На правах рукописи

БЕЛОУСОВ
МИХАИЛ МИХАЙЛОВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ВПЧ - ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОК С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТЕЛА И ШЕЙКИ МАТКИ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2025

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Щукина Наталья Алексеевна**

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Минкина Галина Николаевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита диссертации состоится «__»_____2025 года в «___» часов на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (https://moniiag.ru) государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан «__»_____2025

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н. Федоров Антон Андреевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Папилломавирусная инфекция является одной из самых распространенных среди заболеваний, передающихся половым путём, вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) являются основной причиной рака шейки матки, вульвы, влагалища, анальной области, орофарингенитального рака (Н.В. Зароченцева и др., 2022г), при этом в 55-60% наблюдений рака шейки матки выявляется штамм ВПЧ ВКР 16 типа. Длительная персистенция ВПЧ ВКР является основным фактором возникновения и прогрессирования неоплазий различной локализации.

Карцинома влагалища – редкая малоизученная опухоль, ее доля среди всех злокачественных новообразований наружных и внутренних половых органов у женщин составляет 1- 4%, однако с 2011 года наблюдается прирост заболеваемости злокачественными образованиями влагалища на 16,4% (Gretsova O.P., Kostin A.A. et al., 2017; Каприн А.Д., Старинский В.В. с соавт., 2018). Преинвазивные признаки рака влагалища диагностируют в виде вагинальных интраэпителиальных неоплазий (VAIN). Если ранее считалось, что VAIN выявляется реже, чем рак влагалища (0,5% от всех опухолей нижних отделов половых путей), то в исследовании 2015 года (He Y. et al.) VAIN составили 12,2%, что всего в четыре раза меньше, чем CIN – шеечные интраэпителиальные неоплазии - 48,0%. Связь VAIN с CIN встречается в 65% наблюдений, с VIN (поражения вульвы) - в 10% (Frega A. et al., 2013). По имеющимся мировым и отечественным данным, частота VAIN после гистерэктомии у ВПЧ - скомпроментированных пациенток варьируется от 7,4% до 39,5% (Cong Q. et al., 2018; Kim M. K. et al., 2018; Волгарева Г. М., 2020; Зароченцева Н.В. с соавт., 2020, 2022). Однако, по сравнению с другими интраэпителиальными неоплазиями, такими, как CIN или VIN (интраэпителиальная неоплазия вульвы), существуют крайне скудные знания про способности VAIN к про - или регрессии (Lamos C. et al., 2016). И если в настоящее время широко изучена роль ВПЧ ВКР в развитии дисплазии шейки матки и установлены наиболее патогенные типы ВПЧ ВКР, то ассоциация данных вирусов с интраэпителиальными неоплазиями влагалища малоизучена, полученные данные значительно разнятся, особенно после гистерэктомии. Cong Q. et al. (2018) наблюдали вагинальную неоплазию, спровоцированную недостаточным

иссечением стенки влагалища у 39,5% пациенток после гистерэктомии. Особенности лечения VAIN после гистерэктомии заключаются в том, что все имеющиеся в арсенале хирургические, фотодинамические и лучевые методы лечения использовать очень рискованно, поскольку пораженные ткани находится в анатомически «тесной» зоне - куполе влагалища, где после удаления матки спереди интимно прилежит мочевой пузырь, сзади - прямая кишка, сбоку - мочеточники и крупные сосудистые стволы. Т.о., существует необходимость более детального изучения поражения влагалища у ВПЧ - скомпроментированных пациенток 00после гистерэктомии.

Степень разработанности темы. По сведениям Всероссийского центра изучения общественного мнения (2018 г.), о ВПЧ ВКР слышало менее половины жителей (44%), о том, они могут вызвать онкологические заболевания - 39%. Сведениями о том, что ВПЧ ВКР могут персистировать после ампутации шейки матки и даже после полного удаления матки, не обладают даже некоторые акушеры – гинекологи, считая гистерэктомию панацеей при ВПЧ – инфекции, при этом частота выявления VAIN после гистерэктомии у ВПЧ - скомпроментированных пациенток по мировым и отечественным данным высока и достигает 39,5% (Cong Q. et al., 2018; Kim M. K. et al., 2018; Волгарева Г. М., 2020; Зароченцева Н.В. с соавт., 2020, 2022). Если в настоящее время широко изучена роль ВПЧ ВКР в развитии дисплазии шейки матки и установлены типы ВПЧ, наиболее часто встречающиеся при данной патологии (Зароченцева Н.В. с соавт., 2020 - 2024; Доброхотова Ю.Э., 2013, 2024; Минкина Г.Н., 2011, 2021), то ассоциации ВПЧ с VAIN различной степени малоизучены, полученные данные разноречивы. Отдельная проблема - VAIN после гистерэктомии. По итогам большого популяционного когортного исследования в Швеции определено, что после гистерэктомии рак влагалища встречается чаще по сравнению с неоперированными женщинами, и особенно часто у женщин с ВПЧ и CIN в анамнезе (Alfonzo E et al,. 2020). В большинстве наблюдений VAIN у пациенток с персистирующей ВПЧ инфекцией развивается в верхней трети влагалища, а средняя и нижняя трети поражаются менее чем в 10%. VAIN после гистерэктомии обычно лоцируется в складках купола влагалища на 3 и 9 ч, так называемых «собачьих ушках» сводов влагалища, анатомически «тесной» зоне - куполе влагалища, что осложняет любое

лечение (хирургическое, лучевое) в данной области, при этом малоэффективна даже фотодинамическая терапия (Su Y. et al, 2022). Все вышеизложенное обусловило выбор темы и определило цель исследования.

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения у ВПЧ - позитивных пациенток с сочетанными заболеваниями тела и шейки матки путем оптимизации предоперационной подготовки и техники хирургического лечения.

Для выполнения цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Оценить частоту персистенции ВПЧ во влагалище после гистерэктомии (типы, вирусная нагрузка).
2. Изучить структуру и тяжесть заболеваний влагалища (VAIN, рак влагалища) у пациенток после гистерэктомии, выявить преимущественную локализацию поражения.
3. Оптимизировать тактику предоперационной подготовки у ВПЧ позитивных пациенток перед гистерэктомией путем применения современного противовирусного препарата, оценить его противовирусную активность.
4. Оптимизировать технику гистерэктомии у ВПЧ позитивных пациенток, оценить целесообразность эффективность и безопасность предложенной методики, определить показания для ее применения.
5. Разработать алгоритм ведения ВПЧ позитивных пациенток, которым планируется проведение радикальных операций по поводу заболеваний тела и шейки матки.

