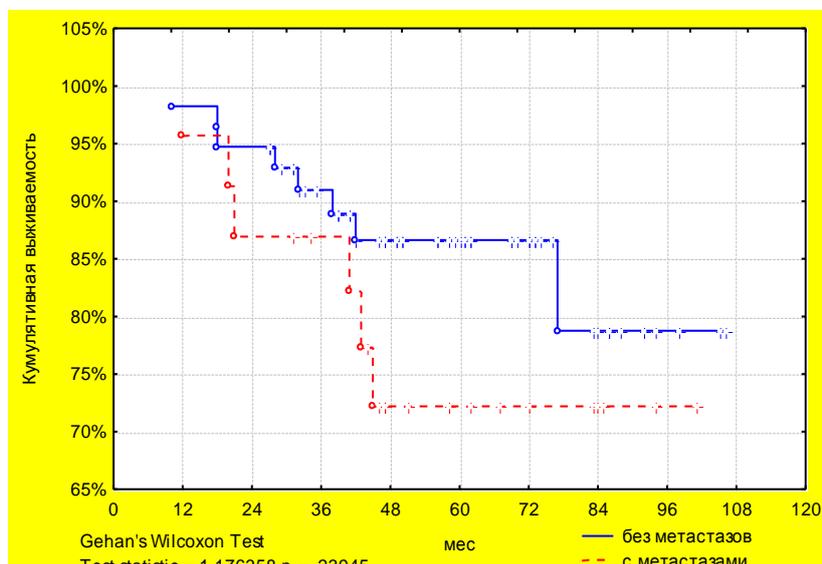
Число отдаленных метастазов в группах наблюдения было практически одинаковым ( $p < 0,05$ ). Локализация метастазов была также подобна: в парааортальных лимфоузлах — у 8 больных основной группы и 7 — контрольной, в легком и печени — у 5 человек и 4 соответственно.

Анализ продолжительности жизни больных выявил гораздо более высокие показатели 5-летней выживаемости после комбинированного лечения, составившие  $82,0 \pm 4,5\%$  против  $61,0 \pm 5,8\%$  — в контрольной группе, ( $p=0,002$ ). Результат представлен на рисунке 5.



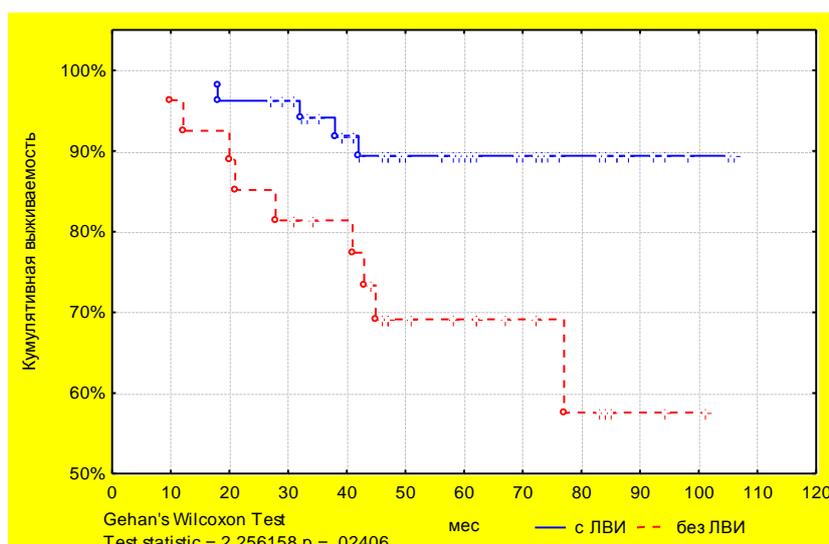
**Рисунок 5 — Продолжительность жизни больных основной и контрольной групп**

На рисунке 6 приведены данные, указывающие, что 5-летняя выживаемость больных без метастазов в тазовых лимфоузлах оказалась равной  $91,0 \pm 3,9\%$ , с метастазами —  $72,1 \pm 9,7\%$  ( $p = 0,24$ ).



**Рисунок 6 — Продолжительность жизни больных с метастазами и без метастазов в тазовых лимфоузлах**

Из данных, представленных на рисунке 7 видно, что выживаемость больных с лимфовенозной инвазией составила  $69,0 \pm 9,2\%$ , без инвазии —  $89,4 \pm 4,5\%$  ( $p = 0,02$ ).



**Рисунок 7 — Продолжительности жизни больных с лимфовенозной инвазией и без таковой**

В настоящее время известно, что проведение предоперационной ДЛТ

способствует развитию лимфатических кист, которые могут приводить к таким тяжелым осложнениям как абсцедирование, сдавление мочеточников, нарушение функции почек и пр. Поэтому при разработке нового способа комбинированной терапии, включающего дооперационную СЛТ, была выдвинута задача по предотвращению возникновения столь тяжелых последствий. В результате был разработан метод профилактики лимфатических кист, включающий отказ от перитонизации раны, полное ушивание культи влагалища, вне- и внутрибрюшинное дренирование.

