

УДК 618.146.314.4:614.2(470.34)

АНАЛИЗ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖИТЕЛЬНИЦ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Д.Д. Елисеева, С.В. Засыпкина, Г.А. Микаилова, О.В. Качалина, И.А. Кузнецова, Н.М. Шахова,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Елисеева Дарья Дмитриевна – e-mail: dd-bundina@yandex.ru

В статье представлены результаты анализа 956 результатов гистологических исследований фрагментов шейки матки, полученных после эксцизий, произведенных пациенткам с цервикальной патологией, за период 2008–2011 гг. В 39% случаев выявлено расхождение клинического и морфологического диагнозов. Несмотря на наличие целого арсенала методов цервикальной диагностики, для верификации доброкачественных состояний шейки матки в 92,2% случаев использовалась биопсия. Выявленные недостатки демонстрируют необходимость разработки нового диагностического протокола выявления патологии шейки матки с включением новейших визуализирующих технологий. Коллективом авторов разработан и представлен наиболее оптимальный поэтапный диагностический алгоритм цервикальной патологии с включением оптических и молекулярно-биологических методов исследования.

Ключевые слова: цервикальная патология, рак шейки матки, неинвазивная диагностика, Нижегородская область.

The results of the analysis of 956 histological examination of the cervix with cervical pathology for the period 2008–2011 are demonstrated. In 39% of cases a discrepancy of clinical and morphological diagnosis is shown. Despite the presence of a large variety of methods of cervical diagnosis for verification of benign cervical conditions in 92,2% of cases was used as a screening biopsy. Results demonstrate the need to develop a new diagnostic protocol for detection of cervical pathology with the inclusion of the modern imaging technologies. The new diagnostic algorithm with the inclusion of optical and molecular methods was developed and proposed in this paper.

Key words: cervical pathology, cervical cancer, non-invasive diagnosis..

В современной онкологии рак шейки матки (РШМ) является, пожалуй, единственной локализацией, где сконцентрированы одновременно и успехи (в изучении этиологии и патогенеза, ранней диагностике, лечении и профилактике), и множество сомнений [1]. Ежегодно в мире регистрируется 510 000 новых случаев цервикального рака, более половины женщин (288 000) умирают в течение первого года заболевания [2–5]. В последнее десятилетие сложились крайне неблагоприятные тенденции в

эпидемиологии злокачественного поражения шейки матки: рост заболеваемости РШМ (с 15,1 до 17,3 на 100 тысяч населения в РФ), особенно в группе женщин до 40 лет (на 64,2%), в группе моложе 29 лет прирост составил 150% [6–14]. Это связано с высоким (до 80% всей гинекологической патологии) уровнем доброкачественных процессов шейки матки и ростом числа бактериальных и вирусных инфекций, передающихся половым путем, которым отводится ведущая роль в этиологии РШМ. РШМ раз-

вивается поэтапно, возникновение инвазивных форм может быть предупреждено. Не случайно в 1964 г. Ч. Камерон писал: «...если женщина умирает от рака шейки матки, то кто-то еще, кроме рака, повинен в ее смерти». Автор подчеркивал, что применение современных методов диагностики предраковых заболеваний, частота возникновения которых составляет 10,7–38,8% [15], должно свести на нет смертность от этой патологии.

В тех странах, где есть организованный цитологический скрининг и адекватно лечат выявленные с его помощью предраковые изменения, заболеваемость РШМ существенно снижается [16]. В России с начала 90-х годов прошлого века скрининг РШМ практически бездействует по целому ряду экономических и социальных причин [17]. Что касается методов диагностики патологии шейки матки, то возможности стандартных методов ограничены ложноположительными (от 4 до 33%) и ложноотрицательными результатами (от 5 до 62%) [18, 19, 20]. Так, около 30% случаев инвазивного РШМ являются результатом ошибок цервикального скрининга [21]. Одним из базовых методов стандартной диагностики является кольпоскопия (КС).

Ее проведение показано при выполнении прицельной биопсии и при динамическом наблюдении в ходе консервативного лечения. Но выраженные патологические изменения, выявленные с помощью КС, не всегда соответствуют тяжелым гистологическим изменениям. Часто большие участки поражений слабой степени или плоскоклеточной метаплазии принимают за более тяжелые, а незначительные очаги поражений тяжелой степени пропускаются [22]. Так, 52% цитогистологических расхождений вызваны ошибками при взятии биопсии под контролем КС, а 62,1% пациенток с окончательным диагнозом цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) III степени не имели этого диагноза в прицельном биоптате шейки матки [23, 24]. Бесспорно, золотым стандартом диагностики является гистологическое исследование, но иностранные авторы указывают, что в случае патологии шейки матки чувствительность в 90–100% достигается лишь при наличии не менее трех биоптатов [25].

