

На правах рукописи

ВАХАБОВА Гюлар Асиф кызы

**СОСТОЯНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ
ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ**

14.01.01 — Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Качалина Татьяна Симоновна

Официальные оппоненты:

ведущий научный сотрудник отделения
гинекологической эндокринологии государственного
бюджетного учреждения здравоохранения Московской
области «Московский областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»,
доктор медицинских наук,
профессор РАН

Зароченцева Нина Викторовна

профессор кафедры акушерства, гинекологии и
перинатологии ФПК и ППС федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Кубанский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

Мингалева Наталия Вячеславовна

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.Е. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (www.niimid.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
доцент

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

Согласно статистике, папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из самых распространенных ИППП в мире: по различным данным ею поражено от 440 до 630 млн. человек (В.Н. Прилепская, 2016; С.И. Роговская, 2018). Роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в генезе рака шейки матки (РШМ), его значительная контагиозность и распространенность, а также возможность профилактики, ранней диагностики и лечения вызванных им заболеваний в настоящее время не вызывают сомнений (С.И. Роговская, 2018).

ВПЧ ответственен практически за все случаи развития рака шейки матки, который является одной из основных причин смерти больных злокачественными опухолями женщин в возрасте от 15 до 40 лет (В.И. Краснопольский, 2017).

Общепризнана тенденция «омоложения» преинвазивной и инвазивной цервикальной патологии (С.А. Леваков, 2014; Л.И. Короленкова, 2015; Э.Р. Довлетханова, 2015; Т.Н. Бибнева, 2018), в связи с чем злокачественные заболевания шейки матки чаще других опухолей диагностируют у беременных (С.А. Леваков, 2014; Л.И. Короленкова, 2015; В.Н. Прилепская, 2016).

Кроме того, по мнению некоторых авторов, беременность может являться фактором риска развития ПВИ или приводить к увеличению репликации и персистенции вируса папилломы человека (Е.В. Бахидзе, 2004). Возможно, это связано с тем, что эстрогены и прогестерон увеличивают экспрессию ВПЧ в цервикальном канале, а также способствуют клеточной пролиферации и канцерогенезу, являясь кофакторами вирусного канцерогенеза.

В группе женщин репродуктивного возраста инвазивные лечебно-диагностические процедуры необходимо свести к минимуму, так как их наличие в анамнезе осложняет течение беременности и ставит под сомнение вопрос о сохранении у них полноценной репродуктивной функции (Л.И. Короленкова, 2015; Т.Н. Бибнева, 2018; Н.В. Зароченцева, Ушакова С.В., 2018).

Репродуктивное здоровье населения является значимой медико-социальной проблемой, непосредственно влияющей на национальную безопасность, поскольку детородная функция – важнейший интегральный показатель здоровья женщины, определяющий качество ее жизни, потомства и общества в целом (В.Н. Серов, 2014).

Внедрение дополнительных диагностических методик, позволяющих повысить эффективность выявления потенциально обратимых эпителиальных изменений, прогнозировать и мониторировать течение вирусного процесса позволит снизить процент ятрогенной онкологической патологии и расширить показания к наблюдательной тактике (И.Б. Манухин, 2017). Наиболее изученными и перспективными являются оптические

(Фириченко С.В., Манухин И.Б., Минкина Г.Н. и др., 2012; Д.Д. Елисеева, 2016) и молекулярно-биологические (Л.И. Мальцева, 2012, С.И. Роговская, 2017) технологии.

Степень разработанности темы

В современной литературе имеются лишь единичные сведения о состоянии шейки матки во время беременности после различных методов лечения вирус-ассоциированной цервикальной патологии, а также противоречивы данные о возможности ее рецидивов на фоне гестационного процесса.

Одни авторы считают, что хирургическое лечение не приводит к серьезным осложнениям (V.A. Moyer, 2012), другие отмечают неблагоприятное влияние манипуляций на их течение (Т.Н. Бебнева, 2018).

Инвазивная диагностика должна быть сведена к минимуму в группе женщин репродуктивного возраста, так как по данным Подистова Ю.И. (2005) и Ивановой М.Н. (2011) более, чем у половины женщин с любыми инвазивными вмешательствами на шейке матки в анамнезе, осложняется течение беременности и родов.

Возможность сохранения фертильности является основным вопросом у пациенток репродуктивного возраста с плоскоклеточными изменениями высокой степени и микроинвазивной карциномой, когда при отсутствии рецидива беременность допускается через 2-3 года после лечения (А.Ф. Урманчеева, 2009).

В доступной литературе имеются единичные данные об изменениях шейки матки во время беременности после лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии (Е.А. Ульрих, 2014; Т.Н. Бебнева, 2018; Н.В. Зароченцева, С.В. Ушакова, 2018). В данных работах представлены схемы комплексного кольпоскопического и цитологического обследования и наблюдения беременных женщин с изменениями на шейке матки.

Проведение настоящего исследования было продиктовано безусловной значимостью проблемы ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии, необходимостью выбора оптимальных способов выявления заболеваний шейки матки у беременных, и неоднозначностью мнений относительно мониторинга шейки матки во время беременности у женщин, пролеченных ранее по поводу вирус-индуцированных цервикальных состояний.

Цель научного исследования - повысить эффективность диагностики ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки у беременных после различных методов лечения цервикальной интраэпителиальной патологии путем включения в комплексное обследование ОКТ-кольпоскопии.

Задачи научного исследования

1. Провести сравнительную оценку цервикального эпителия у беременных после различных методов лечения доброкачественных вирусных поражений шейки матки.

2. Изучить состояние эпителия шейки матки у беременных, перенесших физиохирургическое лечение по поводу тяжелых интраэпителиальных неоплазий.
3. Выявить эффективность ОКТ-кольпоскопии в оценке цервикального эпителия во время беременности.
4. Проанализировать течение гестационного процесса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки в зависимости от тяжести интраэпителиальных поражений и методов лечения.