Отличительной особенностью метода профилактики лимфатических кист было широкое внутрибрюшинное дренирование забрюшинных пространств и дополнительное внебрюшинное дренирование их резиновыми трубками. Дренажи укладывались по ходу подвздошных сосудов (до развилки на внутренние и наружные) и выводились через апертуры над гребешками верхней ветви лобковой кости латеральнее глубокого пахового кольца.

Характеристика клинических наблюдений и частота развития лимфатических кист с учетом варианта дренирования раны представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Характеристика клинических наблюдений и частота развития лимфокист

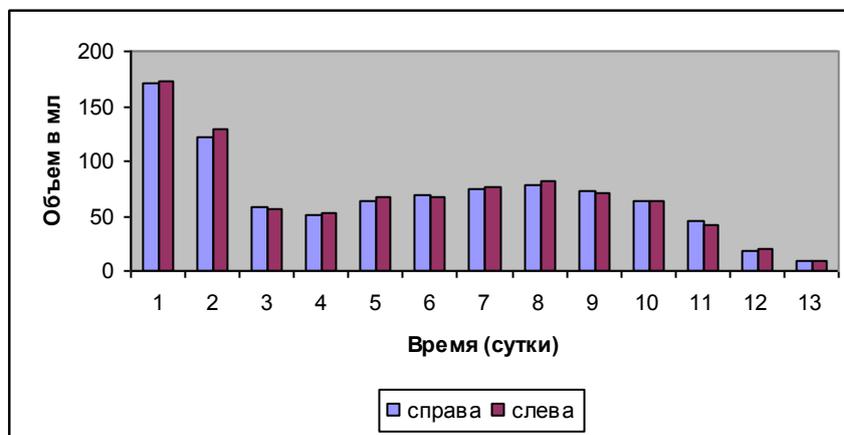
Характеристика больных и результаты лечения	Новый вариант дренирования		Традиционный вариант дренирования	
	Абс. число	P±m, %	Абс. число	P±m, %
Число наблюдений	128	100	34	100
Возраст:				
до 45 лет	89	69,5	26	76,5±7,2
46–59 лет	39	30,5	8	23,5±7,2
Стадия РШМ				
IV	40	31,2±4,1	34	100
IIA	8	6,3±2,1	—	—
IIB	80	62,5±4,3	—	—
Всего	128	100	34	100
Метод лечения:				
комбинированный	128	100	29	85,3±6,0
хирургический	—	—	5	14,7±6,0
Всего	128	100	34	100
Частота лимфокист	10	7,8±2,3	9	26,5±7,5
Средние размеры лимфокист	5,1±0,9 см	—	9,0±1,9 см	—

Из данных таблицы 11 видно, что степень распространения опухолевого процесса у пациенток основной группы была большей, причем у 80 (62,5±4,3%) из них она соответствовала IIB стадии, в то время как все больные контрольной группы имели IV стадию болезни. Это обстоятельство связано с тем, что новый вариант профилактики лимфокист был апробирован не только у больных IV стадии, традиционно подвергаемых хи-

рургическому вмешательству, но и у больных РШМ IIВ стадии. У них был применен разработанный в результате данного исследования новый способ комбинированного лечения, в связи с чем вероятность развития лимфатических кист была особенно высока.

У всех пациенток была выполнена гистерэктомия III типа с лимфодиссекцией в стандартном объеме. В подавляющем большинстве случаев — 157 из 162 ( $96,9 \pm 1,3\%$ ), оперативное вмешательство было дополнено лучевой терапией. Больным контрольной группы после завершения основных этапов операции края перитонизационной раны ушивались «наглухо», влагалище ушивалось неполно, осуществлялось внебрюшинное дренирование подвздошных зон.

Результаты измерения объема отделяемого по дренажам представлены на рисунке 8.



**Рисунок 8 — Количество отделяемого по дренажам**

Из данных, представленных на рисунке 8 видно, что максимальное лимфоистечение по дренажам происходило в первые 2 суток, имелось некоторое его увеличение после активизации движения больных на 6–8 сутки. Поэтому удаление дренажей производилось на 10–12 сутки после операции.