Научная новизна исследования.

В результате проведенного исследования установлена высокая частота персистенции ВПЧ ВКР и заболеваний влагалища - 34,5% (VAIN 1 ст. - 26,7%, VAIN 2 ст. - 4,3%, VAIN 3 ст. - 1,7%, карцинома - 1,7%) после гистерэктомии с преимущественной (95%) локализацией поражения в куполе влагалища. Доказано, что на развитие пролиферативных заболеваний влагалища после гистерэктомии достоверно влияет персистенция ВПЧ ВКР 16 типа и наличие ВПЧ - ассоциированных заболеваний шейки матки. За счет применения противовирусного белково-пептидного комплекса из лейкоцитов животных впервые оптимизирована схема предоперационной подготовки у ВПЧ - позитивных пациенток, позволившая снизить вирусную нагрузку в среднем, в

полтора раза. Впервые в рамках проведенной работы оптимизирована техника гистерэктомии у ВПЧ ВКР - позитивных пациенток (гистерэктомия с дополнительная резекцией 1–1,5 см верхней трети влагалища), определены показания для ее применения, доказана эффективность (персистенция ВПЧ ВКР после стандартной гистерэктомии - 44,83%, после модифицированной - 16,67%).

Теоретическая и практическая значимость.

Определены факторы риска развития VAIN после гистерэктомии у ВПЧ - позитивных пациенток. Впервые в рамках проведенной работы разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм ведения ВПЧ - позитивных пациенток, которым планируется проведение радикальных операций по поводу заболеваний тела и шейки матки, содержащий оптимизированную схему предоперационной подготовки, включающей противовирусную терапию для снижения вирусной нагрузки и модифицированную методику хирургического лечения с дополнительным иссечением влагалища при формировании купола для минимизации риска развития и прогрессирования VAIN после гистерэктомии.

Методология и методы исследования.

В диссертационной работе представлены результаты одноцентрового контролируемого исследования категории «наблюдение – контроль», выполненного на базе поликлинического отделения и отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО МОНИИАГ имени академика В.И. Краснопольского за период с 2022 по 2024 гг. Работа основана на анализе обследования и лечения 176 пациенток с заболеваниями тела и шейки матки, требующими радикального хирургического лечения (гистерэктомии) с верифицированным ВПЧ ВКР - положительным анализом (дизайн исследования представлен на рисунке 1).

I группа – ретроспективное исследование – 116 пациенток с различными заболеваниями тела и шейки матки и положительным анализом на ВПЧ ВКР, которым произведено оперативное лечение в объеме гистерэктомии (наблюдение в течение 2-6 лет). II группа – проспективное исследование – 60 пациенток с заболеваниями тела и шейки матки и положительным анализом на ВПЧ ВКР, которым проведено оперативное лечение в объеме гистерэктомии: IIA группа - 30 пациенток, которым проведена предоперационная медикаментозная подготовка

при помощи препарата белково-пептидного комплекса, обладающего противовирусным и противовоспалительным действием и IIB группа – 30 пациенток со стандартной предоперационной подготовкой. После проведения лечения с сопоставимыми локациями и ВПЧ–титрами пациентки II группы были подразделены по критерию «Модифицированная, с резекцией влагалища и без» на подгруппы: IIR подгруппа - 24 пациентки, которым проведена экстирпация матки с резекцией верхней трети влагалища (на 1 -1,5 см ниже границы шейки матки) и II NR подгруппа – 36 пациенток, которым проведена гистерэктомия по стандартной методике (отсечение матки непосредственно по границе влагалища и шейки матки).

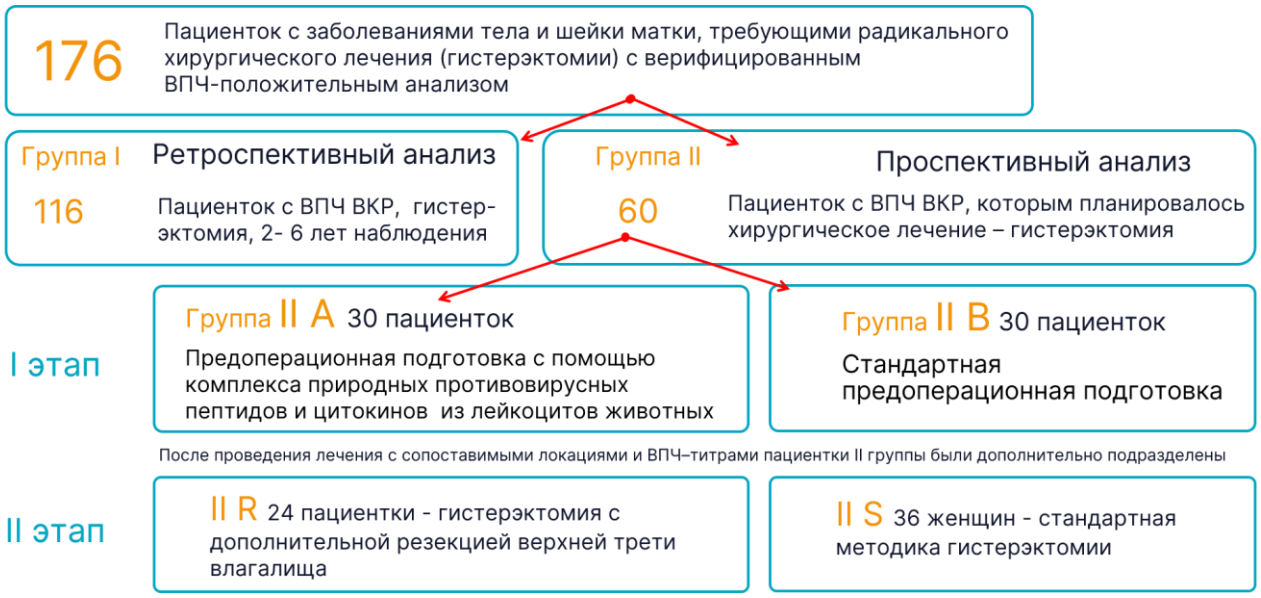


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения - пациентки с заболеваниями тела и шейки матки, которым выполнено оперативное лечение в объеме гистерэктомии, наличие ВПЧ ВКР. Критерии исключения – наличие c-r in citu шейки матки, онкопатология любой локализации, отказ от участия в исследовании.