Научная новизна исследования

Установлено, что состояние цервикального эпителия у беременных после консервативного и деструктивного лечения доброкачественных вирусных поражений шейки матки и физиохирургического лечения тяжелых интраэпителиальных поражений не зависит от метода лечения, проведенного в прегравидарном периоде и не ухудшается с течением гестационного процесса.

Выявлено, что основную роль в изменении состояния слизистой шейки матки играет ВПЧ-статус пациентки на момент наступления беременности.

Установлено, что включение ОКТ-кольпоскопии в комплексное обследование женщин, пролеченных ранее по поводу различной ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, позволяет повысить эффективность выявления изменений цервикального эпителия во время беременности (чувствительность и специфичность метода составляет 89,3% и 88,9%, диагностическая точность - 89,1%).

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования установлено, что изменения цервикального эпителия у беременных, пролеченных ранее по поводу интраэпителиальных поражений шейки матки, связаны с персистенцией ВПЧ, не зависят от метода лечения, проведенного в прегравидарном периоде и не ухудшаются с течением гестационного процесса.

Практическая значимость исследования заключается в том, что включение ОКТ-кольпоскопии в комплексную оценку состояния шейки матки у беременных повышает эффективность выявления ВПЧ-индуцированных изменений экзоцервикса после лечения цервикальных интраэпителиальных поражений (чувствительность и специфичность метода составляет 89,3% и 88,9%, диагностическая точность - 89,1%).

Предложен способ оценки состояния шейки матки у беременных после лечения ВПЧ - ассоциированной цервикальной патологии. По результатам исследования подана заявка на патент РФ на изобретения.

Методология и методы исследования

Представленное научное исследование проводилось на базе гинекологической клиники Областной клинической больницы им. Н.А.

Семашко, роддома № 4 и женских консультаций г. Н. Новгорода в период с 2015 по 2018 год.

В данное научное исследование вошли 120 беременных, прошедших в прегравидарном периоде лечение по поводу различной ВПЧ-ассоциированной патологии.

Пациентки были разделены на 2 группы:

- первую группу (N1) составили 70 беременных (58,3%), пролеченных ранее по поводу ВПЧ-ассоциированных состояний ЦИН 1-; ретроспективно данная группа была разделена на 2 подгруппы: подгруппа N1A – 38 пациенток, в отношении которых была выбрана консервативная тактика (54,3 %), и подгруппа N1B – 32 женщины, подвергшиеся ранее радиоволновому деструктивному лечению (45,7%);

- вторая (N2) группа была представлена 50 беременными (41,7%) после физиохирургического лечения плоскоклеточных изменений высокой степени и микроинвазивного рака. 29 женщин (58%) данной группы перенесли электрорадиоволновую конизацию, а у 21 (42%) пациентки применялась радиоволновая конизация шейки матки.

Кодирование заболеваний шейки матки осуществлялось согласно Международной Классификации Болезней X пересмотра (1996г), а для постановки диагноза использовалась клиническая классификация ВПЧ-ассоциированных поражений нижнего отдела гениталий по Роговской С.И.

Контрольную группу составили 18 беременных, не имеющих в анамнезе и на момент исследования цервикальную патологию.

При обследовании пациенток тщательно изучался акушерско-гинекологический и соматический анамнез, выполнялся общий и гинекологический осмотр, а также лабораторные и инструментальные исследования.

Лабораторные методы исследования включали исследование микробиоценоза нижнего отдела генитального тракта (микроскопия, ПЦР real-time, «Фемофлор-16», «Фемофлор-скин») и жидкостную цитологию.

Инструментальные методы исследования:

Всем пациенткам с 10-й по 22-ю неделю гестации с интервалом 12-14 дней производилась эхографическая оценка шейки матки. Исследование выполнялось трансвагинально с помощью диагностической ультразвуковой системы экспертного класса Voluson 730 Expert и трансвагинального мультисекторного датчика IC 5-9 (Производитель: General Electric Medical Systems, Германия).

В сроки 10-12 недель и 30-32 недели гестации всем пациенткам проводилась расширенная кольпоскопия (кольпоскопа «Sensitec OC-100», производитель: Arxmed, Нидерланды) и ОКТ-сканирование шейки матки, по методике, разработанной на кафедре акушерства и гинекологии ПИМУ. Для исследования использовался прибор - оптический когерентный томограф "ОКТ-1300У" в «скоростной» модификации, разработанный ИПФ РАН (г. Нижний Новгород), производится ООО «Биомедтех (г. Нижний Новгород), серийный номер прибора 325.13.09.031. Устройство рекомендовано к

серийному производству и применению в медицинской практике Комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ (Регистрационное удостоверение: № ФС 022а2035/2213-05 от 14 сентября 2005 года). Последнее продление от 12.04.2012 (Регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13479). Сертификат соответствия № 8186057 от 23 октября 2008г. Последнее продление от 18.06.2012 (Декларация о соответствии РОСС RU.АГ58.Д00350).

Дизайн настоящего исследования включает 3 этапа:

1. Этап анализа клинических особенностей, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у беременных после различных методов лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки.
2. Определение эффективности ОКТ-кольпоскопии в оценке цервикального эпителия во время беременности.
3. Анализ течения гестационного процесса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки в зависимости от тяжести интраэпителиальных поражений и методов лечения.

Математическая обработка осуществлялась в пакете прикладных программ «Statistica 6.0.», «Microsoft Office 2010» по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения.