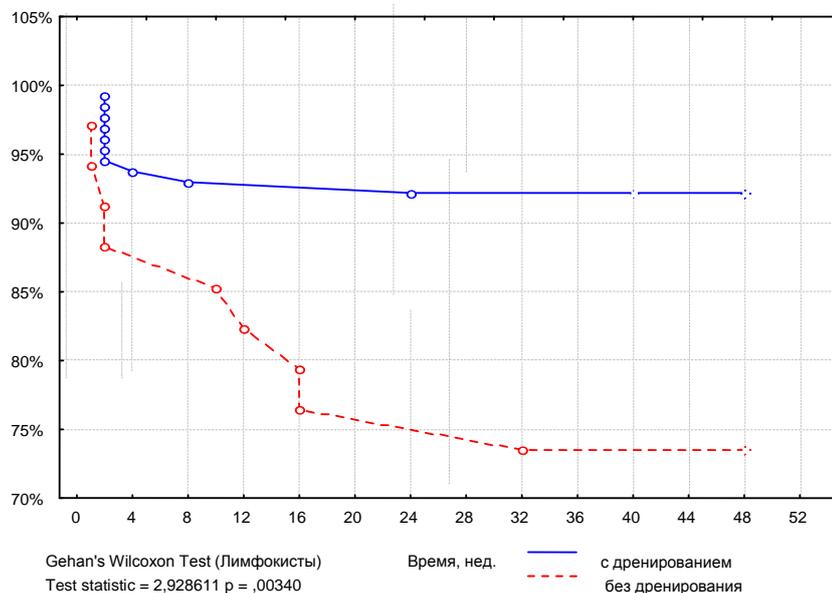
Анализ сроков и частоты развития лимфатических кист представлен на рисунке 9.

Оказалось, что время их возникновения у пациенток двух групп существенно не отличалось и варьировало от 10 суток до 7 месяцев. Большая часть кист (15 из 19 ( $78,9 \pm 9,3\%$ )) возникла с 10 по 16 сутки после оперативного вмешательства. Их размеры варьировали от 4 до 12 см. Средний размер последних среди больных основной группы был меньше и составил  $5,1 \pm 0,9$  см против  $9,0 \pm 1,9$  см контрольной.

У 15 из 19 ( $78,9 \pm 9,3\%$ ) больных выполнялась пункция под контролем УЗИ с аспирацией содержимого и введением антибиотиков.

Важно заметить, что осложненное клиническое течение лимфатических кист наблюдалось только у пациенток контрольной группы, когда в

4 ( $11,7 \pm 5,5\%$ ) случаях было выполнено их лапаротомное дренирование в связи с нагноением.



**Рисунок 9 — Сроки и частота образования лимфокист у больных основной и контрольной групп**

Применение нового варианта дренирования привело к достоверному снижению частоты образования лимфатических кист забрюшинных пространств более чем в 3 раза ( $p < 0,05$ ). Причем их число среди больных основной группы составило 10 ( $7,8 \pm 2,3\%$ ), а контрольной — 9 ( $26,5 \pm 7,5\%$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

Увеличение числа заболевших РШМ в молодом и среднем возрасте за последние 15 лет в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), умерших в 1,5 раза, причем в возрастной группе до 44 лет в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), смещение «пика» заболеваемости и смертности с 65–70 до 50–59 лет, высокая частота возникновения дисплазий у женщин молодого возраста (88,3% от общего числа) свидетельствуют о необходимости усовершенствования методов ранней диагностики и лечения больных рассматриваемой категории как резерва предотвращения развития инвазивного и запущенного рака [1, 18, 19, 28, 32].

Чувствительность кольпоскопического метода при диагностике дисплазии шейки матки составляет 88% против 70% ( $p < 0,05$ ), в диагностике койлоцитоза — 94% против 28% при цитологическом методе исследования ( $p < 0,05$ ). Наибольшую чувствительность при диагностике дисплазии кольпоскопия имеет у женщин молодого возраста и соответствует 100% против 65% при цитологическом изучении мазка с шейки матки ( $p < 0,05$ ) [1, 18, 19, 28, 41].

Разработан вариант комплексного профилактического осмотра женщин молодого и среднего возраста, включающий кольпоскопический, цитологический и, по показаниям, гистологический методы, выполняемые за один визит к врачу. Внедрение нового варианта профосмотра позволило предупредить нанесение ущерба, связанного с развитием инвазивного рака шейки матки, превышающего затраты на выполнение кольпоскопии, в 2,1 раза [1, 8, 18, 19, 28].

Вирусы папилломы человека 16, 18, 45, 56 типов являются факторами высокого онкогенного риска, имеют место у 90,9%, 19,7%, 7,6% и 16,7% больных раком шейки матки. Вирус папилломы человека 58 типа также может быть классифицирован как фактор канцерогенеза высокого риска в Гомельской области, так как он обнаружен у 31,8% больных раком данной локализации, что статистически достоверно выше, чем вирусы 18, 45 и 56 типов ( $p = 0,11$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно). Морфологический маркер вирусной инфекции койлоцитоз достоверно чаще встречается у женщин молодого возраста ( $p < 0,05$ ). Он может учитываться при выборе метода лечения и является показанием для генотипирования вируса методом полимеразной цепной реакции [1, 3, 9, 14, 15, 17, 27, 34, 37, 42, 43].

Метод местной химиотерапии 0,5% мазью этопозида в комбинации с диатермоконизацией у больных молодого и среднего возраста способствует уменьшению площади поражения и созданию условий для выполнения влагалищной операции, что приводит к снижению числа рецидивов дисплазии с  $21,5 \pm 5,1\%$  до  $3,2 \pm 3,16\%$  и преинвазивного рака шейки матки — с  $28,8 \pm 6,3\%$  до  $6,2 \pm 4,2\%$  по сравнению с пациентками после диатермоконизации шейки матки без применения местной химиотерапии ( $p < 0,05$ )

[1, 2, 4, 16, 21, 23, 24, 26, 30, 31, 46, 48].