Клиническое обследование включало сбор жалоб, изучение анамнеза, стандартное гинекологическое обследование, кольпоскопию, вагиноскопию (выполнены в поликлиническом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского, руководитель – проф. Балан В.Е.), молекулярно-биологический метод (ПЦР - диагностика с определением типа ВПЧ ВКР и вирусной нагрузки до - и после лечения и гистерэктомии и жидкостное цитологическое исследование (в клинико – диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И.

Краснопольского, руководитель – д.м.н. Будыкина Т.С.); патоморфологическое исследование биопсийного и операционного материала выполнены в патологоанатомическом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского (руководитель – д.м.н. Баринова И.В.).

Положения, выносимые на защиту:

1. До операции у ВПЧ - скомпроментированных пациенток имеется преимущественно сочетанное поражение (два и более типа ВПЧ ВКР с доминирующим поражением 16 типом и высокой вирусной нагрузкой. После гистерэктомии - высокий уровень персистенции ВПЧ ВКР и поражения влагалища - 34,5% (VAIN 1 ст. - 26,7%, VAIN 2 ст. - 4,3%, VAIN 3 ст. - 1,7%, карцинома влагалища –1,7%), преимущественная локализация (95%) - купол влагалища.
2. Использование противовирусного белково – пептидного комплекса из лейкоцитов животных в программе дооперационной подготовки пациенток с ВПЧ ВКР способствует достоверному, в среднем, в полтора раза, снижению вирусной нагрузки, а также отсроченному эффекту – дополнительному достоверному снижению титра ВПЧ ВКР через 2 и 6 месяцев после гистерэктомии по сравнению с контрольной группой.
3. Простота и эффективность методики модифицированной методики позволяют рекомендовать гистерэктомию с дополнительной резекцией 1-1,5 см влагалища в качестве операции выбора у ВПЧ - скомпроментированных пациенток с факторами риска развития пролиферативных заболеваний влагалища.
4. Достоверными факторами риска персистенции ВПЧ ВКР и развития пролиферативных заболеваний влагалища после гистерэктомии является: 1) наличие высокого титра ВПЧ ВКР, 2) 16 типа ВПЧ ВКР, 3) ВПЧ – ассоциированных заболеваний шейки матки, 4) возраст старше 58 лет, 5) оперативный доступ – лапаротомия, 6) наличие хронических дисбиотических заболеваний влагалища.
5. Эрадикация ВПЧ ВКР – чрезвычайно сложная и нерешенная к настоящему времени задача. Принимая во внимание частоту ВПЧ

ассоциированных заболеваний влагалища, их бессимптомное течение, в наблюдении после гистерэктомии нуждаются пациентки с персистенцией 16 типа ВПЧ ВКР, интраэпителиальными заболеваниями шейки матки в анамнезе и хроническими нарушениями влагалищного биоценоза. Дооперационная подготовка противовирусными препаратами и частичная резекция верхней трети влагалища при оперативном лечении снижает риск ВПЧ – ассоциированных заболеваний влагалища.

Степень достоверности и апробация результатов. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Данные анализировали с применением параметрических и непараметрических методов. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (±SD). Категориальные данные представляли с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Для оценки статистически значимых различий между показателями использовали непараметрические критерии (Краскела-Уоллиса, $\chi 2$ Пирсона, Мак-Неймара). Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. С целью количественной оценки связи между определенным исходом и фактором риска использовали показатель отношения шансов (ОШ). Для анализа значимости признаков при прогнозировании риска прогрессирования ВПЧ ВКР и заболеваний влагалища применялся метод анализа ROC-кривых. Корректное использование современных методик статистической обработки полученных данных, наличие двух групп пациентов для сравнения альтернативных подходов к лечению данного заболевания, достаточный для анализа объем выборок пациентов в каждой из выделенных групп, длительные сроки послеоперационного наблюдения для оценки результатов исследования служат аргументами в пользу того, что представленные результаты настоящей работы имеют высокую доказательную базу и степень достоверности.

Основные положения работы доложены и обсуждены на: VII Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (17.02.2023г.), научно-практической конференции «Здоровье женщины. Онкопрофилактика гинекологических заболеваний» (21-

22.03.2024г.), VIII общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (6-9.09.2024). Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в практическую работу ГБУЗ МО МОНИИАГ имени академика В.И. Краснопольского, базовых учреждений здравоохранения Московской области, кафедры акушерства и гинекологии при ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Личный вклад автора в проведенное исследование – диссертантом лично проведен сбор и анализ анамнестических данных и комплексное обследование 176 пациенток с положительным анализом на ВПЧ ВКР, направленных на радикальное хирургическое лечение. Автор принимал непосредственное участие в проведении обследования в до - и послеоперационном периоде, оперативном лечении, осуществлял послеоперационный мониторинг и последующее наблюдение пациенток. Автором лично проведены сбор, составление, копирование и хранение базы данных из первичной документации, систематизация и анализ полученных данных, частично выполнена статическая обработка. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке – 95%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные положения и выводы, представленные в диссертации, автором получены лично. Подготовлены и опубликованы 5 научных работ, в том числе 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК и 1 - в журналах, включенных в базу Scopus.

Диссертация написана на русском языке, изложена на 124 страницах компьютерного текста и состоит из общей характеристики работы, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация включает 39 таблиц, иллюстрирована 7 рисунками. Список используемой литературы состоит из 129 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение.

