

Новый подход к наблюдению пациенток с изменениями слизистой оболочки шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека

И.А. Кузнецова¹, Н.М. Шахова², Л.Д. Андосова³, М.Б. Карабут³, Е.Э. Юнусова³, О.В. Качалина³

¹ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»;

²ФГБУН «Институт прикладной физики» РАН, Нижний Новгород;

³ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Контакты: Ирина Александровна Кузнецова irakuz2007@mail.ru

Представлены результаты проспективного контролируемого рандомизированного исследования, целью которого являлось изучение возможностей оптической когерентной томографии в диагностическом мониторинге пациенток с изменениями слизистой оболочки шейки матки низкой степени, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Обследовано 50 пациенток основной и контрольной групп с динамическим наблюдением в течение 3 лет. Установлено, что включение оптической когерентной томографии в диагностический алгоритм позволяет уменьшить число необоснованных биопсий на 39 % и достоверно снизить частоту применения инструментальных и лабораторных методов мониторинга.

Ключевые слова: кольпоскопия, оптическая когерентная томография, аномальные кольпоскопические картины, вирус папилломы человека

A new approach to the surveillance of patients with changes in the mucous membrane of the cervix associated with human papillomavirus

I.A. Kuznetsova¹, N.M. Shakhova², L.D. Andosova³, M.B. Karabut³, Ye.E. Yunusova³, O.V. Kachalina³

¹N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital;

²Institute of Applied Physics of RAS, Nizhny Novgorod;

³Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

The article presents the results of prospective, controllable, randomized research the purpose of which was examination of opportunities of optical coherent tomography using diagnostic monitoring of patients suffering from human papillomavirus associated changes of cervical mucous in low degree. There were 50 patients examined of basic and control groups with dynamic observation during 3 years. It was determined that inclusion of optical coherent tomography in diagnostic algorithm allowed to reduce the amount of ungrounded biopsies by 39 % and to decrease the frequency of instrumental and laboratory methods of monitoring.

Key words: colposcopy, optical coherent tomography, anomalous colposcopy presentations, human papillomavirus

Введение

Проблема диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), имеет социальную и медицинскую значимость, обусловленную чрезвычайно высокой распространенностью и контагиозностью инфекции (до 82 % женщин инфицированы уже через 2 года после полового дебюта), а также этиологической ролью ВПЧ в развитии злокачественной патологии [1]. Результатом взаимодействия вируса с клетками многослойного плоского эпителия (МПЭ) шейки матки является появление ВПЧ-ассоциированных изменений эпителия с интраэпителиальными повреждениями низкой и высокой степени или без них. Проблемой эффективной диагностики патологии шейки матки является не только недостаточная чувствительность используемых традиционных диагностиче-

ских методов, но и низкая специфичность кольпоскопического исследования, обусловленная неспецифическим характером кольпоскопических признаков и субъективизмом в их оценке: индекс согласия специалистов (карра) составляет всего 0,17–0,26 [2–9]. Это приводит к необоснованной диагностической и лечебной агрессии (широкие диагностические эксцизии, мультифокусные биопсии) [3, 9–12].

Альтернативой данной тактике является совместное использование кольпоскопии (КС) и новых неинвазивных диагностических технологий, в частности метода оптической когерентной томографии (ОКТ). Проведенные ранее исследования показали несомненную эффективность ОКТ в диагностике заболеваний шейки матки и дифференцировке кольпоскопических признаков [13–15].

Таблица 1. Варианты сочетания критериев включения в исследование

Варианты сочетания критериев включения	Основная группа (n = 26)		Контрольная группа (n = 24)	
	абс.	%	абс.	%
АКП (+), ВПЧ (+), ВПЧ-цитология (+)	7	26,9	6	25,0
АКП (+), ВПЧ (+), ВПЧ-цитология (-)	3	11,5	5	20,8
АКП (+), ВПЧ (-), ВПЧ-цитология (+)	3	11,5	2	8,3
АКП (+), ВПЧ (+), L-SIL-цитология (+)	5	19,2	4	16,7
АКП (+), ВПЧ (+), L-SIL-цитология (-)	6	23,0	6	25,0
АКП (+), ВПЧ (-), L-SIL-цитология (+)	2	7,7	1	4,2

Цель исследования — изучить возможности ОКТ в диагностическом мониторинге пациенток с ВПЧ-ассоциированными изменениями слизистой оболочки шейки матки.