Разработана новая многокомпонентная трансвагинальная операция для больных дисплазией и преинвазивным РШМ с опущением матки, включающая наряду с ампутацией шейки матки и кольполеватороперинеопластикой дополнительную пластику круглых маточных связок через разрез в переднем своде влагалища. Новая методика предупреждает развитие рецидивов патологии шейки матки и опущения органа в течение 10 лет наблюдения и обеспечивает сохранение репродуктивной функции (беременность наступила у 3 женщин, желающих иметь детей) [1, 7, 13, 20, 22, 44].

Комбинированное лечение больных раком шейки матки IIВ стадии, включающее дистанционную лучевую терапию малого таза разовой очаговой дозой 2 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр, высокодозную контактную лучевую терапию 13,5 Гр, расширенную радикальную гистерэктомию III типа и послеоперационную лучевую терапию 20 Гр, приводит к снижению числа местных и регионарных рецидивов и увеличивает показатель 5-летней выживаемости на 21% по сравнению с больными, получившими сочетанную лучевую терапию ( $p = 0,002$ ) [5, 10, 11, 33, 35, 36, 39, 47].

Разработан вариант внутрибрюшинного и внебрюшинного дренирования подвздошных пространств при расширенной радикальной гистерэктомии III типа, предполагающий отказ от перитонизации раны, полное ушивание культи влагалища и дренирование пространств двумя трубками, который обеспечивает снижение частоты развития лимфокист более, чем в 3 раза с  $26,3 \pm 7,6\%$  до  $7,8 \pm 2,4\%$  ( $p < 0,05$ ), по сравнению с таковыми в контрольной группе наблюдения с перитонизацией раны с неполным ушиванием влагалища и дренированием подвздошных пространств [6, 12, 25, 38, 45].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

При проведении профилактического осмотра женщин молодого возраста с патологической зоной трансформации рекомендуется выполнять расширенную кольпоскопию с взятием прицельной биопсии. При отсутствии возможности выполнения кольпоскопии при профосмотре следует рекомендовать кольпоскопическое обследование женщин с патологической зоной трансформации в условиях женской консультации независимо от полученных результатов цитологического исследования [1].

Койлоцитоз должен восприниматься лечащим врачом как маркер папилломавирусной инфекции. Больным с койлоцитозом рекомендуется обследование методом ПЦР для определения типа ВПЧ. При отсутствии возможности выполнения вирусологического обследования больным с койлоцитарной патологией шейки матки необходимо проводить противовирусное лечение до и после применения деструктивного метода лечения с целью предупреждения рецидива дисплазии [3, 15, 17].

При выполнении диатермокоагуляции шейки матки у больной диспла-

зией или преинвазивным раком шейки матки с большой площадью поражения с целью уменьшения размеров последнего и создания условий для влагалищной операции рекомендуется проведение местной химиотерапии 0,5% мазью этопозида за 1 месяц до диатермокоагуляции во вторую фазу менструального цикла [46, 48].

При лечении патологии шейки матки у молодых женщин с опущением половых органов рекомендуется выполнение трансвагинальной многокомпонентной операции, включающей ампутацию шейки матки, пластику круглых маточных связок, кольполеватороперинеопластику [7, 44].

При лечении больных раком шейки матки IIВ стадии молодого возраста рекомендуется проведение комбинированного лечения, включающего дистанционную лучевую терапию РОД 2 Гр до СОД 30 Гр, высокодозную контактную лучевую терапию фракцией 13,5 Гр в предоперационном периоде, расширенную радикальную гистерэктомию III типа и послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии РОД 2 Гр до СОД 20 Гр [5, 10, 11, 47].

При выполнении хирургического лечения больных раком шейки матки в объеме расширенной радикальной гистерэктомии III типа рекомендуется отказ от перитонизации, полное ушивание влагалища и дополнительное внебрюшинное дренирование для профилактики развития лимфокист [6, 12, 45].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Монографии

1 Беляковский, В. Н. Дисплазия и рак шейки матки / В. Н. Беляковский. — Гомель: ГГМУ, 2003. — 148 с.

### Статьи в научных изданиях для опубликования диссертационных исследований

2 Вергейчик, Г. И. Новый метод лечения дисплазии шейки матки / Г. И. Вергейчик, В. И. Дуда, В. Н. Беляковский // Мед. панорама. — 2002. — № 7. — С. 23–25.

3 Беляковский, В. Н. Ошибки в лечении дисплазии шейки матки / В. Н. Беляковский // Иммунопат. аллерголог. инфект. — 2003. — № 1. — С. 83–87.

4 Беляковский, В. Н. Лечение ВПЧ ассоциированных кондилом наружных половых органов / В. Н. Беляковский // Иммунопат. аллерголог. инфект. — 2003. — № 1. — С. 88–93.

