

УДК 618.146-002+618-022.6-006.52-08

ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПРИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОМ ЦЕРВИЦИТЕ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

О.В. Качалина,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Качалина Ольга Владимировна – e-mail: yander24@bk.ru

В работе обоснована актуальность проблемы ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в репродуктивном возрасте. В процессе наблюдения 153 пациенток предложены подходы к совершенствованию методов вторичной профилактики рака шейки матки (РШМ) путем оптимизации неинвазивной диагностики ВПЧ-ассоциированных цервицитов как ранних предраковых показателей. Учитывая рост заболеваемости РШМ в репродуктивном возрасте, рассмотрены варианты тактики ведения пациенток с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) на основе комплементарного использования традиционных методов и новых оптических технологий – оптической когерентной томографии (ОКТ) на диагностическом этапе и фотодинамической терапии (ФДТ) в качестве лечебного метода. В работе обоснована целесообразность применения новой модификации ОКТ (скорость получения изображений 8–10 кадров в секунду), которая позволяет определить размер основного и резервуарного очагов инфекции, что максимально исключает случайные биопсии и позволяет в динамике оценивать поверхность эктоцервикса после лечения. Автор полагает, что использование предлагаемой тактики при ВПЧ-цервицитах позволит оптимизировать диагностический процесс, исключив необоснованные травматизации шейки матки, а также обосновать щадящее лечебное воздействие у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, ВПЧ-цервицит, профилактика, неинвазивная диагностика.

The work proved the urgency of the problem of HPV-associated cervical diseases in the reproductive age. In the process of observation 153 patients are offered approaches to the improvement of the methods of secondary prevention of cervical cancer through the optimization of non-invasive diagnosis of HPV-associated cervical infection as early precancerous indicators. Given the growth in the incidence of cervical cancer in the reproductive age, examined the options for management of patients with human papillomavirus infection (HPV) on the basis of the complementary use of traditional methods and new optical technologies – optical coherence tomography (OCT) on the diagnostic stage and photodynamic therapy (PDT) as a method of treatment. In the work of the expediency of a new modification of the OCT (speed of obtaining images of 8–10 fps), which allows you to define the size of the core and reservoir foci of infection, what is maximum excludes random biopsy and allows to assess the dynamics of the surface lining of the ectocervix after treatment. The authors believe that the use of the proposed tactics with HPV-cervical infection will allow to optimize the diagnostic process, eliminating unjustified trauma to the cervix of the uterus, as well as justify the gentle therapeutic effects in women of reproductive age.

Key words: papillomavirus infection, HPV-cervical infection, prevention, non-invasive diagnosis.

Введение

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются одной из самых распространенных причин обращения женщин к гинекологу. Среди вирусных ИППП наибольшего внимания заслуживает возрастающая заболеваемость папилломавирусной инфекцией (ПВИ), инфицированность сексуально активного населения планеты которой составляет 20–60% [1]. У 94,9% женщин, страдающих ИППП, выявляется ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) [2]. Частота инфицирования ВПЧ в возрастной группе 16–29 лет составляет 45–81%, однако эти цифры не регистрируют субклинические и латентные формы инфекции [3]. У 5–15% пациенток ВПЧ вызывает хроническое воспаление шейки матки (ВПЧ-ассоциированный цервицит), реже вульвы и влагалища, а у 15–20% - рак шейки матки (РШМ). За последние 20 лет количество больных РШМ in situ и инвазивным раком в позднем подростковом возрасте и в начале третьей декады жизни диагностируется чаще: так, в группе женщин до 30 лет рост заболеваемости РШМ за период с 1993 по 2002 год составил 150% [4].

Тем не менее, некоторые исследователи утверждают, что ДНК ВПЧ убиквитарная и распространена повсеместно и вероятность ее обнаружения в женских половых органах достаточно высока [5]. По их мнению, даже ВПЧ высокого канцерогенного риска обычно вызывают умеренные транзиторные цитологические изменения и редко ведут к ЦИН высокой степени или инвазивному раку [6, 7].

Подобные научные противоречия привели к отсутствию единого подхода к диагностике и лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в нашей стране. Практикующие врачи определяют тактику ведения таких пациенток, основываясь на личных предпочтениях, выбирая между длительным консервативным лечением и хирургической агрессией, что ведет к развитию онкологической ятрогении либо к неоправданному радикализму [8,9].

К примеру, статистический анализ результатов гистологического исследования фрагментов шейки матки, полученных после эксцизий, показал необоснованность данной тактики в 80% случаев среди врачей районных больниц Нижегородской области и 18,5% – среди врачей областной клинической больницы Нижнего Новгорода.