Первая задача исследования посвящена оценке частоты персистенции ВПЧ после гистерэктомии (типы, вирусная нагрузка). Для этого обследованы 116 пациенток с положительным ВПЧ - статусом, которым произведена гистерэктомия (наблюдение в диапазоне 2- 6 лет после гистерэктомии). Средний возраст больных

составил 51,26 ± 10,07 лет (медиана - 50 лет, квартили - 44 года и 59 лет, минимальный возраст – 32 года, максимальный – 74). Экстрагенитальные заболевания имели 92,2% женщин, наиболее часто встречались сердечно-сосудистые (26,5%), нарушение жирового обмена (25%), хронические заболевания желудочно – кишечного тракта (19%), хронические заболевания легких (10,7%). Основными показаниями к гистерэктомии были: симптомная миома матки (31%), рецидивирующие ГПЭ и атипическая гиперплазия эндометрия (11,5%) эндометриоз (7,8%), опухоли яичников (9,5%), тяжелые формы пролапса (9,5%) и диспластические заболевания шейки матки - облигатные формы предрака шейки матки (31%), при этом заболевания были сочетанными у 44,9% пациенток. Перед операцией у пациенток выявлено преимущественно сочетанное поражение (два и более типа ВПЧ ВКР - 55%) и доминирующее поражение 16 типом (37,7%), после операции - персистистенция преимущественно 16 типа ВПЧ ВКР (17,7%). Сравнение двух групп «Заболевания влагалища нет/есть после гистерэктомии» показало достоверное значимое различие (на 58,6%) развития пролиферативных заболеваний влагалища при персистенции именно ВПЧ ВКР 16 типа (P < 0,0001), что еще раз подчеркивает важность профилактической и дополнительной вакцинации против основных штаммов ВПЧ ВКР, включающих 16 тип. Наличие ассоциированных ВПЧ - заболеваний шейки матки также достоверно (P = 0,0002) влияло на развитие заболеваний влагалища после гистерэктомии.

Так, CIN I - CIN III имелись у 82,5% женщин с выявленными заболеваниями влагалища после гистерэктомии (в группе без заболеваний влагалища - 47,37% - P =0,0002). Расчет и оценка абсолютного и относительного риска заболеваний влагалища после гистерэктомии показал, что анализируемый фактор - заболевания шейки матки до гистерэктомии у ВПЧ – скомпроментированных пациенток - имел достоверную статистическую значимость влияния на показатель «Заболевания влагалища после гистерэктомии» с высоким диапазоном уровней рисков до 45,6% (при отсутствии заболеваний шейки матки – 13,3%). Изменение риска (95% ДИ) составил 32,3 (16,8; 47,7)%, относительный риск 95% ДИ - 3,42 (1,55; 7,53), при очень высоком уровне достоверности - P = 0,0003. С остальными сравниваемыми параметрами - возрастом, паритетом, наличием и характером экстрагенитальной патологии, гинекологическими заболеваниями (в том числе патологией

эндометрия) такой связи не отмечено, т.е. они статистически значимо не влияли на формирование заболеваний влагалища, связанных с ВПЧ ВКР.

Согласно МКБ-10, влагалищные интраэпителиальные неоплазии подразделяются на VAIN I – слабовыраженная дисплазия влагалища, VAIN II – умеренная дисплазия, VAIN III - тяжелая дисплазия.

Вторая задача исследования – изучение структуры и тяжести заболеваний влагалища у пациенток с ВПЧ ВКР после гистерэктомии, выявление преимущественной локализации поражения. Оценка характера и тяжести заболеваний влагалища после гистерэктомии показала в нашем исследовании очень высокий уровень персистенции ВПЧ ВКР и поражения влагалища: отсутствие заболеваний и нормальная вагиноскопическая картина выявлена только у 76 из 116 обследованных пациенток, что составило 65,5%, у 40(34,5%) пациенток с персистенцией ВПЧ ВКР выявлены интраэпителиальные поражения влагалища: VAIN 1 степени - у 31 (26,7%), 2 степени - у 5 (4,3%), 3 степени - у 2 (1,7%), карцинома влагалища – у 2 (1,7%) женщин.

В ранних исследованиях (Gemmell J. et al., 1990; Coronel-Brizio P. et al.,1999; Babarinsa I. et al., 2006) высказывались предположения о том, что риск развития VAIN и рака влагалища может быть значительно повышен у женщин, перенесших гистерэктомию по поводу ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Более поздние изыскания подтвердили мнение о том, что в том, что частота выявления VAIN после гистерэктомии у ВПЧ - скомпроментированных пациенток высока и может достигать 39,5% (Li H., 2012; Li Z., 2013, Zhang J., 2015, Schockaert S., 2008, Kim M.K., 2018), Ровинская О.В., Зароченцева Н.В.,2022). Наши данные подтверждают эти сведения (частота поражения влагалища - 34,5%). Также, по нашим данным, преимущественным местом поражения являлась верхняя треть влагалища, а именно, нередко рубцово - измененный купол влагалища и прилежащая непосредственно к нему слизистая влагалища на 3 и 9 часах условного циферблата: данная локация наблюдалась у 38 из 40 пациенток, что составило 95%. Многие исследовали (Kalogirou D. C. et al., 1997; Massad LS., 2008; Зароченцева Н.В. с соавт., 2020; Ровинская О.В., Зароченцева Н.В. с соавт., 2022) обращали особое внимание на мало - и асимптомное течение VAIN. Мы также отметили бессимптомное течение заболеваний влагалища у всех обследованных нами

пациенток. Диагноз (VAIN, онкозаболевания) был установлен только в ходе программного обследования после выявления персистенции ВПЧ ВКР, аномальной цитологической картины и проведения прицельной биопсии из патологических участков, выявленных в процессе вагиноскопии. Т.о., следует признать, что пациентки с ВПЧ ВКР после гистерэктомии нуждаются в детальном обследовании, принимая во внимание малосимптомное течение заболеваний вплоть до малигнизации.

Третья задача настоящего исследования посвящена оптимизации тактики предоперационной подготовки у ВПЧ - позитивных пациенток путем применения противовирусного препарата, оценке его противовирусной активности. По мнению многих отечественных и зарубежных ученых, одним из основных противовирусных механизмов защиты репродуктивного тракта является врожденный иммунитет за счет выработки цитокинов (Ершов Ф.И., Неровлянский А.Н., 2018; Викулов Г.Х. с соавт., 2019; Asiaf A. et al., 2014). Иммунокоррекция является важнейшим компонентом лечения и реабилитации пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями (Гизингер О.А. с соавт,. 2022; Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. с соавт., 2019; Кореева Н.В., Доброхотова Ю.Э. 2020). К сожалению, до настоящего времени иммунокоррекции в гинекологической практике уделяется недостаточно внимания, хотя значительные успехи в лечении и профилактике многих инфекционных заболеваний в других дисциплинах достигнуты только за счет комплексного лечения. Из всей группы препаратов особенно оправданным является применение иммуномодуляторов – цитокинов с противовирусной активностью (Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. с соавт., 2019; Кореева Н.В., Доброхотова Ю.Э., 2013, Гизингер О.А. с соавт., 2022; Зароченцева Н.В. с соавт., 2023).