Таким образом, ранняя диагностика и лечение начальных проявлений ЦИН остаются одной из дискуссионных проблем в акушерско-гинекологической аудитории. Это связано с общей гетерогенностью проявлений патологии шейки матки, в том числе и папилломавирусной инфекции (ПВИ), отсутствием единого алгоритма действий при выявлении начальных признаков патологии эпителия шейки матки и недостатками базового метода диагностики – кольпоскопии [26].

В Нижегородской области статистические показатели по РШМ демонстрируют тревожные тенденции: общая заболеваемость РШМ на 100 тыс. женского населения составила 16,16 (2008 год); 18,43 (2009 год); 20,55 (2010 год); 21 (2011 год), тогда как по РФ в 2011 году этот показатель составил 19,3. Из зарегистрированного за 2008–2011 гг. 1341 случая РШМ на 1–2-ю стадию приходится 707 случаев (52,8%), на 3-ю стадию – 548 случаев (40,9%), на 4-ю стадию – 82 случая (6,3%). Следует отметить, что частота встречаемости РШМ наиболее высока в возрастной группе женщин от 30 до 45 лет [27].

Цель исследования: анализ адекватности инвазивной диагностики патологических состояний шейки матки в Нижегородской области.

Материалы и методы

Нами было проанализировано 956 направлений на гистологическое исследование фрагментов шейки матки, полученных после эксцизий, произведенных пациенткам с цервикальной патологией в Областной клинической больнице им. Н.А. Семашко г. Нижнего Новгорода за период 2008–2011 гг. Данные по анализу сведены и представлены в виде таблиц (таблицы 1 и 2).

Результаты и их обсуждение

При анализе полученных материалов было выявлено, что пациентки репродуктивного возраста составили 31% обследуемых. По данным клинических диагнозов, указанных в направлениях, было сформировано 3 группы: в первую (Т1) вошли все доброкачественные состояния шейки матки, вторую группу (Т2) составили прединвазивные состояния – ЦИН различной степени тяжести, РШМ был отнесен к третьей группе (Т3).

В группу Т1 вошли клинические диагнозы, объединенные термином «эктопия» (эктопия, эктропион, эрозия), другие доброкачественные состояния шейки матки (кисты, гипертрофия, полип, эндометриоз, рубцовая деформация шейки матки) и лейкоплакия составляют 287 (30,1%), 67 (7%) и 28 (2,9%) случаев соответственно. Основным термином, используемым для обозначения вида патологии шейки матки, остается термин «эрозия», который встретился в 201 случае. Принятые в МКБ-Х, клинические диагнозы «эктопия» и «эктропион» были использованы в 57 и 29 случаях соответственно. Несмотря на то, что единственным показанием для гистологического исследования в группе Т1 является лейкоплакия, всем пациенткам была произведена эксцизия. По данным морфологии лишь в 19 случаях (5%) диагностирована ЦИН I–II (из них 2,6% (10 случаев) приходится на лейкоплакию с атипией ЦИН I–II); в 9 случаях (2,3%) – ЦИН III (лейкоплакия с атипией ЦИН III – 1,3%, или 5 случаев) и в 2 случаях (0,5%) – РШМ (таблица 1). Из этого следует, что выявление злокачественной патологии среди столь высокого процента эксцизий составило лишь 2,9%.

Таким образом, только в отношении 30 из 382 пациенток группы Т1 (7,8%) была выбрана рациональная тактика. Процент необоснованных эксцизий при клинической картине доброкачественных состояний шейки матки – 92,2%.

Группу Т2 составили 449 клинических случаев (47%) ЦИН различной степени тяжести, из них ЦИН I–II – 302 случая (67,2%), ЦИН III – 147 (32,8%). Клиническое и морфологическое совпадения диагнозов составили при подозрении на ЦИН I–II 35% (108 случаев), ЦИН III – 63,2% (93 случая). Клиническая ошибка при подозрении на ЦИН I–II составила 65%, в случае ЦИН III – 36,8%.

Группа Т3 представлена 125 клиническими случаями подозрения на инвазивный РШМ (13%). Морфологическое соответствие получено в 73 случаях (58,4%). Таким образом, в данной группе 41,6% эксцизий оказались неоправданными.

Всего клинически было поставлено 382 (40%) диагноза доброкачественных состояний, 449 (47%) ЦИН и 125 (13%) РШМ. По данным морфологического исследования структура заболеваний представлена следующим образом: доброкачественные состояния – 652 (68,2%), ЦИН – 229 (24%), РШМ – 75 случаев (7,8%) (таблица 2).

ТАБЛИЦА 1.