Актуальность данной проблемы диктует необходимость внедрения в практику новых диагностических технологий и щадящих методов лечения у пациенток репродуктивного возраста.

Цель исследования: повысить эффективность неинвазивных методов диагностики ВПЧ-ассоциированных цервицитов и обосновать дифференцированную тактику лечения данной патологии у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Обследованы 153 пациентки в возрасте от 17 до 46 лет с ВПЧ-ассоциированными цервицитами. Пациентки, у которых в процессе обследования были диагностированы интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести (HSIL) в соответствии с классификацией Бетесда, из дальнейшего исследования были исключены.

Все пациентки, вошедшие в исследование, по результатам обследования на ВПЧ с типированием и определением вирусной нагрузки были разделены на 3 группы: ВПЧ высокого канцерогенного риска были выявлены в 53% случаев, ВПЧ низкого канцерогенного риска – в 16%, ДНК ВПЧ не было обнаружено у 31% пациенток.

Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, включающее несколько этапов диагностики: оптическая когерентная томография с кольпоскопией (ОКТ-кольпоскопия), оценка биоты нижнего отдела гениталий с назначением при необходимости этиотропного лечения и восстановлением лактофлоры, повторная ОКТ-кольпоскопия, жидкостная цитология, иммуноцитохимическое определение онкомаркера p16ink4a, определение онкобелка E7 ВПЧ 16 и 18 типов, биопсия шейки матки, выскабливание цервикального канала по показаниям. ОКТ-кольпоскопия включает в себя расширенную кольпоскопию с применением традиционных тестов и использованием терминологии, принятой в г. Рио де Жанейро в 2011 г., и параллельное ОКТ-сканирование с помощью «скоростной» модификации прибора ОКТ-1300У (ИПФ РАН, ООО «Биотехмед», Н. Новгород). Для получения изображения зонд приставляли к кольпоскопически визуализируемой зоне интереса и фиксировали легким прижатием на 5–7 секунд. Сбор и отражение данных на мониторе компьютера осуществляли в режиме реального времени с использованием программы, входящей в комплект ОКТ-установки.

Оценка биоты нижнего отдела гениталий осуществлялась с помощью качественного ПЦР-анализа на абсолютные патогены и исследования биоценоза урогенитального тракта методом «Фемофлор».

Для цитологического исследования материал забирали из цервикального канала, переходной зоны и экзоцервикса с помощью одноразовой цервикальной щеточки cyto-brush, а при III типе зоны трансформации, с помощью щеточки cervix-brush. Оценку результатов цитологического исследования производили согласно классификационной системе Папаниколау в соотношении с классификациями Бетесда и ЦИН. Иммуноцитохимическое определение онкомаркеров p16ink4a и E7 ВПЧ 16 и 18 типов, гистологическое исследование проводили по общепринятой методике. Забор материала для морфологической оценки осуществлялся с помощью биопсийной петли для радиоволновой хирургии.

В качестве одного варианта лечения применялась фотодинамическая терапия (ФДТ), в основе которой лежит фотохимическая реакция введенного в организм фотосенсибилизатора, в нашем исследовании Фотодитазина, и лазерного излучения определенной длины волны в аэробных условиях. В результате этой реакции выделяются активные формы кислорода, разрушающие пораженные клетки. ФДТ позволяет не только выполнить локальную деструкцию патологических очагов эпителия, где произошла клиническая манифестация ПВИ, но и воздействовать на резервуар ВПЧ в латентном состоянии или недиагностированной субклинической форме, который остается в окружающих тканях и может являться основой для дальнейшего развития онкопатологии.

Результаты и их обсуждение

Возраст обследованных пациенток составил от 17 до 46 лет (средний возраст составил 29 лет). Большинство женщин находились в возрастной группе до 30 лет (69%), что подтверждает многочисленные данные международных и отечественных исследований о том, что у женщин молодого возраста ВПЧ-ассоциированная патология встречается чаще, однако и в зрелом возрасте является актуальной проблемой.

При первом визите всем пациенткам проводилась ОКТ-кольпоскопия. Согласно общим положениям по кольпоскопической классификации Рио де Жанейро, неадекватная картина отмечалась в 87% случаев из-за проявлений воспаления, контактных кровотечений, рубцовых деформаций, III типа зоны трансформации. При ОКТ-зондировании влажной порции шейки матки у 66% пациенток были получены изображения в соответствующей желто-коричневой палитре, где оттенки желтого соответствуют большей, а оттенки коричневого – меньшей оптической плотности. Данные изображения были отнесены к доброкачественным из-за наличия субэпителиальных включений, нормальной скорости угасания сигнала и четкой двуслойности изображения, где верхний слой имеет меньшую оптическую плотность, чем нижний [10]. Кроме доброкачественности, изображения отражали интенсивность воспалительного процесса эктоцервикса: явное усиление, ветвистость сосудистого рисунка, отек стромы, оцениваемый с помощью низкой скорости угасания оптического сигнала.