II группа нашего исследования - 60 ВПЧ - скомпроментированных пациенток с заболеваниями тела и шейки матки, которым запланировано и проведено оперативное лечение в объеме гистерэктомии. Показаниями (основное/сопутствующее) к проведению гистерэктомии у ВПЧ - инфицированных пациенток в данной группе были: симптомная миома матки (30/31,6%), эндометриоз (1,6/23,3%), опухоли яичников (0/6,6%), заболевания шейки матки - облигатные формы предрака шейки матки (53,3/10%), патология эндометрия –

рецидивирующие ГПЭ, атипическая гиперплазия (5/13,3%), опущение и выпадение внутренних половых органов (10/18,3%). Средний возраст обследованных пациенток - 52 года (медиана - 50 лет, квартили - 44 года и 60 лет, минимальный возраст обследованных – 36 лет, максимальный – 76 лет). Экстрагенитальные заболевания имелись у 91,7% женщин: сердечно-сосудистые - 69,5%, нарушение жирового обмена – 1- 3 степени - 40%, хронические заболевания желудочно – кишечного тракта - 37,3%. Несмотря на средний возраст пациенток 52 года, хронические заболевания легких имелись у 10,3%, хроническая никотиновая зависимость – у 43,3%. Обращает на себя внимание наличие различных заболеваний молочной железы у 49,2% женщин, что можно объяснить тщательным их обследованием перед оперативным лечением, включающим обязательную маммографию, а также наличием гормонозависимых заболеваний (миома, эндометриоз, ГПЭ). По критериям включения у всех пациенток имелся ВПЧ ВКР.

ВПЧ – ассоциированные заболевания шейки матки имели 38(63,3%) обследованных пациенток, при этом эксцизии шейки матки в анамнезе были у 16(26,7%), конизации - у 26(43,3%), из них повторные конизации - у 4(6,7%). Особенности биоценоза влагалища у пациенток с ВПЧ – инфекцией на этапе обследования и подготовки к хирургическому лечению характеризовались присутствием в биотопе анаэробных бактерий (бактериальный вагиноз - 30%), аэробной патологической флоры (20%) грибковой флоры (23,3%) и различных видов ИППП (26,7%), однако, распределения между двумя группами (противовирусная терапия/без терапии) были однородными. Длительность персистенции ВПЧ ВКР составила в среднем 4 года 8 месяцев (медиана – 3 года, квартили 1 год и 7 лет, вариативность - от впервые выявленного ВПЧ ВКР до 19 лет персистенции вируса). Результаты сравнения основных параметров обеих групп (противовирусная терапия/без терапии) до лечения показал, что в категории «возраст, анамнез, паритет, характер генитальной и экстрагенитальной патологии, наличие ВПЧ – ассоциированных заболеваний шейки матки, особенности биоценоза влагалища, вирусная нагрузка» все показатели статистически достоверно не различались.

Проведенная нами в проспективном исследовании оценка (типы вирусов, нагрузка) до гистерэктомии показала, что, как и у женщин ретроспективного

исследования, наиболее часто имелось сочетание двух и более типов ВПЧ ВКР (54%) при доминирующем поражении 16 типом (62,5%). Наша задача заключалась в снижении вирусной нагрузки перед гистерэктомией. 30 пациенткам IIA группы проведена подготовка белково - пептидным комплексом из лейкоцитов животных (отечественный цитокиновый препарат с противовирусным и противомикробным действием). Препарат применялся амбулаторно по схеме: 1 суппозиторий (25 ЕД) интравагинально, 20 свечей/курс). IIB группу составили 30 пациенток со стандартной подготовкой.

До лечения вирусная нагрузка была высокой, особенно у пациенток с сочетанием двух и более типов вирусов, например, средний ВПЧ – титр до лечения в группе II A (с предоперационной подготовкой) составил 4,77 ± 1,74 Lg (копий/образец). Результаты: непосредственно после лечения в данной группе (II A) ВПЧ - титр достоверно снизился и составил 2,87 ± 2,27 Lg копий/образец, т.е на фоне лечения отмечено достоверное снижение вирусной нагрузки, в - среднем, в полтора раза (например, по доминирующему 16 типу ВПЧ ВКР с 5,04 до 3,2 Lg (копий/образец); при этом у 5 пациенток (имевших 31 и 53 типы ВПЧ ВКР) наблюдалась полная элиминация вирусов. Каких – либо наблюдаемых или отсроченных побочных явлений, связанных с применением препарата, нами не отмечено, что позволяет рекомендовать его в программе предоперационной подготовки пациенток с ВПЧ ВКР, при этом следует отметить не только прямой, но и отсроченный эффект применения препарата: значимые достоверные изменения обнаружены для показателя «ВПЧ, титр» в группе «Противовирусная терапия» через 2 и 6 месяцев после гистерэктомии – через 2 месяца выявлено достоверное снижение в среднем, на 3,8 Lg (копий/образец) ($P < 0,0001$); через 6 месяцев - в среднем, на 4,3 Lg (копий/образец) - $P < 0,0001$. Нормальная вагиноскопическая картина через 2 месяца после гистерэктомии в группе больных, получивших терапию, имелась в 96% наблюдений, в группе контроля - в 80%. Фотодинамическая терапия в последующем была применена для лечения у 11,54% пациенток группы IIB и только у 3,33% - группы IIA.