Положения, выносимые на защиту

1. Беременность не оказывает отрицательного влияния на состояние цервикального эпителия у женщин, пролеченных ранее по поводу ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки.
2. Включение ОКТ-кольпоскопии в комплексную оценку состояния шейки матки у беременных повышает эффективность диагностики ВПЧ-ассоциированных изменений экзоцервикса после различных методов лечения цервикальной интраэпителиальной патологии.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» и используются при проведении практических занятий и чтении лекций студентам лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов, интернам и клиническим ординаторам. Материалы работы включены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России и преподаются врачам акушерам-гинекологам на циклах специализированного усовершенствования по патологии шейки матки и кольпоскопии.

Личное участие автора

Автором лично проводилось комплексное обследование и клиническое динамическое наблюдение за 120 беременными, пролеченными в

прегравидарном периоде по поводу различной ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки; оформление и ведение документации; анализ результатов лабораторных и инструментальных исследований, течения гестационного процесса и родов; статистическая обработка полученных данных.

Апробация диссертации

Основные результаты диссертационного исследования доложены на Всероссийских Конгрессах с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы», Москва, 2013 и 2014 годы; International Multidisciplinary Congress EUROGIN 2013 «HPV at a crossroads: 30 years of research and practice». Italy, Florence 3-6 November, 2013; VII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России. Версии и контраверсии», Сочи 6-9 сентября 2014г.; XV Всероссийском форуме «Мать и дитя», Москва, 23-26 сентября 2014г. и 14-16 апреля 2016г.; межрегиональной конференции "Современные методы диагностики и лечения акушерской и гинекологической патологии", Нижний Новгород, 22-23 ноября 2017г. Апробация работы состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» (протокол №9 от 18.04.18г.), заседании проблемной комиссии «Хирургические болезни» ФГБОУ ВО «ПИМУ» (протокол №62 от 24.04.18г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных научных работы, в том числе 9 работ в рецензируемых научных журналах, определенных списком ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения; пяти глав, которые включают обзор литературы, материалы и методы исследования, клиническую характеристику обследованных пациенток, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов; выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 338 литературных источников, из них 221 отечественных и 117 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 8 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Этап анализа клинических особенностей, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у беременных после различных методов лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки.

Критерием включения пациенток в первый этап исследования являлась беременность при наличии в анамнезе различных форм ВПЧ-

ассоциированной цервикальной патологии, пролеченной в прегравидарном периоде.

Критерий исключения - искусственное или самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель гестации.

Дизайн данного этапа исследования включал:

1) общеклиническое исследование (изучение жалоб, анамнеза, менструальной и детородной функции, характера сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии);

2) общий осмотр и гинекологическое исследование;

3) анализ результатов ВПЧ-тестирования на момент наступления беременности,

3) лабораторную диагностику:

- исследование микробиоценоза нижнего отдела генитального тракта,

- жидкостную цитологию;

4) инструментальные методы исследования:

- расширенную кольпоскопию,

- ОКТ-исследование шейки матки.

Проанализировав структуру ВПЧ-ассоциированных поражений экзоцервикса у обследованных пациенток, мы выявили достоверное преобладание в первой группе пациенток с ПВИ без клеточной атипии ($p=0$), а также превалирование субклинического течения ПВИ над латентным и клиническим (соответственно, $p=0,002$ и $p=0,005$).

Пациентки группы N 2 наиболее часто страдали ЦИН III ($p=0,0008$) в сравнении с ЦИН II, c-г *in situ* и микроинвазивным раком.

Возраст беременных женщин, вошедших в исследование, находился в интервале от 18 до 45 лет. Пик наступления беременности в группе N1 приходился на 26-30 лет, в группе N2 наиболее часто беременность наступала в возрасте 31-35 лет. То есть возраст женщин группы N1 был моложе по сравнению с пациентками группы N2 ($p<0,05$). Данный факт соответствует общепризнанной теории о том, что от инфицирования до интегрирования в геном ВПЧ требуется длительное время (10-15 лет). Молодой возраст пациенток подтверждает мнение исследователей о негативной тенденции «омоложения» папилломавирусной инфекции (С.А. Леваков, 2014; Л.И. Короленкова, 2015; Э.Р. Довлетханова, 2015; В.Н. Прилепская, 2016; Т.Н. Бебнева, 2018).

Изучение фертильного анамнеза показало, что 53,3% женщин были первобеременными, при этом в группе N1 они составили 62,9%, а в группе N2 – 40%, что достоверно ниже ($p=0,007$).

При анализе исходов предыдущих беременностей оказалось, что у подавляющего числа обследованных был отягощен акушерско-гинекологический анамнез. Так в 19,7% случаев имели место медицинские аборт и неразвивающаяся беременность, а у 35,7% женщин самопроизвольные выкидыши, которые сопровождались последующим выскабливанием полости матки.

Таким образом, наши наблюдения подтверждают мнение А.В. Козаченко (2012) и Т. В. Святенко (2009) о значении травматизации шейки матки и связанных с ней нарушениях иннервации, рецепции и трофики тканей как кофакторе развития тяжёлой цервикальной интраэпителиальной патологии.

Всем пациенткам после лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки в прегравидарном периоде осуществлялся мониторинг цервикального статуса, включающий цитологическое исследование, проведение ОКТ-кольпоскопии и тестирование на ВПЧ с генотипированием и определением вирусной нагрузки.

Всем пациенткам в прегравидарном периоде осуществлялся постлечебный мониторинг цервикального статуса, включающий проведение ОКТ-кольпоскопии, цитологическое исследование и тестирование на ВПЧ с генотипированием и определением вирусной нагрузки. Мы сочли целесообразным оценить ВПЧ-статус пациенток на момент их постановки на учет по беременности.

Так, по ДНК-тестированию позитивными по наличию ВПЧ были 36,7% пациенток (44 из 120 беременных). В 90,9 % случаях (40 женщин) изолировано был выявлен ВПЧ высокого канцерогенного риска, а у 4 (9,1%) беременных отмечалось коинфицирование ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска ($p=0$).