Сводные данные по клиническим случаям (n=956)

Патология шейки матки по группам	Клинический диагноз в группе		Морфологически подтвержденный диагноз в группе		Клиническая ошибка в группе	
	абс. число	отн. число%	абс. число	отн. число%	абс. число	отн. число%
Эктопия	287	30,1	247	86	40	14
Лейкоплакия: с атипией без атипии	28	2,9	15 9	53,5 32,1	4	14,3
Др. доброкачественные состояния	67	7	38	56,7	29	43,3
ЦИН:						
ЦИН I-II	302	31,6	108	35	194	65
ЦИН III	147	15,4	93	63,2	54	36,8
РШМ	125	13	73	58,4	52	41,6
Итого:	956	100	583	61	373	39

ТАБЛИЦА 2.

Структура цервикальной патологии по данным клинического и морфологического исследований

Патология шейки матки по группам	Клинический диагноз		Морфологический диагноз	
	абс. число	отн. число, %	абс. число	отн. число, %
Доброкачественные заболевания	382	40	652	68,2
ЦИН I-III	449	47	229	24
РШМ	125	13	75	7,8
Итого:	956	100	956	100

Выводы

На основании проведенного анализа выявлено, что практикующие врачи при постановке клинических диагнозов используют устаревшую терминологию и не придерживаются МКБ-Х. Не уделяется должного внимания заполнению бланков направления на гистологическое исследование. Так, в 19% случаев отсутствуют необходимые морфологам данные, такие как место забора биоптата, данные предшествующих цитологических и/или гистологических исследований, обследование на ВПЧ.

Грубой ошибкой является отсутствие соскоба из цервикального канала при подозрении на злокачественные заболевания шейки матки. Несмотря на наличие целого арсенала методов цервикальной диагностики, для верификации доброкачественной патологии шейки матки в 92,2% случаев используется биопсия. В 68,2% случаев у пациенток с цервикальной патологией в Нижегородской области проведение биопсии является необоснованным, что особенно критично в группе женщин репродуктивного возраста. Кроме того, отмечается высокий процент расхождения клинического и морфологического диагнозов при подозрении на ЦИН и РШМ, что составило при раке шейки матки 41,6%, при ЦИН III – 36,8%, при ЦИН I-II – 65%.

Таким образом, проведенный анализ убедительно показал, что в реальной клинической практике врачу необходимы дополнительные методы диагностики для более объективной неинвазивной верификации состояния шейки матки. Вынужденная диагностическая агрессия не повышает компетентности и не способствует более эффективной диагностике ЦИН и РШМ.

Обсуждение

Коллектив авторов предлагает усовершенствованный диагностический алгоритм ведения пациенток с цервикальной патологией, состоящий из 8 этапов:

- кольпоскопия с комплементарным использованием оптической когерентной томографии с целью исключения инвазивной цервикальной патологии, оценки интенсивности воспалительного процесса и морфофункциональных особенностей исследуемой ткани;

- оценка биоты нижнего отдела генитального тракта («Фемофлор» и качественный ПЦР-анализ на абсолютные патогены) с назначением при необходимости этиотропного лечения и восстановлением лактофлоры;

- ВПЧ-тестирование, типирование, определение вирусной нагрузки – ПЦР в реальном времени;

- повторная ОКТ-кольпоскопия при условии адекватной кольпоскопической картины позволяет осуществлять динамический контроль за изменениями в эпителии и строме после проведенного этиотропного лечения в сравнении с данными ОКТ-кольпоскопии на 1-ом этапе; оценить состояние эпителия и субэпителиальных структур по всей поверхности эктоцервикса; определить границы поражения (для планирования светового пятна при фотодинамической терапии (ФДТ) или линии резекции); определить локусы максимальных аномальных изменений для оптимизации забора материала на цитологическое исследование; произвести точечное прицельное исследование аномальных кольпоскопических признаков с решением вопроса о необходимости и месте биопсии;

- жидкостная цитология разработана с целью преодолеть 5 основных недостатков традиционного цитологического исследования: неспособность исследовать весь взятый материал; недостаточная фиксация материала; неравномерное распределение патологически измененных клеток в препарате; присутствие примесей, мешающих исследованию; технически обусловленная вариабельность качества мазков;

- иммуноцитохимическое определение онкомаркера p16ink4a;

- определение онкобелка E7 ВПЧ 16 и 18 типов как маркеров интегративной вирогенности;

- заключительный диагностический этап – биопсия шейки матки с последующим выскабливанием цервикального канала по показаниям, так как гистологический метод является инвазивным, травматичным и может нарушить репродуктивные планы пациентки.

Следует отметить, что в зависимости от клинической ситуации этапность данного диагностического алгоритма может быть изменена и/или сокращена.