В остальных 23% случаев были получены сомнительные изображения, характеризующиеся двуслойностью с одинаковой оптической плотностью слоев, либо наличием оптически более плотного верхнего слоя, либо с локусами злокачественного (быстроугасаемого) сигнала.

У 75% пациенток наблюдалась сопутствующая патология шейки матки, из них у 70% женщин ПВИ протекала на фоне эктопии либо эктропиона, рубцовая деформация цервикса отмечалась в 13% случаев, эндометриоз шейки матки – в 8%, полипы цервикального канала – у 3,5% обследованных пациенток.

Генитальные кондиломы, как клиническая форма течения ПВИ, были выявлены у 9,5% пациенток, в 3,5% случаев были диагностированы кондиломы шейки матки, в 5% – вульвы и влажные. Частота встречаемости данной патологии при беременности составила 62,5% случаев.

Лечение генитальных кондилом являлось обязательным этапом ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервицитами. Выбор метода определялся в зависимости от вида образований, их размера, обширности поражения, необходимости гистологического исследования; осуществлялась криодеструкция либо эксцизия и деструкция с помощью аппарата радиоволновой хирургии «Сургитрон».

На втором этапе диагностического исследования выявлялась этиология воспалительного процесса.

По нашим данным, ПВИ чаще всего сочетается с уреоплазмозом (в 35% случаев) и кандидозом (в 10% случаев), в 7,5% случаев у пациенток с ПВИ был обнаружен микоплазмоз, в 5% – гонорея и цитомегаловирус, в 2,5% – трихомониаз и хламидиоз. В 30% случаев ВПЧ-инфекция

протекала на фоне дисбаланса за счет снижения количества лактобактерий, а в 32,5% случаев – на фоне анаэробного дисбиоза.

Все пациентки получали соответствующую этиотропную терапию с последующим восстановлением лактофлоры влагалища и контролем эффективности лечения через 3–4 недели после его окончания.

После проведенного восстановления биоценоза нижнего отдела гениталий, а соответственно после купирования признаков воспаления, на третьем диагностическом этапе проводилась повторная ОКТ-кольпоскопия.

Слабовыраженные поражения эпителия шейки матки, то есть тонкий ацетобелый эпителий, с неровными нечеткими краями, нежная пунктация и нежная мозаика (I степень по классификации Рио де Жанейро), были зарегистрированы в 84,5% случаев.

Кольпоскопические поражения II степени встречались в 8%, из них 4,7% пришлось на грубую мозаику и грубую пунктацию, а 3,3% случаев – на симптом «поражения в поражении». Кольпоскопических данных, подозрительных на инвазию, выявлено не было.

На 3-м диагностическом этапе ОКТ-кольпоскопия имела прицельный характер: щуп ставился на зону максимальных кольпоскопических изменений для оценки ее оптической плотности и поиска злокачественных ОКТ-локусов.

Следующим этапом оптической диагностики являлось сопоставление кольпоскопических и ОКТ-границ, «поиск кольпоскопически замаскированных изменений» эпителия и субэпителиальных структур, которые могут быть расценены, как резервуар инфекции.

Следующим важнейшим диагностическим шагом являлось контролируемое ОКТ-кольпоскопией прицельное цитологическое исследование, производимое методом жидкостной цитологии.

По результатам нашего исследования у 87% пациенток цитологический мазок был отнесен к LSIL по классификации Бетесда, из них 59,7% – мазки типа ASCUS, то есть II класс мазка по Папаниколау, что соответствует признакам ПВИ по системе ЦИН, а 27,3% мазков были отнесены к III классу по Папаниколау или к ЦИН I. У 13% женщин была выявлена нормальная цитологическая картина.

Четвертый диагностический этап – иммуноцитохимическое определение онкобелков p16ink4a и E7 ВПЧ 16 и 18 типов. Повышенные уровень экспрессии маркера p16ink4a, характерный для дисплазии многослойного плоского эпителия, был отмечен у 14,28% обследованных женщин. У 87,5% p16ink4a-позитивных пациенток цитологически была выявлена ЦИН I, негативная реакция у оставшихся 12,5% пациенток может свидетельствовать как о ложнопозитивных данных жидкостной цитологии и ложно негативных данных определения онкомеркера p16ink4a, так и о реактивном характере дисплазии. E7-положительные пациентки составляют по нашим данным 78,33% среди женщин, страдающих ВПЧ-ассоциированными цервицитами. У 30,77% пациенток с цитологически подтвержденной ЦИН I онкобелок E7 16 и 18 типов ВПЧ был отрицательным, что может свидетельствовать о том, что ВПЧ находился в клетке в эпизодической форме либо ЦИН I развивалась на фоне других высокоонкогенных типов ВПЧ.