Необходимо отметить, что статистически значимых различий по обнаружению ВПЧ высокого канцерогенного риска в подгруппах первой группы и между группами N1 и N2 выявлено не было ($p>0,05$). Таким образом, выявление ВПЧ высокого канцерогенного риска в нашем исследовании не зависело от проведенного метода лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки.

Результаты генотипирования показали, что у пациенток встречались различные типы ВПЧ ВКР, но достоверно ($p<0,05$) преобладал 16 тип (38,6%) на втором месте детектировался 31 тип (18,2%), на третьем и четвертом – 56 и 18 типы вируса (13,6% и 11,4% соответственно).

Была определена и вирусная нагрузка женщин с ВПЧ ВКР методом ПЦР-real time, из них у 2 (4,6%) имела место повышенная, у 28 (63,6%) – клинически значимая и у 14 (31,8%) клинически малозначимая вирусная нагрузка. Следует отметить, что принципиальных различий в количественном определении ВПЧ ВКР в N1 и N2 группах не оказалось ($p>0,05$).

При сравнительном анализе состояния влагалищного биоценоза в первой группе обследованных беременных, оказалось, что в подгруппе N1A, прошедших в прегравидарном периоде консервативное лечение ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии, состояние нормоценоза отмечено только у 9 - 23,7% женщин, тогда как в подгруппе N1B после выполнения радиоволновой деструкции нормальная микрофлора влагалища имела место у 18 - 56,2% пациенток ($p=0,004$).

Конизация шейки матки у женщин второй группы (N2) способствовала улучшению биоценоза в 46% случаев (23 пациентки).

Таким образом, состояние влагалищного биотопа у беременных подгруппы N1B, которым были выполнены радиоволновые деструктивные процедуры и группы N2, перенесших хирургическое лечение тяжелых цервикальных состояний, оказалось более физиологичным в сравнении с показателями беременных подгруппы N1A, пролеченных ранее консервативно. Этот факт подтверждает мнение исследователей, полагающих, что разрушение патологического эпителия способствует нормализации микрофлоры влагалища в результате эрадикации ВПЧ (В.Н. Прилепская, 2016; И.Б. Манухин, 2017; Роговская С.И. 2018).

Учитывая отсутствие четких рекомендаций о сроке и кратности проведения цитологического скрининга во время беременности, мы сочли целесообразным оценивать цервикальный эпителий у пациенток дважды: в 10-12 недель и в 30-32 недели гестации. Обязательным условием для забора материала на цитологическое исследование являлась нормофлора, при выявлении изменений в биоте влагалища перед исследованием проводилась её коррекция.

При анализе результатов цитологического исследования оказалось, что мазки беременных N1A подгруппы в 9 (23,7%) случаях соответствовали классу ASCUS, при этом также обнаруживались маркеры продуктивной ВПЧ инфекции – койлоцитоз, гипер- и паракератоз. У 29 женщин (76,3%) данной подгруппы в цитограммах отсутствовали признаки ВПЧ-инфекции и трансформации цервикального эпителия. Пациентки подгруппы N1B по цитологической картине принципиально не отличались от подгруппы N1A: в 8 случаях (25%) цитограммы соответствовали классу ASCUS, а у 24 беременных (75%) были расценены как нормальные.

Заключения цитологического исследования во второй группе обследованных мало отличались от беременных N1A и N1B подгрупп. Так, мазки, оцененные по системе Bethesda как NILM, имели 72% обследованных (36 женщин), цитограммы, классифицированные как ASCUS, отмечены у 12 беременных (24%), а LSIL у 2 женщин (4%).

Таким образом, различий между состоянием цервикального эпителия на ранних сроках беременности у обследованных не оказалось, что можно объяснить предшествующим лечением цервикальной патологии.

Всем пациенткам в 30-32 недели беременности был проведен цитологический контроль. Следует отметить, что при сравнительном анализе результатов первого и второго цитологического исследования различий выявлено не было. Очевидно, что в наших наблюдениях беременность не привела к ухудшению состояния цервикального эпителия, что совпадает с мнением Б.С. Апгар (2012) о низком риске прогрессирования интраэпителиальных изменений при беременности.

Всем пациенткам в 10-12 и 30-32 недели гестации для уточнения состояния шейки матки проводилось расширенное кольпоскопическое исследование с помощью кольпоскопа «Sensitec OC-100» с цифровой видеосистемой и программным обеспечением.

Оценка и верификация кольпоскопических картин осуществлялась

согласно классификации кольпоскопических терминов, предложенной Номенклатурным Комитетом Международной Федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy - IFCPC), которая была одобрена на 14 Всемирном Конгрессе IFCPC в июле 2011 в г. Рио де Жанейро.

Локализация патологических изменений отмечалась в кольпоскопическом протоколе, включающем, помимо места расположения очага поражения, еще и полную его кольпоскопическую характеристику.

Как известно, во время беременности значительно изменяется внешний вид шейки матки и ее кольпоскопическая картина (Б.С. Аппар, 2012; Л.И. Короленкова, 2015; Т.Н. Бебнева, 2018; Н.В. Зароченцева, Ушакова С.В., 2018).

В нашем исследовании при осмотре шейки матки в зеркалах довольно часто наблюдалась отечность и гиперемия многослойного плоского эпителия, гиперсекреция цервикальной слизи, дряблость стенок влагалища, которые провисали, заслоняя собой цервикальный канал. Все эти изменения прогрессировали с увеличением срока гестации и затрудняли кольпоскопическую оценку состояния шейки матки.

Гипертрофия шейки матки наблюдалась у 15 (12,5%) беременных, рубцовая деформация шейки матки — у 42 (35%), эктропион — у 23 (19,2%) женщин. Только у 40 (33,3%) беременных отсутствовали патологические изменения экзоцервикса, что совпадает с наблюдениями отечественных исследователей (О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева, Краснопольский В.И., 2009; Л.И. Короленкова, 2015; Т.Н. Бебнева, 2018).