Материалы и методы

Работа проведена на базе Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. Исследования одобрены этическим комитетом, все пациентки подписывали информированное добровольное согласие.

Дизайн исследования: проспективное клиническое исследование с рандомизированным делением на основную и контрольную группы с наблюдением в течение 3 лет.

В исследовании принимали участие 50 женщин в возрасте от 18 до 63 лет (средний возраст $32 \pm 1,2$ года). Все женщины были пациентками гинекологического отделения (в этом случае изменения шейки матки имели сопутствующий характер) либо наблюдались в консультативной поликлинике Нижегородской областной клинической больницы. Критерием включения в исследование было наличие аномальных кольпоскопических признаков (АКП) у пациенток с ВПЧ-ассоциированными изменениями эпителия или интраэпителиальными поражениями низкой степени риска (L-SIL) по данным цитологического исследования и/или инфицированных высокоонкогенными типами ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58 – 59).

Все пациентки были произвольно разделены на 2 группы: основную ($n = 26$) и контрольную ($n = 24$). Группы были сопоставимы по критериям включения в исследование ($p > 0,05$). Варианты сочетания критериев включения по группам представлены в табл. 1.

Для проведения ОКТ использовали компактный переносной оптический когерентный томограф (Институт прикладной физики РАН, г. Нижний Новгород,

сертификат № 29/13010104/6204-04 от 2005 г., подтверждение в 2008 г.).

Методика исследования: при расширенной КС определяли участки слизистой шейки матки с аномальными кольпоскопическими изменениями. Кольпоскопические признаки оценивали по балльной системе с использованием модифицированного индекса Рейда (RCI) [16, 17]. При обнаружении кольпоскопических изменений с оценкой по Рейду от 5 до 8 баллов в основной группе проводили ОКТ-исследование покровной ткани экзоцервикса. К «зонам интереса» подвели оптический зонд томографа и сканировали каждую зону в течение 2–3 с. Полученные двухмерные ОКТ-изображения в режиме реального времени отображались на экране персонального компьютера и документировались.

По совокупности оптических признаков на ОКТ-изображениях мы дифференцировали выявленные изменения на доброкачественные и злокачественные (рис. 1, 2).

В основной группе при доброкачественных изменениях по данным ОКТ биопсию шейки матки не выполняли, основанием для биопсии было выявление злокачественных изменений на ОКТ-изображении. Данная тактика основывалась на результатах ранее проведенных исследований [18, 19].

В контрольной группе биопсию шейки матки проводили всем пациенткам, у которых при КС были обнаружены изменения на 5–8 баллов по индексу Рейда.

Биопсию выполняли радиоволновой петлей сразу после окончания КС или ОКТ. Гистологическое исследование проводили по стандартной методике с окраской препаратов гематоксилином и эозином.

Концепция оценки результатов была основана на сопоставлении кольпоскопических, ОКТ- и гистологических данных. Статистическую обработку проводили с использованием программы Biostat.

При первой явке всем пациенткам выполняли цитологическое исследование, КС и обследование на