Гистологическое исследование должно являться заключительным диагностическим этапом, так как этот метод является инвазивным, травматичным и может нарушить репродуктивные планы пациентки [11]. Показаниями к проведению биопсии пациенткам с ВПЧ-ассоциированными цервицитами, по нашему мнению, являются: наличие злокачественных ОКТ-локусов при отсутствии данных за HSIL по данным жидкостной цитологии, LSIL без положительной динамики при проведении патогенетической терапии и динамическом наблюдении 18–24 месяца, планирование сеанса ФДТ, возраст пациентки более 35 лет, невозможность дальнейшего наблюдения, при III типе зоны трансформации обязательным является выскабливание цервикального канала. Биопсия должна быть ОКТ-кольпоскопически ориентированной и максимально щадящей, поэтому в нашем исследовании мы применяли методы радиоволновой хирургии, что позволяло контролировать размер иссекаемого участка, глубину биопсии, получать образцы с минимальными коагуляционными повреждениями.

При выборе тактики дальнейшего ведения пациентки были разделены на три группы, в зависимости от конкретной клинической ситуации и согласно совокупности полученных результатов на этапах диагностики.

У 40% пациенток, у которых имело место сочетание доброкачественного типа ОКТ, I степени кольпоскопических изменений, LSIL, p16ink4a-негативной реакции, была определена тактика активного динамического наблюдения после курса противовирусной и иммуномодулирующей терапии при E7-отрицательной реакции или нескольких курсов при E7-положительной реакции, в том числе и в группе планирующих беременность женщин.

18% пациенток при наличии злокачественных ОКТ-локусов, I–II степени кольпоскопических изменений, LSIL, p16ink4a-негативной или позитивной реакции было выполнено прицельное гистологическое исследование, ФДТ, далее тактика соответствовала 1-й группе.

В 42% случаев при персистирующей субклинической ПВИ более 18–24 месяцев тактика ведения соответствовала 2-й группе.

Всем небеременным больным с ВПЧ-ассоциированным цервицитом проводились противовирусное и иммуномодулирующее лечение и вакцинация квадтивалентной вакциной с целью профилактики повторного инфицирования.

Выводы

ОКТ-кольпоскопия на первом диагностическом этапе позволяет в режиме реального времени исключить инвазивную патологию шейки матки, оценить интенсивность воспалительного процесса и морфофункциональные особенности поверхностных и подповерхностных слоев исследуемой ткани. Таким образом, ОКТ повышает информативность кольпоскопии.

На втором этапе ОКТ-кольпоскопия при наличии адекватной кольпоскопической картины позволяет осуществлять динамический контроль после лечения по всей поверхности эктоцервикса, определять истинные размеры изменений и обнаружить резервные очаги ВПЧ, что важно при планировании светового пятна при ФДТ, оценить локусы максимальных изменений для прицельного забора материала для цитологического или гистологического исследования, а также проводить ОКТ-контроль после ФДТ.

ФДТ показана в случае персистенции в субклинической ПВИ более 18–24 месяцев или при обнаружении резервных очагов с помощью ОКТ-кольпоскопии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.И. и др. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек-подростков в Московской области. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 5. С. 46–49.
2. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. 2-издание, исправленное и дополненное. М.: Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий: клиника, диагностика, лечение: Диссертация доктора медицинских наук. 2003.
4. Дасаи Ф.Дж., Крисман У.Т. Клиническая онкогинекология в 3 томах. Том 1. Переводчик Е. Новикова. Издательство «Рид Элсивер» (совместно с издательством «Практическая Медицина»). 2011.
5. Mosicki A.B., Ma Y. et al. The role of sexual behavior and HPV persistence in predicting repeated infections with new HPV types. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Aug. Vol. 19 (8). P. 2055–2065.
6. Schiffman M., Castle P.E. The promise of global cervical-cancer prevention // N Engl J Med. 2005. Vol. 353. P. 2101–2104.
7. Kanodia S., Fahey L.M., Kast W.M. Mechanisms used by human papillomavirus to escape the host immune response. Curr Cancer Drug Targets. 2007. Vol. 7. P. 79–89.
8. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
9. Дамиров М.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии. М.: Издательство БИНОМ, 2011.
10. Кузнецова И.А. Диагностические возможности оптической когерентной томографии в оценке состояния шейки матки: Диссертация кандидата медицинских наук. Н.Новгород. 2003. 157 с.
11. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. М. 2007. С. 288.