Расширенная кольпоскопия показала, что нормальная кольпоскопическая картина имела место лишь у 52 женщин (43,3%), а у большинства беременных (68-56,7%) наблюдались поражения шейки матки слабой степени выраженности.

Следует отметить, что в большинстве случаев отмечалось сочетание нескольких кольпоскопических признаков.

При контрольном исследовании в 30-32 недели беременности результаты кольпоскопического исследования принципиально не отличались от исходных.

Учитывая сложности в интерпретации кольпоскопических картин у беременных, в настоящем исследовании всем пациенткам для уточнения состояния цервикального эпителия нами была выполнена оптическая когерентная томография шейки матки.

Исследование выполнялось также в сроки 10-12 и 30-32 недели гестации по методике, разработанной на кафедре акушерства и гинекологии ПИМУ. Для исследования использовался прибор - оптический когерентный томограф "ОКТ-1300У" в «скоростной» модификации, разработанный ИПФ РАН (г. Нижний Новгород).

На основании проведенных ранее исследований по ОКТ установлено, что нормальная шейка матки во время беременности характеризуется структурными двуслойными доброкачественными изображениями с

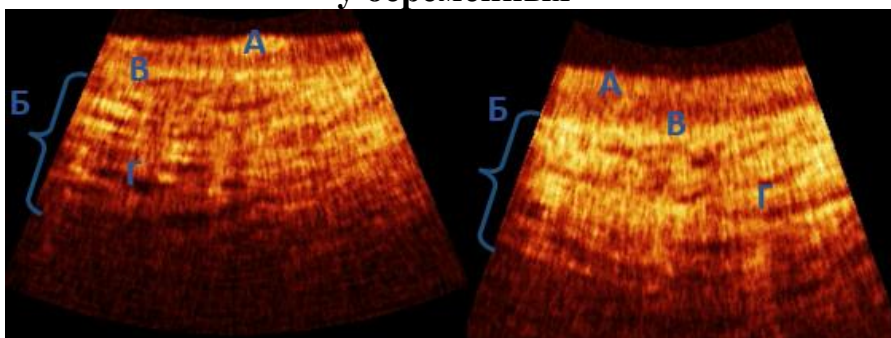
утолщением верхнего и нижнего оптических слоев (соответствующих эпителиальному и стромальному компонентам) без изменения уровня сигнала в них, с четкой, ровной, непрерывной, контрастной границей между слоями и с явлением линейных включений изменчивой формы с низким уровнем сигнала в нижнем оптическом слое, соответствующих кровеносным сосудам (И.А. Кузнецова, 2013; Д.Д. Елисеева, 2015; О.В. Качалина, 2016).

Учитывая тот факт, что настоящее исследование проводилось на контингенте беременных женщин, мы не имели возможности сопоставить полученные томограммы с цифровыми изображениями гистологических препаратов. Идентификация томограмм осуществлялась согласно описаниям различных цервикальных состояний, ассоциированных с ВПЧ, разработанных и подробно представленных в предыдущих исследованиях по ОКТ (И.А. Кузнецова, 2013; Д.Д. Елисеева, 2015; О.В. Качалина, 2016).

В собственном исследовании в сроке 10-12 недель беременности в 82 случаях (68,3%) нами были получены нормальные томограммы шейки матки (рисунок 1).

Рисунок 1.

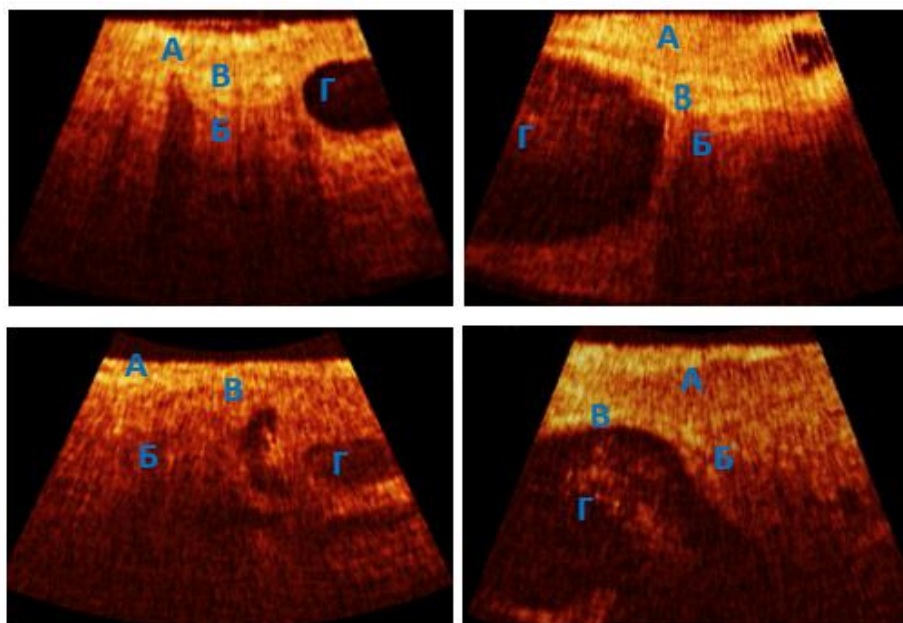
Нормальные ОКТ-изображения шейки матки у беременных



А – многослойный плоский эпителий шейки матки; Б – строма шейки матки;
В – базальная мембрана; Г – кровеносные сосуды

Рисунок 2.