5 Беляковский, В. Н. Комбинированное лечение рака шейки матки II В стадии / В. Н. Беляковский // Синграальная хирургия. — 2003. — № 3–4. — С. 11–13.

6 Беляковский, В. Н. Профилактика лимфокист при комбинированном лечении больных раком шейки матки / В. Н. Беляковский // Синграальная хирургия. — 2003. — № 3–4. — С. 13–15.

7 Беляковский, В. Н. Реконструктивные операции в онкогинекологии / В. Н. Беляковский // Синграальная хирургия. — 2003. — № 3–4. — С. 24–27.

8 Беляковский, В. Н. Современные технологии скрининга рака шейки матки / В. Н. Беляковский // Мед. новости. — 2003. — № 8. — С. 8–11.

9 Беляковский, В. Н. Роль папилломавирусов в этиологии гинекологической патологии / В. Н. Беляковский // Мед. новости. — 2003. — № 6. — С. 30–32.

10 Беляковский, В. Н. Результаты хирургического лечения больных раком шейки матки IV-II стадии / В. Н. Беляковский // Здоровоохранение. — 2004. — № 2. — С. 27–28.

11 Беляковский, В. Н. Отдаленные результаты лечения больных раком шейки матки IV-IIIА стадии / В. Н. Беляковский // Здоровоохранение. — 2004. — № 6. — С. 40–41.

12 Беляковский, В. Н. Вариант дренирования подвздошных зон при операции Вертгейма / В. Н. Беляковский // Здоровоохранение. — 2004. — № 4. — С. 53–55.

13 Беляковский, В. Н. Лечение больных дисплазией, пре- и микроинвазивным раком шейки матки при опущении половых органов в репродуктивном

возрасте / В. Н. Беляковский // *Здравоохранение*. — 2004. — № 3. — С. 59–61.

14 Беляковский, В. Н. Идентификация вируса папилломы человека у больных с патологией шейки матки / В. Н. Беляковский // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2005. — № 1. — С. 78–82.

15 Беляковский, В. Н. Сочетание субклинических форм генитальной папилломавирусной инфекции у больных дисплазией шейки матки / В. Н. Беляковский // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2005. — № 1. — С. 82–86.

16 Вергейчик, Г. И. Местная химиотерапия койлоцитарной дисплазии шейки матки / Г. И. Вергейчик, В. Н. Беляковский, И. В. Дуда // *Рецепт*. — 2005. — № 6. — С. 63–65.

17 Беляковский, В. Н. Папилломавирусная инфекция и рак шейки матки / В. Н. Беляковский, Е. В. Воропаев // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2006. — № 10. — С. 18–23.

### Статьи

18 Беляковский, В. Н. Результаты скрининга предопухолевого патологического и рака шейки матки у женщин Ветковского района Гомельской области / В. Н. Беляковский // *Репродуктивная функция женщин Беларуси в современных экологических условиях: сб. науч. ст. VI съезда акушеро-гинекологов Беларуси, г. Гомель, 27–29 мая 1997 г.* / Бел. Акад. мед. наук. — Минск, 1997. — С. 54–56.

19 Беляковский, В. Н. Данные скрининга онкозаболеваний у женщин Ветковского района Гомельской области / В. Н. Беляковский // *Экологическая антропология*. — Минск-Люблин-Лодзь, 1997. — С. 134–136.

20 Беляковский, В. Н. Реконструктивные операции при выпадении и опущении женских половых органов / В. Н. Беляковский // *Актуальные проблемы медико-биологической науки: материалы науч. сессии* / БелГИУВ. — Минск, 1997. — С. 20–24.

21 Беляковский, В. Н. Способ лечения дисплазии шейки матки / В. Н. Беляковский // *Достижения медицинской науки Беларуси: рец. науч.-практ. ежегодник*. — Минск: БелЦНМИ, 1997. — Вып. 5. — С. 106.

22 Беляковский, В. Н. Способ оперативного лечения опущения женских половых органов / В. Н. Беляковский // *Достижения медицинской науки Беларуси: рец. науч.-практ. ежегодник*. — Минск: БелЦНМИ, 1999. — Вып. 4. — С. 97.

23 Вергейчик, Г. И. Новый метод лечения дисплазии шейки матки папилломавирусной этиологии с помощью этопозидовой мази / Г. И. Вергейчик, И. В. Дуда, В. Н. Беляковский // *Достижения медицинской науки Беларуси: рец. науч.-практ. ежегодник*. — Минск: БелЦНМИ, 2000. — Вып. 5. — С. 183.

24 Вергейчик, Г. И. Особенности тактики лечения койлоцитарных дисплазий шейки матки / Г. И. Вергейчик, И. В. Дуда, В. Н. Беляковский // *Фундаментальные и клинические аспекты медицины: сб. науч. ст.* / М-во здравоохранения. — Минск, 2000. — С. 10–12.

нения Респ. Беларусь; Гомельск. гос. мед. ин-т. — Мозырь, 2000. — С. 57–60.