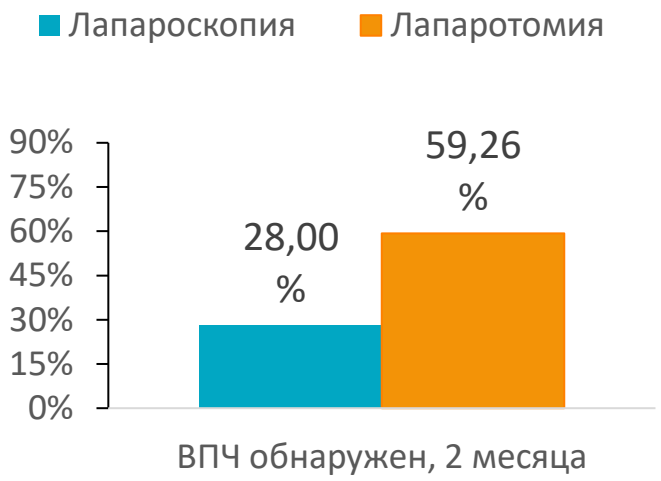
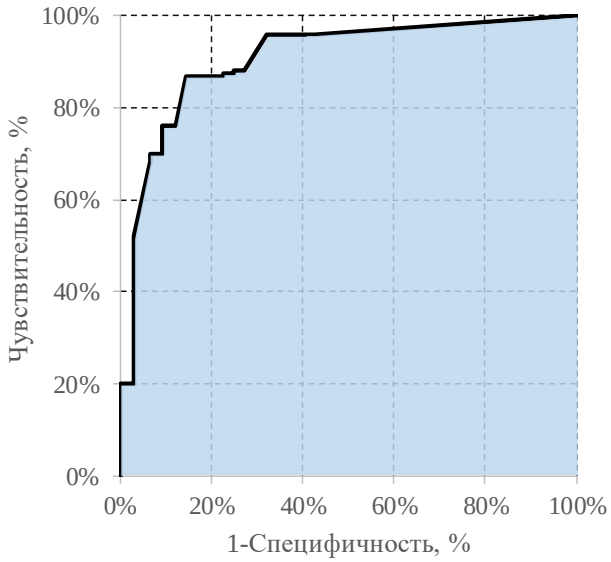


Рис. 2 Частота выявления ВПЧ ВКР через 2 месяца после гистерэктомии при использовании различных и технологий (лапароскопия/лапаротомия).

Как представлено на рис. 2, после гистерэктомии базисный показатель (ВПЧ обнаружен) при сравнении доступов статистически значимо изменились в пользу лапароскопического доступа (59,3% - лапаротомия и 28% - лапароскопия). Это можно объяснить применением монополярных коагулирующих электродов при отсечении шейки матки от влагалища, а также использованием фиксирующего полулунного клапана маточного манипулятора и проведения резекции влагалища в более комфортных условиях при фиксации матки, т.е. лучшей визуализизации шейки матки, сводов и верхних отделов влагалища.

Тем не менее, следует признать, что эрадикация ВПЧ ВКР – чрезвычайно сложная задача. Математический анализ показал, что ключевыми статистически значимыми факторами риска персистенции ВПЧ после гистерэктомии является наличие: 1) ВПЧ ВКР с титром более 3,4 Lg (копий/образец); 2) ВПЧ - ассоциированных заболеваний шейки матки; 3) хронических заболеваний желудочно – кишечного тракта. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска персистенции ВПЧ после гистерэктомии более чем в 2,6 раза. Остальные три фактора 4) возраст на момент обращения, лет ≥ 58,0 (т.е. косвенно длительность заболевания)», 5) оперативный доступ - лапаротомия и 6) наличие вульвовагинального кандидоза, повышают уровень риска от 59,3% до 71,4%.



Точка отсечения	37,5%
AuROC	0,91
Чувствительность	87,0%
Специфичность	85,7%
Эффективность	86,3%

Прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «ВПЧ ВКР после гистерэктомии обнаружен»

Рис 3. ROC-кривая прогнозирования персистенции ВПЧ ВКР и развития VAIN после гистерэктомии

Четвертая задача исследования была посвящена оптимизации техники гистерэктомии у ВПЧ - позитивных пациенток, оценке эффективности и безопасности предложенной методики, определению показаний для применения. После проведения лечения с сопоставимыми локациями и ВПЧ – титрами пациентки II проспективной группы были подразделены на подгруппы: IIR подгруппа - 24 пациентки, которым проведена экстирпация матки с резекцией верхней трети влагалища; IIS подгруппа – 36 пациенток с классической методикой гистерэктомии. Поводом для данного исследования явились многочисленные сообщения о технических трудностях диагностики и лечения VAIN после гистерэктомии. Guo L. с соавт, 2020 и Cong Q. с соавт., 2019, отметили, что локализация процесса в углублениях купола влагалища не давала возможности провести адекватную вагиноскопию и затрудняла даже взятие материала для цитологического исследования, ввиду этого заболевание диагностировалось уже в стадии, когда поражение влагалища достигало нескольких сантиметров. Авторы считают, что расширение объема оперативного лечения до резекции стенок влагалища является логичной, но малоизученной профилактической мерой.

Техника примененной нами модифицированной лапаротомической/лапароскопической гистерэктомии с частичной резекцией верхней трети влагалища заключалась во вскрытии и отсечении влагалища ниже стандартного уровня на 1 - 1,5 см (т.е. ниже наиболее «излюбленной» и

труднодоступной для дальнейшего наблюдения локализации VAIN) после дополнительного пересечения и лигирования (коагуляции) парацервикальных и паравагинальных тканей с обеих сторон на 1 - 1,5 см.

Результаты применения модифицированной техники гистерэктомии у ВПЧ позитивных пациенток: через 2 месяца после гистерэктомии наиболее патогенный 16 тип ВПЧ выявлен у 43,48% пациенток в группе без резекции и реже - у 28,57% в группе с резекцией, 18 тип ВПЧ – у 14,29% и 8,70% пациенток соответственно. Для показателя «31 тип ВПЧ ВКР» - снижение в группе «резекция» составило 38,5%; (P = 0,0087).

Через 6 месяцев наблюдения персистенция ВПЧ ВКР в группе резекции выявлена достоверно, почти в три раза реже (16,67%, P =0,0288), чем в группе стандартной гистерэктомии (44,83%) – рис. 4. Статистически значимое различие в группе резекции обнаружено также для показателя «Нормальная вагиноскопическая картина» (P = 0,0396).

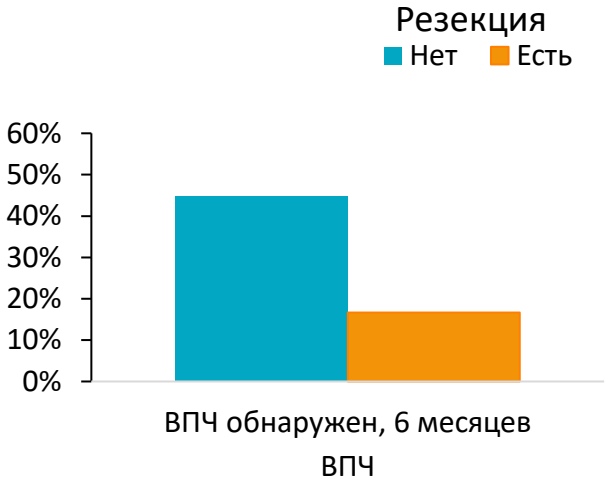


Рис. 4 Частота выявления ВПЧ ВКР через 6 месяцев после выполнения модифицированной и стандартной гистерэктомии.