ОКТ-изображения шейки матки при наличии резервуара ВПЧ-инфекции у обследованных пациенток



А – многослойный плоский эпителий шейки матки; Б – строма шейки матки;
 В – базальная мембрана; Г – полнокровные сосуды, полости – «окна»

А в 38 случаях (31,7%) при ОКТ-исследовании выявлено наличие резервуара ВПЧ-инфекции. Полученные томограммы были динамичными, соответствовали оптической визуализации вирусного цервицита, и проявлялись увеличением глубины проникновения оптического сигнала, субэпителиальным отеком, полнокровием и наличием многокамерных, сообщающихся «окон» - полостей в базальных слоях (рисунок 2).

Данные ОКТ-признаки одинаково часто встречались в исследуемых группах и сохранялись при контрольном обследовании в 30-32 недели.

Следует указать, что все пациентки с ОКТ-признаками ПВИ имели положительный ВПЧ-статус на момент наступления беременности.

Интересно отметить, что при цитологическом исследовании изменения эпителия имелись не у всех женщин с ОКТ-признаками ВПЧ-инфекции, а у 34,2% (13) из них.

Этап определения эффективности ОКТ-кольпоскопии в оценке цервикального эпителия во время беременности.

В данный этап исследования вошли 28 беременных женщин, прошедших в прегравидарном периоде лечение по поводу различной ВПЧ-ассоциированной патологии и 18 беременных, не имеющих в анамнезе и на момент исследования цервикальную патологию.

Как известно, эффективность любого диагностического теста оценивают в сравнении с наиболее точным методом (референсным тестом или тестом «золотого стандарта»). Для ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки таковым является гистологическое исследование.

Учитывая тот факт, что настоящая работа проводилась на контингенте беременных женщин, мы не имели возможности сопоставить полученные томограммы с цифровыми изображениями гистологических препаратов.

Для определения диагностической эффективности ОКТ-кольпоскопии в оценке цервикального эпителия, мы сочли целесообразным провести сравнительную характеристику томограмм 28 пациенток (из 120 обследованных), с цитологическим заключением типа ASC-US и LSIL в сочетании с положительным ВПЧ-тестом и 18 здоровых беременных, не имеющих в анамнезе и на момент исследования ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, цитограммы которых были оценены как NILM.

Оказалось, что у 25 из 28 заведомо больных женщин томограммы имели признаки ВПЧ-инфекции и были расценены как истинно положительные (ИП). У 3 пациенток с цитограммой, свойственной ПВИ и положительном ВПЧ-тесте, по ОКТ-кольпоскопии характерных для вирусной инфекции признаков не отмечалось, что можно считать ложно отрицательными результатами теста (ЛО).

За истинно отрицательные (ИО) были приняты результаты ОКТ-кольпоскопии у 16 здоровых беременных. Обнаружение ОКТ-признаков ПВИ в 2 случаях в данной группе женщин мы констатировали как ложно положительный (ЛП) результат теста.

Данные о диагностической эффективности ОКТ-кольпоскопии в собственном исследовании приведены в таблице 1.

Таблица 1.

**Эффективность ОКТ-кольпоскопии в диагностике
ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у беременных**

ИО	ИП	ЛП	ЛО	Чувствительность, %	Специфичность, %	Диагностическая точность, %
16	25	2	3	89,3	88,9	89,1

Из таблицы следует, что ОКТ-кольпоскопическое исследование, показало высокую чувствительность и специфичность в выявлении ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки (89,3% и 88,9% соответственно) при беременности. Точность метода в диагностике ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии у беременных оказалось равной 89,1%.

Итак, включение в диагностический процесс ОКТ-кольпоскопии позволяет повысить эффективность оценки состояния шейки матки у беременных, перенесших ранее различные методы лечения ВПЧ-ассоциированной патологии.

**Этап анализа течения гестационного процесса при
ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки в зависимости от
тяжести интраэпителиальных поражений и методов лечения.**

В собственном исследовании был оценен временной интервал между лечением ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки и наступлением

беременности у 120 обследованных пациенток. Оказалось, что пик наступления беременности в группе N1 приходится на первые 1,5 года после завершения лечебных мероприятий. Во второй группе беременность наступала несколько позже, через 1,5 - 2 года после физиохирургического вмешательства. Данный факт соответствует наблюдениям А.Ф. Урманчеевой (2009) об оптимальном сроке реализации репродуктивной функции после лечения плоскоклеточных изменений высокой степени и микроинвазивной карциномы, соответствующим 2-3 годам.

С позиций доказательной медицины (Rust и Berghella, 2017), измерение длины шейки матки у беременных группы риска по преждевременным родам и ИЦН должно производиться каждые 10-14 дней, начиная с 14-й недели беременности. Однако, нет единого мнения, в какой срок гестации происходит максимальное изменение длины шейки матки, поэтому мы сочли целесообразным изучить динамику длины шейки матки в зависимости от срока беременности. Всем беременным в настоящем исследовании проводилась динамическая эхографическая оценка шейки матки с 10-й по 22-ю неделю гестации. Ультразвуковое исследование осуществлялось трансвагинально с интервалом 12-14 дней и включало в себя: измерение длины шейки матки, ширины цервикального канала, вычисление отношения длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева и определение особенностей ее экоструктуры.

Анализ полученных данных показал, что у беременных группы N1, по отношению к которым была использована консервативная тактика (38 случаев) и радиоволновое деструктивное лечение (32 случая) длина шейки матки в среднем составила 35 ± 4 мм. Максимальное укорочение шейки матки у пациенток данной группы было отмечено нами в сроки от 16 до 18 недель.

Во второй группе пациенток, которым была выполнена конизация шейки матки, среднее значение длины шейки матки оказалось равным $26\pm 3,4$ мм, что в 1,3 раза меньше чем у беременных первой группы. Динамика изменения длины шейки матки была аналогична группе N1.

Ширина цервикального канала в группе N1 в среднем имела значение $2,3\pm 0,8$ мм. Во второй группе данный показатель составил $6,7\pm 1,3$ мм, что в 2,9 раза больше чем в первой группе.