25 Беляковский, В. Н. Способ профилактики лимфокист при операции Вертгейма / В. Н. Беляковский // Достижения медицинской науки Беларуси: рец. науч.-практ. ежегодник. — Минск: БелЦНМИ, 2001. — Вып. 6. — С. 153.

26 Беляковский, В. Н. Лечение ВПЧ ассоциированных заболеваний половых органов / В. Н. Беляковский // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. — Вып. 4. — Гомель, 2003. — С. 25–28.

27 Беляковский, В. Н. Ятрогенный фактор развития ВПЧ ассоциированной дисплазии шейки матки // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. — Вып. 4. — Гомель, 2003. — С. 28–31.

### **Материалы конференций**

28 Беляковский, В. Н. Результаты комплексного скрининга онкозаболеваний у женщин Ветковского района Гомельской области / В. Н. Беляковский // Материалы междунар. науч. конгр. «Чернобыль-Вильседе VII». — Гомель: ГоГМИ, 1997. — С. 37–38.

29 Беляковский, В. Н. Профилактика инвазивного рака шейки матки / В. Н. Беляковский // Материалы междунар. науч. конгр. «Чернобыль-Вильседе VII». — Гомель: ГоГМИ, 1997. — С. 38–39.

30 Беляковский, В. Н. Рациональное лечение эктропиона шейки матки / В. Н. Беляковский // Материалы междунар. науч. конгр. «Чернобыль-Вильседе VII». — Гомель: ГоГМИ, 1997. — С. 40–41.

31 Беляковский, В. Н. Диагностика и лечение койлоцитарных дисплазий / В. Н. Беляковский // Материалы науч.-практ. конф. / ГоГМИ. — Гомель, 1998. — С. 11–13.

32 Беляковский, В. Н. Динамика заболеваемости злокачественными опухолями в Гомельской области в период с 1988 по 1998 годы / В. Н. Беляковский // Материалы науч.-практ. конф. / ГоГМИ. — Гомель, 1999. — С. 36–37.

33 Беляковский, В. Н. Непосредственные результаты комбинированного лечения рака шейки матки / В. Н. Беляковский // Актуальные вопросы и новые технологии мед. образования: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию образования Гомельск. мед. ин-та, Гомель, 22–23 ноября 2000 г.: в 2 т. / ГоГМИ. — Мозырь: Белый Ветер, 2000. — Т. 1. — С. 63–65.

34 Вергейчик, Г. И. Сочетание экстрагенитальных и генитальных проявлений папилломавирусной инфекции у женщин / Г. И. Вергейчик, В. Н. Беляковский // Актуальные вопросы и новые технологии мед. образования: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию образования Гомельск. мед. ин-та: в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь; Гомельск. гос. мед. ин-т. — Гомель, 2000. — Т. 1. — С. 61–63.

35 Беляковский, В. Н. Метод комбинированного лечения больных раком шейки матки II стадии / В. Н. Беляковский // Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы 15 лет спустя: материалы междунар. науч.

конф. / ГоГМИ. — Гомель: Белый Ветер, 2001. — С. 30–32.

36 Беляковский, В. Н. Применение предоперационной сочетанной лучевой терапии в комбинированном лечении рака прямой кишки / В. Н. Беляковский, В. М. Бондаренко, И. В. Михайлов // Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы 15 лет спустя: материалы междунар. науч. конф. / ГГМИ. — Гомель: Белый Берег, 2001. — С. 27–29.

37 Вергейчик, Г. И. Лечение фоновых и предраковых состояний шейки матки с учетом койлоцитоза многослойного плоского эпителия / Г. И. Вергейчик, И. В. Дуда, В. Н. Беляковский // Актуальные вопросы репродуктивного здоровья женщины: материалы респ. науч.-практ. конф. акушеров-гинекологов и неонатологов / М-во здравоохранения Респ. Беларусь; Белорус. ассоц. акушеров-гинекологов и неонатологов. — Минск, 2001. — С. 173–176.

38 Беляковский, В. Н. Метод профилактики лимфокист при операции Вертгейма у больных раком шейки матки / В. Н. Беляковский // Транстех-2002: материалы I междунар. науч.-практ. конф. / Гомельск. гос. мед. ин-т. — Гомель, 2002. — С. 173–174.

39 Беляковский, В. Н. Новый метод комбинированного лечения больных раком шейки матки / В. Н. Беляковский // Транстех-2002: материалы I междунар. науч.-практ. конф. / Гомельск. гос. мед. ин-т. — Гомель, 2002. — С. 175–176.

### **Тезисы докладов**

40 Беляковский, В. Н. Комплексная диагностика предраковых состояний и рака шейки матки у жительниц г. Гомеля и Гомельской области / В. Н. Беляковский, Д. В. Введенский, Н. В. Хилькевич // Профилактика и лечение онкологических заболеваний, г. Солигорск, 1994: материалы пленума Белорус. общества акушеров-гинекологов и неонатологов. — Минск, 1994. — С. 29–31.