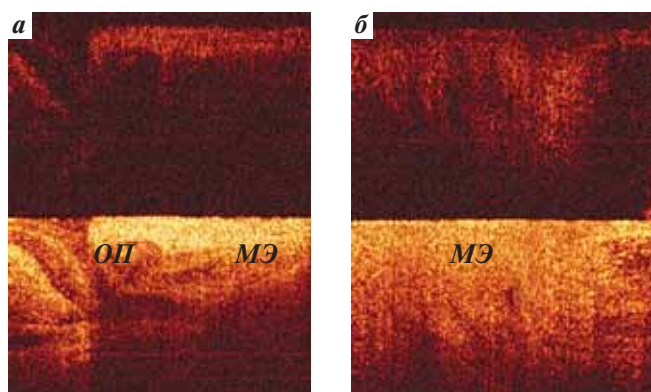


Рис. 1. ОКТ-изображения доброкачественных изменений. Плоскоклеточная метаплазия шейки матки: а – структурный тип (структурные оптические изображения с наличием включений различной формы и размеров); б – бесструктурный тип (бесструктурные оптические изображения с умеренным уровнем сигнала, сохраняющие сигнал на всю глубину кадра, глубина сканирования не менее 1,5 мм). ОП – открытый проток; МЭ – метапластический эпителий

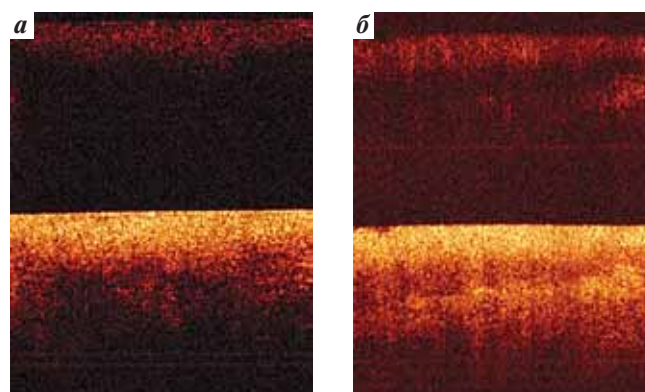


Рис. 2. ОКТ-изображения злокачественных изменений. ЦИН III степени: а – бесструктурный тип (бесструктурные оптические изображения с высоким уровнем сигнала и малой (0,5–1 мм) глубиной сканирования); б – структурный тип (малоконтрастные слоистые оптические изображения, уровень сигнала верхнего слоя больше, чем нижнего слоя, граница между слоями прерывистая с низким уровнем сигнала)

ВПЧ, в основной группе по показаниям – ОКТ. Периодичность наблюдения (через 3, 6 или 12 мес) определялась данными КС, цитологии, морфологии и ОКТ. У ВПЧ-инфицированных пациенток контрольной группы с АКП и L-SIL контрольный осмотр проводили через 3 мес, при отсутствии цитологических изменений – через 6 мес. В основной группе при доброкачественных изменениях по данным ОКТ интервал между контрольными осмотрами увеличивался от 6 до 12 мес. Обследование на ВПЧ выполнялось 1 раз в год. Пациенткам, у которых по данным биопсии была диагностирована цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) 2+, проводили электрокоагуляцию шейки матки и дальнейшее динамическое наблюдение с первой явкой через 3 мес.

ВПЧ-инфицированные женщины получали курсы противовирусного лечения (изопринозин, панавир, виферон, эпиген-спрей).

Результаты

Аномальные кольпоскопические изменения на 5–8 баллов по индексу Рейда были обнаружены у 14 (53,8 %) из 26 пациенток основной группы. Все пациентки были ВПЧ-инфицированы. Им было выполнено ОКТ-сканирование экзоцервикса. Злокачественные изменения по данным ОКТ зарегистрированы у 7 (50 %) из 14 женщин, согласно дизайну исследования этим пациенткам проведена биопсия. При морфологическом исследовании патологические состояния типа ЦИН 2+ были обнаружены в 4 образцах. В 7 (50 %) из 14 случаев данные ОКТ позволили отказаться от биопсии. При наблюдении в течение 3 лет ни в одном из случаев отказа от биопсии развития тяжелой неоплазии шейки матки

не зарегистрировано. Ложноположительные данные ОКТ составили 21 % (3 пациентки из 14 с АКП 5–8 баллов), что явилось причиной необоснованной биопсии.