Отношение длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева составило 1,58 в первой группе, тогда как в группе N2 было в 1,3 раза ниже и равнялось 1,22, что является прогностическим признаком угрозы прерывания беременности по данным профессора Сидельниковой В.М. (2013).

Изменения экоструктуры ткани шейки матки, проявляющиеся в виде мелких жидкостных включений и ярких штриховых сигналов, как начальных признаков ИЦН по мнению Озерской И.А. (2013) имело место лишь у 2 беременных (2,9%) первой группы, тогда как в группе N2 отмечалось у 10 женщин (22,9%), что является статистически значимым ($p=0,0009$).

Таким образом, эхографические показатели шейки матки у беременных группы N1 оказались более физиологичными по сравнению с пациентками,

имеющими в анамнезе оперативное вмешательство на шейке матки (группа N2).

Известно, что основной проблемой беременности после инвазивного лечения цервикальной патологии является угроза невынашивания, преждевременные роды вследствие цервикальной недостаточности и дистоция шейки матки во время родов (Роговская С.И., 2016). По данным Подистова Ю.И. (2005) и Ивановой М.Н. (2011) более, чем у половины женщин с любыми инвазивными вмешательствами на шейке матки в анамнезе, осложняется течение беременности и родов.

При анализе гестационного процесса у пациенток оказалось, что в 62,5% случаев (75 пациенток) беременность в обеих группах женщин сопровождалась различными осложнениями.

Истмико-цервикальная недостаточность была диагностирована у 4 беременных первой группы (5,7%) и у 11 (22%) женщин второй группы, что в 3,8 раз чаще ($p=0,008$).

Следует отметить, что 13 пациенткам была произведена хирургическая коррекция в виде наложения швов по McDonald. Одной пациентке второй группы при технической невозможности серкляжа (экстремально короткая шейка – 18 мм) лечение ИЦН ограничилось введением пессария доктора Арабин. Кроме того, во всех случаях лечение ИЦН сопровождалось назначением микронизированного прогестерона.

Такие осложнения, как угроза выкидыша и преждевременных родов также достоверно чаще ($p<0,05$) наблюдались у беременных второй группы.

Исходы беременности в собственном исследовании были представлены следующим образом: беременность у 66 женщин (94,3%) первой группы завершилась своевременно. У 3 беременных (4,3%) имели место преждевременные роды, а у 1 роды были запоздалыми (1,4%). Путем кесарева сечения были родоразрешены 13 пациенток (18,6%). Показаниями к оперативному родоразрешению в данной группе беременных были упорная первичная слабость родовой деятельности (6 случая - 46,1%), сопутствующая соматическая патология (4 случая - 30,8%), декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность (1 случай - 7,7%), несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения (1 случай - 7,7%) и клинически узкий таз (1 случай - 7,7%).

В группе N2 своевременными родами завершилось 46 беременностей (92%), в 8% случаев (4 женщины) роды были преждевременными, что практически не отличается от исходов беременности в первой группе. Из них у 36 (72%) роды произошли через естественные родовые пути, а у 14 (28%) путем кесарева сечения. В 35,7% случаев (5 женщин) операция кесарева сечения была выполнена по поводу дистоции шейки матки, в 3 случаях (21,5%) из-за отсутствия биологической готовности шейки матки к родам при преждевременном разрыве плодных оболочек, у 1 беременной (7,1%) в связи с декомпенсированной фетоплацентарной недостаточностью, и, также в 1 случае из-за несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения

(7,1%). У 4 (28,6%) пациенток показанием к оперативному родоразрешению явилась рубцовая деформация шейки матки после конизации.

Следует отметить, что у 8 пациенток второй группы, которым было выполнено кесарево сечение, в анамнезе наблюдалась клиника угрожающего выкидыша, а 4 пациенткам проводилась коррекция истмико-цервикальной недостаточности. Так, нами отмечено сочетание угрозы прерывания и хирургическое завершение беременности у 8 женщин (16%) второй группы.

Таким образом, у беременных после физиохирургического лечения по поводу интраэпителиальных поражений высокой степени чаще развивалась ИЦН. Наиболее выраженное укорочение шейки матки при ВПЧ - ассоциированной эпителиальной патологии наблюдалось в 16-18 недель беременности.

Преждевременные роды встречались редко, что вероятнее всего связано с оптимальной тактикой ведения ИЦН.

Очевидно, что динамическое наблюдение за цервикальным состоянием с эхографической оценкой длины шейки матки, ширины цервикального канала, отношения длины шейки матки к диаметру на уровне внутреннего зева и её эхоструктуры необходимо проводить каждые 12-14 дней с 10 по 22 неделю гестации в целях решения вопроса о своевременной коррекции ИЦН.

Таким образом, настоящее исследование показало, что состояние цервикального эпителия у беременных после консервативного и физиохирургического лечения принципиально не отличается, не ухудшается с течением гестационного процесса и зависит от ВПЧ-статуса женщины на момент наступления беременности,

включение ОКТ-кольпоскопии в комплексное обследование позволяет повысить эффективность оценки состояния цервикального эпителия во время беременности,

а динамическое наблюдение за эхографическими параметрами шейки матки способствует своевременной коррекции ИЦН и тем самым улучшает исходы беременности и родов после физиохирургических вмешательств.

ВЫВОДЫ

1. У женщин, пролеченных по поводу ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, беременность не оказывает отрицательного влияния на состояние цервикального эпителия. Очевидно, что решающую роль в изменении состояния слизистой шейки матки играет ВПЧ-статус пациентки на момент наступления беременности.

2. Состояние цервикального эпителия у беременных после консервативного и деструктивного лечения доброкачественных вирусных поражений шейки матки и физиохирургического лечения тяжелых интраэпителиальных поражений не зависит от метода лечения, проведенного в прегравидарном периоде.