41 Беляковский, В. Н. Основные факторы риска возникновения предраковых заболеваний шейки матки по результатам обследования в кабинете патологии шейки матки г. Гомеля / В. Н. Беляковский, Д. В. Введенский // Профилактика и лечение онкологических заболеваний, г. Солигорск, 1994: материалы пленума Белорус. общества акушеров-гинекологов и неонатологов. — Минск, 1994. — С. 31–33.

42 Beliakousky, V. N. Complex screening of pvi and carcinoma cervix in women of reproductive age / V. N. Beliakousky // 23 Kongr. Polsk. Towarz. Kolposkopii, Krakow, 5–8 june 2003. — Krakow, 2003. — P. 65.

43 Beliakousky, V. N. Hpv typing results in patients with morfological markers of pvi / V. N. Beliakousky // 23 Kongr. Polsk. Towarz. Kolposkopii, Krakow, 5–8 june 2003. — Krakow, 2003 — P. 75.

### **Патенты**

44 Способ оперативного лечения опущения женских половых орга-

нов: пат. 2660, С 1 А 61 В 17/42 / В. Н. Беляковский; заявитель Гомельск. гос. мед. ин-т. — № 681; заявл. 19.10.93; опубл. 25.09.98 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 1998. — № 3. — С. 11–13.

45 Способ профилактики лимфокист: пат. 3671, С 1 А 61 В 17/ 00 / В. Н. Беляковский; заявитель Гомельск. гос. мед. ин-т. — № а 19980318; заявл. 02.04.98; опубл. 30.12.2000 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2000. — № 4. — С. 107.

46 Способ лечения койлоцитарной дисплазии шейки матки: пат. 6076 Респ. Беларусь, С 2 А 61 К 31/7048, 31/435, А 61 Р 15/00, 35/00 / Г. И. Вергейчик, И. В. Дуда, В. Н. Беляковский; заявитель Минск. гос. мед. ин-т. — № а 19991115; заявл. 14.12.99; опубл. 30.03.04 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2004. — № 1. — С. 105.

47 Способ комбинированного лечения рака шейки матки: пат. 6531 Респ. Беларусь, С 1 А 61 N 5/10 / В.Н. Беляковский; заявитель Гомельск. гос. мед. ин-т. — № а 19990773; заявл. 05.08.99; опубл. 30.09.2004 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2004. — № 3. — С. 112.

### **Инструкции на метод**

48 Вергейчик, Г. И. Применение 0,5% этопозидовой мази в лечении больных койлоцитарной дисплазией шейки матки I–III степени: инструкция на метод / Г. И. Вергейчик, И. В. Дуда, В. Н. Беляковский // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктив.-метод. док. (офиц. изд.): в 7 т. — Вып. 4 / ГУ РНМБ. — Минск, 2004. — Т. 5. — С. 87–90.

## РЭЗІЮМЭ

**Бемякоўскі Васілій Мікалаевіч**

### **Дысплазія і рак шыйкі маткі I–II стадыі ў жанчын маладога і сярэдняга ўзросту**

**Ключавыя словы:** дысплазія, рак шыйкі маткі, папіломавірусная інфекцыя, кальпаскапічны метаад, прафілактычны агляд, кайлацытоз, камбінаваны метаад лячэння.

**Мэта работы:** павялічыць эфектыўнасць ранняй дыягностыкі і лячэння хворых ракам шыйкі маткі I–II стадыі маладога і сярэдняга ўзросту шляхам распрацоўкі варыянта комплекснага прафілактычнага агляду і новых метадаў медыкаментознага, хірургічнага і камбінаванага лячэння.

**Метады даследавання:** кальпаскапічны, цыталагічны, гісталагічны, малекулярна-біялагічны метаад палімеразнай ланцуговай рэакцыі.

**Атрыманыя вынікі:** прымяненне кальпаскапічнага метаду пры правядзенні прафілактычнага агляду ў жанчын маладога ўзросту павялічыла дыягностыку дысплазіі шыйкі маткі ў 1,5 раза, папіломавірусных праяўленняў ў 3,3 раза, эфектыўнасць кальпаскапічнага метаду складала 2,1; кайлацытоз дыягнастыруецца ў жанчын маладога ўзросту пры дысплазіі і прыінвазіўным раку шыйкі маткі ў 2,5 раза часцей, чым у жанчын сярэдняга ўзросту і 3,5 раза часцей, чым у пажылых жанчын; пры развіцці рэцыдыву дысплазіі шыйкі маткі пасля прымянення дэструктыўных метадаў лячэння ў 92,8% жанчын вызначаецца кайлацытоз і ў 100% хворых — вірусы папі-ломы чалавека высокай і сярэдняй канцырагеннай рызыкі; прымяненне камбінаваных метадаў лячэння змяншае развіццё рэцыдываў вірусааса-цыятыўнай дысплазіі ў 6,7 раза і прыінвазіўнага рака шыйкі маткі ў 4,6 раза, развіццё тазавых рыцыдывам на 21% і павялічваюць пяцігадовую выжывальнасць хворых ракам шыйкі маткі IIВ стадыі з 61,0 да 82,0%.