Сравнение подгрупп резекция/без резекции по критерию «Онкоцитология через 6 месяцев после гистерэктомии» показало, что по оценке NILM оно было равнозначным - 91,67% в обеих подгруппах, VAIN I и VAIN II – по 1 наблюдению, ASCUS - 1 наблюдение в группе без резекции. При этом дополнительное лечение пациенток после стандартной гистерэктомии проводилось чаще – в 39,9% наблюдений, в том числе ФДТ - в 9,38% (в подгруппе с резекцией влагалища – в 16,7%, в том числе ФДТ - в 4,17%).

Простота исполнения, доказанная эффективность, малозатратность по времени (в пределах 3-5 минут), относительная безопасность предложенной методики (отсутствие послеоперационных осложнений в ближайшем и отсроченном послеоперационном периоде) позволяют рекомендовать данную модификацию у ВПЧ - скомпроментированных пациенток группы риска (16 тип ВПЧ ВКР, заболевания шейки матки (CIN I –III), особенно при наличии очагов поражения на границе шеечного и влагалищного эпителия, а также всем пациенткам с ВПЧ ВКР и наличием опущения и выпадения стенок влагалища.

К сожалению, следует признать, что даже модифицированная с резекций влагалища гистерэктомия не может считаться окончательным лечением пациенток с персистирующей ВПЧ – инфекцией, так как полностью не гарантирует отсутствие заболеваний влагалища (VAIN I –III, карцинома) в дальнейшем, и пациентки нуждаются в дальнейшем наблюдении.

Частота гистерэктомий и в мире, и в России, неуклонно растет, прогрессивно увеличивается число ВПЧ – ассоциированных заболеваний, преимущественно за счет пред - и онкологических заболеваний шейки матки, но, как подтверждает наше исследование, растет также число VAIN - интраэпителиальных ВПЧ - ассоциированных заболеваний влагалища. Принимая во внимание их бессимптомное течение, в диспансерном наблюдении после гистерэктомии нуждаются пациентки с персистенцией 16 типа ВПЧ, ВПЧ – ассоцированными заболеваниями шейки матки в анамнезе, хроническими нарушениями влагалищного биоценоза. Дооперационная подготовка противовирусными препаратами и частичная резекция верхней трети влагалища при гистерэктомии достоверно снижает риск развития ВПЧ – ассоциированных заболеваний влагалища.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент в клинических протоколах и рекомендациях или каких-либо иных легитимных документах нет четких данных, описывающих стандартизованную тактику ведения пациенток с ВПЧ ВКР до - и после гистерэктомии (предоперационная подготовка, оптимальная техника операции, послеоперационное ведение, частота, риски и время возникновения ВПЧ - ассоцированных VAIN после гистерэктомии). Определение тактики и

длительности наблюдения в настоящий момент является индивидуальной прерогативой практикующего врача, что напрямую зависит от его квалификации, знаний и клинического опыта. Проведенное нами исследование позволяет сделать следующие выводы.

Выводы:

1. У ВПЧ-позитивных пациенток дооперационно регистрируется преимущественно сочетанное поражение (два и более типа ВПЧ ВКР – 55,2%) с доминированием 16 типа (37,9%) и высокой вирусной нагрузкой (ВПЧ – титр - 5,33 ± 1,82 Lg (копий/образец); после гистерэктомии выявляется преимущественно также 16 тип (17,2%). На развитие пролиферативных заболеваний влагалища после гистерэктомии достоверно влияет персистенция ВПЧ 16 типа (P <0,0001) и наличие ВПЧ–ассоциированных заболеваний шейки матки с высоким диапазоном уровней рисков [ДИ - 32,3 (16,8; 47,7)%, относительный риск ДИ - 3,42 (1,55; 7,53) (P = 0,0003)].

2. Частота выявления VAIN после гистерэктомии у ВПЧ-скомпроментированных пациенток составляет 34,5% (VAIN 1 ст. - 26,7%, VAIN 2 ст. - 4,3%, VAIN 3 ст. - 1,7%, карцинома влагалища –1,7%). Преимущественной локализацией поражения (95%) является верхняя треть влагалища - купол влагалища и прилежащая непосредственно к нему слизистая на 3 и 9 часах условного циферблата.

3. Использование противовирусного белково-пептидного комплекса из лейкоцитов животных в программе предоперационной подготовки пациенток с ВПЧ ВКР способствует достоверному снижению вирусной нагрузки до операции в среднем в полтора раза (по доминирующему ВПЧ 16 типа с 5,04 до 3,2 Lg (копий/образец), а также отсроченному положительному эффекту – достоверно лучшим результатам по сравнению с контрольной группой: снижению титра ВПЧ ВКР через 2 месяца после гистерэктомии, в среднем, на 3,8 от исходного (P < 0,0001) и через 6 месяцев - на 4,3 (P < 0,0001).

4. Модифицированную гистерэктомию с дополнительной резекцией 1-1,5 см влагалища следует рассматривать в качестве операции выбора у пациенток с факторами риска персистенции ВПЧ после гистерэктомии ввиду эффективности методики (персистенция ВПЧ ВКР после гистерэктомии с дополнительной

резекцией влагалища - 16,67%, в подгруппе стандартной операции - 44,83%; P =0,0288) и относительной безопасности (отсутствие осложнений в ближайшем и отсроченном послеоперационном периоде).

5. Ключевыми статистически значимыми факторами риска персистенции ВПЧ после гистерэктомии является наличие: 1) ВПЧ ВКР с титром $\geq 3{,}4$ Lg (копий/образец); 2) ВПЧ 16 типа; 3) ВПЧ – ассоциированных заболеваний шейки матки (CIN I –III), при этом присутствие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска персистенции ВПЧ после гистерэктомии более чем в 2,6 раза. Остальные факторы: 4) возраст на момент обращения, лет $\geq 58{,}0$ (т.е. косвенно длительность заболевания); 5) оперативный доступ – лапаротомия; 6) наличие вульвовагинального кандидоза повышают уровень риска от 59,3% до 71,4%.