3. Включение ОКТ-кольпоскопии в комплексную оценку состояния шейки матки у беременных повышает эффективность диагностики ВПЧ-ассоциированных изменений экзоцервикса после различных методов лечения цервикальной интраэпителиальной патологии. Чувствительность и специфичность метода в выявлении ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки при беременности составляет 89,3% и 88,9%, диагностическая точность - 89,1%.

4. Истмико-цервикальная недостаточность, установленная по эхографическим параметрам шейки матки, в 3,8 раза чаще имеет место после оперативного вмешательства на шейке матки. Наиболее выраженное укорочение шейки матки при ВПЧ - ассоциированной эпителиальной патологии наблюдается в сроки 16-18 недель беременности, в связи с чем необходим динамический контроль ультразвуковых признаков ИЦН каждые 12-14 дней с 10 по 22 неделю гестации в целях своевременного решения вопроса о её коррекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем беременным после различных методов лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки в 10-12 недель беременности рекомендуется проводить цитологическое и ОКТ-КС исследование.

При обнаружении признаков ПВИ по ОКТ-КС и/или аномальной цитограмме следует проводить контрольное комплексное обследование в 30-32 недели беременности.

При нормальной цитологической и ОКТ-КС-картине дальнейший мониторинг следует осуществлять только в послеродовом периоде (через 6-8 недель после родов).

2. Для ранней диагностики ИЦН у женщин после физиохирургического лечения ВПЧ-индуцированной цервикальной патологии необходим динамический контроль эхографических показателей каждые 12-14 дней с 10 по 22 неделю гестации в целях решения вопроса о своевременной дифференцированной коррекции с применением серкляжа, введением акушерского пессария и использования микронизированного прогестерона.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

*Публикации в журналах, включенных в перечень изданий,
рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ
для публикации научных результатов диссертаций*

1. Современные подходы к диагностике и лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста. / О.В. Качалина, Л.Д. Андосова, **Г.А. Микаилова** и др.// Уральский медицинский журнал «Гинекология». - 2013. - №4 (109). - С.41-45.
2. Определение онкобелка E7 вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов при цервикальной патологии у женщин репродуктивного возраста. /

- О.В. Качалина, Л.Д. Андосова, **Г.А. Микаилова** и др.// Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - №3. - С. 27-32.
3. Роль определения онкобелка E7 16 и 18 типов ВПЧ в комплексной диагностике цервикальной патологии у женщин репродуктивного возраста. / О.В. Качалина, Л.Д. Андосова, **Г.А. Микаилова** и др.// Лечение и профилактика. – 2013. - №2(6). - С. 26-31.
 4. Новые возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных преинвазивных неоплазий в репродуктивном возрасте. /Т.С. Качалина, Н.М. Шахова, **Г.А. Микаилова** и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 11. - С. 48-52.
 5. Анализ выявляемости патологических состояний шейки матки в Нижегородской области: проблемы и пути их решения. /Д.Д. Елисеева, С.В. Засыпкина, **Г.А. Микаилова** и др.// Медицинский альманах. - 2013. - №6. - С.32-35.
 6. Анализ адекватности диагностики цервикальной патологии в Нижегородской области. Пути решения проблемы. /О.В. Качалина, Т.С. Качалина, **Г.А. Микаилова** и др.// Акушерство и гинекология. - 2014. - №4. - С.62-67.
 7. Тактика ведения пациенток с доброкачественной ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки в репродуктивном возрасте. /О.В. Качалина, Т.С. Качалина, Д.Д. Елисеева, **Г.А. Вахабова** // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. - №3. - С.83-89
 8. Анализ течения беременности и родов после лечения различных форм ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии. /Т.С. Качалина, О.В. Качалина, **Г.А. Вахабова**, М.С. Зиновьева. // Медицинский Альманах. – 2017. - №6. - С.36-39.
 9. Течение беременности и родов у пациенток, ранее перенесших патологию, ассоциированную с вирусом папилломы человека. /Т.С. Качалина, О.В. Качалина, **Г.А. Вахабова** // Акушерство и гинекология. – 2018. - № 7 - С. 62-67.

Публикации в других сборниках

1. Towards increase of diagnostic efficacy in gynecologic OCT. /Mikhail Kirillin, Darya Eliseeva, **Gyular Mikailova** et al. // SPIE Proceedings Volume 8802: Optical Coherence Tomography and Coherence Techniques VI, Brett E. Bouma; Rainer A. Leitgeb, Editors, 880205, 2013. – P.21-27.
2. New diagnosis and treatment of HPV-associated preinvasive cervical neoplasia in the reproductive age. /Kachalina Tatiana, Kachalina Olga, **Mikailova Guler** et al. // International Multidisciplinary Congress EUROGIN 2013. Florence, 3-6 November, 2013. Abstracts, - P. 195.
3. Выявляемость патологических состояний шейки матки в Нижегородской области: проблемы и пути их решения. /Т.С. Качалина, Н.Ю. Каткова, **Г.А. Микаилова** //Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. - 2013. - №9. - С. 58-64.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПЧ - вирус папилломы человека

ВПЧ ВКР - ВПЧ высокого канцерогенного риска

ВПЧ НКР - ВПЧ низкого канцерогенного риска

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПВИ — папилломавирусная инфекция

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РШМ - рак шейки матки

ЦИН – цервикальная интраэпителиальная неоплазия

ASC-US - Atypical squamous cells undertermined significance

EUROGIN – European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia

HSIL - high squamous intraepithelial lesions

IFCPC – The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy

LSIL - low squamous intraepithelial lesions

ВАХАБОВА Гюлар Асиф кызы

СОСТОЯНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 19.04.2019. Формат 60×841 /16.

Печ. л. 1,5. Усл. печ. л. 1,4. Тираж 100 экз.