**Навуковая навізна:** упершыню абгрунтавана прымяненне кальпаскапічнага метаду пры прафілактычным аглядзе ў жанчын маладога ўзросту, атрыманы новыя дадзеныя аб папіломавіруснай інфекцыі ў жанчын маладога і сярэдняга ўзросту з рознай паталогіяй шыйкі маткі, абгрунтаваны новыя метады камбінаванага лячэння хворых дысплазіяй і ракам шыйкі маткі.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** вынікі работы могуць быць рэкамендаваны да ўкаранення ў лячэбна-прафілактычных ўстановах рэспублікі.

**Галіна прымянення:** установы аховы здароўя.

## РЕЗЮМЕ

**Беляковский Василий Николаевич**

### **Дисплазия и рак шейки матки I–II стадий у женщин молодого и среднего возраста**

**Ключевые слова:** дисплазия, рак шейки матки, папилломавирусная инфекция, кольпоскопический метод, профилактический осмотр, койлоцитоз, комбинированный метод лечения.

**Цель работы:** повысить эффективность ранней диагностики и лечения больных дисплазией и раком шейки матки I–II стадий у женщин молодого и среднего возраста путем разработки варианта комплексного профилактического осмотра и новых методик лекарственной, хирургической и комбинированной терапии.

**Методы исследования:** кольпоскопический, цитологический, гистологический, молекулярно-биологический метод полимеразной цепной реакции.

**Полученные результаты:** применение кольпоскопического метода при проведении профилактического осмотра у женщин молодого возраста увеличило диагностику дисплазии шейки матки в 1,5 раза, папилломавирусных проявлений 3,3 раза, эффективность кольпоскопического метода составила 2,1; койлоцитоз диагностируется у женщин молодого возраста при дисплазии и преинвазивном раке шейки матки в 2,5 раза чаще, чем у женщин среднего возраста и в 3,5 раза чаще, чем у пожилых женщин; при развитии рецидива дисплазии шейки матки после применения деструктивных методов лечения у 92,8% женщин определяется койлоцитоз и у 100% больных — вирусы папилломы человека высокого и среднего канцерогенного риска; применение комбинированных методов лечения уменьшает развитие рецидивов вирусассоциированной дисплазии в 6,7 раза и преинвазивного рака шейки матки в 4,6 раза, развитие тазовых рецидивов на 21% и увеличивает 5-летнюю выживаемость больных раком шейки матки IIВ стадии с 61,0 до 82,0%.

**Научная новизна:** впервые обосновано применение кольпоскопического метода при профилактическом осмотре у женщин молодого возраста, получены новые данные о папилломавирусной инфекции у женщин молодого и среднего возраста с различной патологией шейки матки, обоснованы новые методы комбинированного лечения больных дисплазией и раком шейки матки.

**Рекомендации по использованию:** результаты работы могут быть внедрены в лечебно-профилактических учреждениях республики.

**Область применения:** практическое здравоохранение.

## SUMMARY

**V. N. Belyakovsky**

### **Dysplasia and cervical carcinoma I–II stages in young and middle-aged women**

**Key words:** dysplasia, invasive cervical carcinoma, papilloma-viral infection, colposcopy method, preventive examination, koilocytosis, combined therapy.

**Aim of the study:** to increase efficiency of earlier diagnostics and treatment of patients with dysplasia and 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> stage carcinoma cervix in young and middle-aged women by means of the development of a variant of complex preventive examination and new methods of drug, surgical and combined therapy.

**Methods of research:** colposcopic, cytological, histological, molecular-biological method of PCR.

Results obtained: application of the colposcopic method during preventive examination of young women has increased the diagnostic of cervical dysplasia in 1.5 times, papilloma-viral infections in 3.33 times, effectiveness of the colposcopic method made 2.1; koilocytosis is diagnosed in young women at dysplasia and preinvasive cervical carcinoma in 2.5 times more than in middle-aged women, and in 3.5 times more than in old women; at development of the recurrence of cervical dysplasia after destructive treatment koilocytosis is detected in 92.8%, and HPV of high and average cancerogenous risk is diagnosed is detected in 100% of the patients. The use of combined methods of treatment reduces the development of the recurrence of virus-associated dysplasia in 6.7 times, pre-invasive cervical carcinoma in 4.6 times, development of pelvic recurrences in 20%, and increases 5-years survival rate of the patients with IIB cervical carcinoma from 61,0 to 82,0%.

**Scientific novelty:** an algorithm of preventive examination with the use of colposcopic methods in young women has been developed for the first time; new data of the papilloma-viral infection in young and middle-aged women with the different cervical pathologies were obtained; new methods of combined treatment of the patients with dysplasia and cervical carcinoma were grounded.

**Recommendations on use:** results of research and methods of treatment may be introduced into practice of women's welfare clinics and regional oncological dispensaries.

**Field of application:** practical health care.