В качестве лечебного метода в случае легкой и умеренной дисплазии, а также перед проведением повторных эксцизионных процедур и в качестве предгравидарной подготовки авторы рекомендуют ФДТ. В основе данного вида лечения лежит фотохимическая реакция введенного в организм фотосенсибилизатора и лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона в аэробных условиях, в результате которой выделяется активный синглетный кислород, разрушающий пораженные клетки. Таким образом, ФДТ позволяет выполнить локальную деструкцию патологических очагов эпителия.

Итак, недостаточная эффективность традиционного диагностического алгоритма для своевременного выявления неопластических состояний слизистой оболочки шейки матки приводит к широкому использованию инвазивных

хирургических методов диагностики. Развитие новых визуализирующих и молекулярно-биологических технологий дает обоснованную надежду на повышение качества неинвазивной диагностики заболеваний шейки матки. По нашему мнению, разработанная схема позволит применить индивидуальный подход к ведению и лечению молодых пациенток с цервикальной патологией, обеспечив тем самым эффективную профилактику инвазивных злокачественных новообразований шейки матки при сохранении репродуктивной функции.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы «У.М.Н.И.К.» и Министерства образования и науки РФ (проект 8147).

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова В.Л., Антонова И.Б. Принципы лечения пре- и микроинвазивного рака шейки матки. Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 3. С. 173-177.
2. Кузнецова И.А. Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук «Клиническое значение оптической когерентной томографии в комплексном обследовании и ведении пациенток с заболеваниями шейки матки» // <http://vak2.ed.gov.ru/catalogue/details/123527>, 2013, 38 с.
3. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: Геотар-медиа, 2011. С. 240-242.
4. Bronzino J.D. The Biomedical Engineering Handbook. CRC Press, IEEE Press. 2000. Vol. 1. P. 306-308.
5. Маршета Ж., Декамп Ф. Кольпоскопия. Метод и диагностика / пер. с франц.; под ред. В.Н. Прилепской. М.: «МЕДпресс-информ», 2009. С. 198-200.
6. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С.56.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М. 2012. С. 254-260.
8. Мерабишвили В.М., Лолианци Э.И., Субботина О.Ю. Рак шейки матки: заболеваемость, смертность (популяционные исследования). Вопросы онкологии. 2012. Т. 58. № 1. С. 41-44.
9. Шакирова Э.Ж. и др. Местнораспространенный рак шейки матки: проблема диагностики и лечения. Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88. № 6. С. 627-630.
10. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени. Акушерство и гинекология. 2009. № 2. С. 48-52.
11. Роговская С.И., Бадалова Л.А. Обзор клинической и экономической эффективности методов диагностики цервикальных неоплазий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. № 4. С. 39-43.
12. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: СОТИС, 2000. С. 303-333.
13. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. Гинекология. 2001. № 3. С. 77-81.
14. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии / пер. с немец. М.: «Гэотар — Мед», 2002. С. 287-290.
15. Оламова А.О., Роговская С.И., Коган Е.А., Ежова Л.С., Назарова Н.М. и др. Оценка эффективности множественной биопсии шейки матки // IV междисц. научно-практ. конф. «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия». М. 2011. С. 60.
16. Алгар Б.С., Броцман Г.Л., Шпицер М. Клиническая кольпоскопия. М.: Практическая медицина, 2012. С. 254-265.
17. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки. Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 3. С. 200-210.
18. Ашрафян Л.А., Те С.А., Огрызкова В.Л. Трехмерная эхография при раке шейки матки. Медицинская визуализация. 2003. № 2. С. 68-73.
19. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-медиа, 2001. С. 112-118.
20. Pitris C. et al. High-resolution imaging of gynecologic neoplasms using optical coherence tomography. Obstetrics and Gynecology. 1999. V. 93. № 1. P. 135-139.
21. Singer A. et al. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear in cervical screening. A multicenter trial. Int. J. Gynaecol Cancer. 2003. Vol. 13. P. 804-811.
22. Ашрафян Л.А., Те С.А., Огрызкова В.Л. Трехмерная эхография при раке шейки матки. Медицинская визуализация. 2003. № 2. С. 68-73.
23. Торчинов А.М. Некоторые биофизические аспекты контактной ИК-лазерной терапии шейки матки. Лазерная медицина. 2008. Т. 12. № 3. С. 15-17.
24. Escobar P.F., Rojas-España L. Optical diagnosis of cervical dysplasia. Int. J. Gynecol. Obstet. 2005. Vol. 89. № 1. P. 63-64.
25. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы». Сборник тезисов. Москва. 2011. С. 291-292.
26. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Л., Осадчев В.Б. Папилломавирусная инфекция в акушерстве и гинекологии. Учебно-методическое пособие. М. 2009. С. 1-4.
27. Регистр онкологических заболеваний. 2008-2011 гг.