В контрольной группе у 15 (62,5 %) из 24 пациенток были обнаружены аномальные кольпоскопические изменения на 5–8 баллов, по стандартным показаниям им проведена биопсия. При морфологическом исследовании патологические состояния типа ЦИН 2+ были подтверждены в 6 (40 %) из 15 случаев. Таким образом, у 9 (60 %) из 15 пациенток биопсия шейки матки была проведена необоснованно. В табл. 2 представлены сравнительные результаты обследования пациенток основной и контрольной групп.

Статистическая обработка данных показала, что различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Замена традиционной биопсии неинвазивным оптическим исследованием позволяет оптимизировать и дальнейшее наблюдение за пациентками группы риска.

В нашем исследовании проанализированы результаты 3-годового наблюдения пациенток обеих групп. Статистическая обработка данных о частоте динамического контроля в обследованных группах больных представлена в табл. 3.

Так как распределение признака отличалось от нормального (критерий Шапиро–Уилка) в каждой из групп, для сравнения данных между 2 группами применяли критерий Манна–Уитни (непараметрический аналог критерия Стьюдента). В тех случаях, когда сравнивали частоты наблюдения признаков, использовали критерий χ^2 и точный двусторонний критерий Фишера в зависимости от выполнения условий применимости методов.

Таблица 2. Сопоставление данных КС, ОКТ-КС и морфологического исследования

Показатели	Контрольная группа (n = 24)	Основная группа (n = 26)	Статистические критерии
АКП (5–8 баллов по индексу Рейда)	15 (62,5 %)	14 (56 %)	$p = 0,536$, критерий χ^2
Злокачественные изменения по данным ОКТ	Обследование не проводилось	7 (50 %) из 14	–
Биопсия	15 (100 %) из 15	7 (50 %) из 14	$p = 0,0022$, точный критерий Фишера
Морфология ЦИН 2+	6 (40 %) из 15	4 (28,6 %) из 14	$p = 0,40$, точный критерий Фишера
Ложноположительный результат	9 (60 %) из 15	3 (21 %) из 14	$p = 0,041$, точный критерий Фишера

Таблица 3. Частота динамического контроля в обследованных группах (медиана и доверительный интервал)

Период	Контрольная группа (n = 24)	Основная группа (n = 26)	p (критерий Манна–Уитни)
1-й год	4,0 (3,0; 4,0)	2,5 (2,0; 3,0)	0,0030
2-й год	3,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	0,048
3-й год	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,0010
Все время	9,0 (7,0; 10,0)	7,0 (5,0; 8,0)	0,000081

Как видно из табл. 3, число необходимых контрольных осмотров в каждый год и за весь период наблюдения было достоверно ($p < 0,05$) меньше в основной группе, что статистически обоснованно свидетельствует о положительной роли ОКТ в снижении объема диагностических исследований.

Показатели доверительного интервала свидетельствуют о том, что с 95 % вероятностью при увеличении групп достоверность различий между ними сохранится.

За весь период наблюдения в основной группе при проведении ОКТ-прицельной биопсии не зарегистрировано ни одного случая повторных эксцизий. В контрольной группе необходимость повторного выполнения биопсии возникла у 4 ВПЧ-инфицированных пациенток, так как сохранялись значительные кольпоскопические изменения. Однако при морфологическом исследовании выраженных неопластических изменений эпителия обнаружено не было. Достоверность различий между группами по критерию Стьюдента ($p = 0,0013$) статистически значима.

Сравнение результатов исследований в основной и контрольной группах показало, что включение метода ОКТ-КС в протокол наблюдения пациенток с заболеваниями шейки матки снижает число ложноположительных заключений КС и необоснованных биопсий на 39 %. Информация, полученная при ОКТ, позволяет уменьшить число контрольных осмотров при динамическом наблюдении.