6. Даже модифицированная (с частичной резекцией влагалища) гистерэктомия не может считаться окончательным вариантом лечения пациенток с персистирующей ВПЧ–инфекцией, т.к. полностью не гарантирует отсутствие заболеваний влагалища в дальнейшем (VAIN I –III, карцинома влагалища). Принимая во внимание бессимптомное течение заболеваний влагалища, в наблюдении и детальном обследовании после гистерэктомии (группа риска) нуждаются пациентки с персистенцией ВПЧ 16 типа, цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести (CIN I – III) в анамнезе и нарушениями влагалищного биоценоза (хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, вагиниты).

Полученные результаты дают возможность сформулировать **практические рекомендации:**

1. Для снижения риска постоперационных ВПЧ–ассоциированных заболеваний влагалища и снижения вирусной нагрузки в программе предоперационной подготовки пациенток с ВПЧ ВКР целесообразно применение противовирусных препаратов. Отечественный белково-пептидный комплекс из лейкоцитов животных обладает противовирусным и противовоспалительным действием, комплаентен, эффективен. Его целесообразно применять по следующей схеме: в виде суппозиториев 25 ЕД интравагинально на ночь в течение 20 дней (20

суппозиториев/курс).

2. Техника модифицированной техники лапаротомической/ лапароскопической экстирпации матки с частичной резекцией верхней трети влагалища заключается в следующем:

- ✓ до этапа отсечения матки операция выполняется типично (пересекаются, прошиваются (коагулируются) круглые связки матки, собственные связки яичников и мезосальпинксы (воронко-тазовые связки при удалении придатков). Рассекается пузырно-маточная складка и вместе с мочевым пузырем смещается вниз, прослеживается ход мочеточников с обеих сторон. Пересекаются, прошиваются или коагулируются пучки маточных сосудов и кардинальные связки матки;
- ✓ затем, в отличие от стандартной методики, дополнительно пересекаются и лигируются (коагулируются) парацервикальные и паравагинальные ткани на 1 - 1,5 см ниже стандартного отсечения, при этом повторно контролируются границы мочевого пузыря, прямой кишки и ход мочеточников. Влагалище вскрывается ниже стандартного уровня на 1 - 1,5 см, т.е. ниже области наиболее «излюбленной» и труднодоступной для дальнейшего наблюдения локализации VAIN;
- ✓ тело матки с шейкой и резецированной частью влагалища стандартно отсекается, осуществляется гемостаз влагалищной трубки, перитонизация;
- ✓ при использовании лапароскопического доступа целесообразно использование полулунного клапана маточного манипулятора для фиксации матки, обеспечивающего проведение этапа дополнительной резекции влагалища в более комфортных условиях. **Показания.** Данная модификация показана: a) пациенткам с ВПЧ 16 типа; b) при наличии цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести (CIN I–III), особенно очагов поражения на границе шеечного и влагалищного эпителия, т.е у сводов влагалища); c) при наличии опущения и выпадения стенок влагалища.

3. В программу дооперационного обследования ВПЧ-

скомпроментированных пациенток целесообразно включать цитологическое исследование (приоритетна жидкостная цитология), а также проведение расширенной кольпоскопии и вагиноскопии с целью выявления и топирования участков поражения шейки матки и влагалища.

4. ВПЧ–ассоциированные заболевания влагалища протекают бессимптомно или с малым количеством симптомов. Диагноз (VAIN, онкозаболевания) устанавливается в ходе обследования после выявления аномальной цитологической картины и проведения прицельной биопсии из участков, выявленных в ходе вагиноскопии. Преимущественным местом локализации поражения (VAIN I–III) после гистерэктомии является верхняя треть влагалища, а именно, нередко рубцово-измененный купол влагалища и прилежащая непосредственно к нему слизистая влагалища на 3 и 9 часах условного циферблата.
5. ВПЧ-позитивные пациентки после проведенной гистерэктомии нуждаются в диспансерном наблюдении с проведением цитологического исследования, ВПЧ-тестирования и вагиноскопии ввиду высокого риска развития влагалищных интраэпителиальных поражений. Дооперационная подготовка противовирусными препаратами и частичная резекция верхней трети влагалища при оперативном лечении может служить профилактикой развития отсроченных ВПЧ-ассоциированных осложнений.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными следует считать исследования, посвященные диагностике начальных проявлений VAIN с более глубоким изучением морфологических изменений тканей влагалища. Безусловно актуальными будут исследования, по оценке и продвижению ВПЧ – вакцинопрофилактики (CIN и VAIN и VIN), а также все изыскания, направленные на повышение эффективности лечения ВПЧ – ассоциированных заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. «ВПЧ ассоциированные поражения купола влагалища у женщин после гистерэктомии»/ О.В. Ровинская, Н.В. Зароченцева, В.И. Краснопольский, Н.А. Щукина, И.В. Барановичах, Н.С. Меньшикова, М.М. Белоусов//Научно-практический журнал «Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции». − 2022. − No. 1. – P. 52-60. (**Перечень ВАК).**
2. Оптимизация предоперационной подготовки ВПЧ-позитивных пациенток с сочетанной патологией тела и шейки матки/Н.В. Зароченцева, Н.А. Щукина, М.М. Белоусов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023 - Т. 22. − No. 3. – С. 95–101. **(Перечень ВАК, Scopus).**
3. "Ножевая" хирургия в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки (показания, выбор хирургической технологии, результаты/С.Н. Буянова, Н.В. Зароченцева, Н.А. Щукина, Н.В. Дуб, Т.А. Глебов, Н.И. Петросян, М.М. Белоусов// «Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции». 2022 -Т.2. -С. 24-29 **(Перечень ВАК).**
4. Влагалищная интраэпителиальная неоплазия. Диагностика, лечение, профилактика/ Н.В. Зароченцева Н.А.,Щукина Е.А.,Чулкова, Н.С. Меньшикова, Л.К.Джиджихия Ю.М.Белая, А.А.Аксенова, Г.С. Дзюба, О.В.Ровинская, М.М.Белоусов, Т.С.Будыкина//Пособие для врачей ООО "МАКС Пресс".- 2023.-24 с.
5. Методы профилактики вагинальной интраэпителиальной неоплазии у ВПЧ-позитивных пациенток при радикальных операциях/ М.М. Белоусов, Н.А.Щукина, Н.В. Зароченцева [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023.- Том 6. − No. 3. -С. 149-154 **(Перечень ВАК, Scopus)**.