Обсуждение и заключение

ВПЧ, длительно персистируя в клетках МПЭ слизистой оболочки шейки матки, приводит к развитию доброкачественных и злокачественных морфологических изменений, которые проявляются в виде АКП различной степени выраженности. АКП не имеют строгой специфичности и определяются при различных морфологических состояниях покровной ткани экцервикса, это приводит к недостаточной специфичности кольпоскопического исследования (от 10 до 48 %) [3, 4, 17]. В связи с этим в настоящее время все чаще высказывается точка зрения об обоснованности хирургической агрессии (множественные биопсии и лечебно-диагностические эксцизии) для более эффективной диагностики патологии шейки матки [11]. Таким образом, несомненную клиническую значимость имеет разработка новых современных диагностических технологий для улучшения неинвазивной диагностики патологии шейки матки. ОКТ является высокоинформативным методом диагностики неоплазии шейки матки (диагностическая точность – 81 %) с хорошим индексом согласия специалистов (каппа 0,65) [14]. Это и обуславливает целесообразность использования ОКТ для дифференцировки кольпоскопических признаков и компенсации недостатков КС. Проведенное клиническое исследование убедительно доказывает эффективность комбинированного использования КС и ОКТ. Применение такого подхода позволило отказаться от ошибочных биопсий, а на этапе мониторинга оптими-

зировать использование цитологических методов исследования и КС.

Медицинская значимость предлагаемого подхода связана со снижением хирургической агрессии без риска для чувствительности диагностического протокола, о чем свидетельствуют 3-летние наблюдения. Социально-экономическая эффективность основана

на значительном снижении числа неоправданных хирургических процедур и лабораторных исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (соглашение 8147) и программы Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине»

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин. *Акуш и гин* 2011;(5):123–8.
2. Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005. 373 с.
3. Маршетта Ж., Декамп Ф. Кольпоскопия. Метод и диагностика. Пер. с франц. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 200 с.
4. Минкина Г.М., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М: Аэрограф-медиа, 2001. 118 с.
5. Роговская С.И., Лопатина Т.В., Аполихина И.А. Основы кольпоскопии. М., 2010. 270 с.
6. Роговская С.И., Баданова Л.А. Оценка клинической и экономической эффективности методов диагностики цервикальных неоплазий. *Рос вестн акуш-гин* 2011;(4):39–43.
7. Massad L.S., Collins Y.C. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):424–8.
8. Ronco G., Giorgi Rossi P. New paradigms in cervical cancer prevention: opportunities and risks. *BMC Women's Health* 2008;8:23.
9. Stoler M. Accuracy and limitations of colposcopic performance. *Proc Eurogin* 2010;46.
10. Gage J.C., Hanson V.W., Abbey K. et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006;108(2):264–72.
11. Pretorius R.G., Belinson J.L., Qiao Y.L. Regardless of colposcopic skill, performing more biopsies increases the yield of CIN 3 or cancer. *Proc Eurogin* 2010;74.
12. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(6):1383–92.
13. Кузнецова И.А., Гладкова Н.Д., Шахова Н.М., Качалина Т.С. Оптическая когерентная томография в оценке состояния шейки матки. Диагностическая эффективность оптической когерентной томографии при неоплазии шейки матки. *Акуш и гин* 2003;(6):33–5.
14. Кузнецова И.А., Шахова Н.М., Январева И.А. Оптическая когерентная томография в гинекологии. В кн.: Руководство по оптической когерентной томографии. Под ред. Н.Д. Гладковой, Н.М. Шаховой, А.М. Сергеева. М.: Медицинская книга, 2007. С. 176–202.
15. Escobar P.F., Belinson J.L., White A. et al. Diagnostic efficacy of optical coherence tomography in the management of pre-invasive and invasive cancer of the uterine cervix and the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(3):470–4.
16. Стрижаков А.Н., Давыдов Л.Д., Белоцерковцева Л.Д. Клиническая кольпоскопия. М.: Медицина, 2002. С. 72.
17. Ferris D.G., Litaker M.S. ALTS Group. Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid Colposcopic Index during ALTS. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3):704–10.
18. Кузнецова И.А. Диагностические возможности оптической когерентной томографии в оценке состояния шейки матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 23 с.
19. Кузнецова И.А., Шахова Н.М., Качалина Т.С. и др. Особенности данных кольпоскопии при оптической когерентной томографии. *Акуш и гин* 2011;(6):33–5.