На правах рукописи

НАБИЕВА
ВУСАЛА НАЗИМ КЫЗЫ

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСЦИЗИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор РАН **Зароченцева Нина Викторовна**

Официальные оппоненты:
Доброхотова Юлия Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета

Минкина Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____20__г. 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» Министерства здравоохранения Московской области (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22-А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (http://moniiag.ru) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан «___» _____ 20___г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Щукина Наталья Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире, занимая 4 место среди всех видов рака у женщин и 7 место в целом по всему населению. При этом во всем мире от РШМ каждые 2 минуты умирает 1 женщина, а в среднем в год от РШМ погибает 311 тыс. женщин (Arbyn M. et al., 2020; de Martel C. et al., 2020; Siegel R.L. et al., 2020; Priyadarshini M. et al., 2021). В Российской Федерации РШМ занимает второе место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин в возрасте до 45 лет и первое - по количеству потерянных лет жизни (Каприн А.Д. и соавт., 2020).

Вторичная профилактика РШМ основывается на своевременном выявлении и лечении предраковых заболеваний, к которым относится цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN). Эксцизионные методы лечения позволяют с достаточно высокой эффективностью избавиться от CIN. В то же время частота остаточных поражений/рецидивов после эксцизионного лечения CIN составляет 5–23%, а большинство из них возникает в течение первых 2 лет (Kocken M. et al., 2011; Arbyn M. et al., 2017). Рецидив CIN после эксцизионных методов лечения может быть обусловлен остаточным заболеванием после неполного удаления патологического очага, персистирующей инфекцией вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска или вновь приобретенной инфекцией ВПЧ после лечения (Роговская С.И., 2014; Garland S.M. et al., 2016; Hoffman S.R. et al., 2017). С учетом ключевой роли ВПЧ в развитии CIN и последующего прогрессирования неопластического процесса до РШМ важнейшее значение для снижения вероятности рецидивов имеет комбинированное лечение CIN с применением противовирусных препаратов. Показателем эффективности терапии является снижение вирусной нагрузки в зоне трансформации до эксцизионных манипуляций на шейке матки и уменьшение числа рецидивов после лечения (Назарова Н.М. и соавт., 2018; Давыдов А.И. и соавт., 2020).

С 2006 года в мире с целью первичной профилактики ВПЧ-ассоциированных раков применяется вакцинация против ВПЧ (Минкина Г.Н., 2020; Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., 2021). Кроме профилактического применения вакцины против ВПЧ, в последние годы активно стали изучать возможности использования терапевтической вакцинации против ВПЧ при лечении женщин с CIN. В зарубежных исследованиях получены результаты, указывающие на возможность снижения риска рецидива CIN после вакцинации против ВПЧ (Arbyn M. et al., 2017; Velentzis L.S. et al., 2019; Sand F.L. et al., 2020). Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки в своем заключении уже отметило возможную пользу адъювантной вакцинации против ВПЧ для ранее невакцинированных женщин в возрасте от 27 до 45 лет, получающих лечение по поводу CIN (Sharpless K.E. et al., 2023). В отечественной литературе нет опубликованных работ по применению вакцины с целью профилактики повторного инфицирования ВПЧ после применения эксцизионных методов лечения.

Таким образом, с учетом вышеуказанных обстоятельств, актуальным представляется проведение настоящего исследования, направленного на совершенствование профилактики рецидивов CIN после эксцизионных методов лечения.

Степень разработанности темы. Научная дискуссия о причинах развития рецидивов CIN продолжается. Обсуждаются вопросы персистенции ВПЧ у пациенток с CIN после эксцизий и конизаций шейки матки, а также возможность нового инфицирования ВПЧ таких пациенток. В связи с этим рассматривается использование вакцины против ВПЧ у инфицированных женщин (Athanasiou A. et al., 2020; Barra F. et al., 2020; Karimi-Zarchi M. et al., 2020). Для объяснения возможной эффективности вакцинации инфицированных ВПЧ предложено несколько гипотез. Одна из них заключается в том, что вакцинация против ВПЧ может обеспечить перекрестную защиту от других штаммов ВПЧ, воздействию которых пациенты ранее не подвергались, тем самым предотвращая новые инфекции (Ault K.A.,

2007; De Vincenzo R. et al., 2013). Согласно другой гипотезе, хирургическое лечение CIN позволяет уменьшить местный воспалительный ответ, вызвать более выраженный и устойчивый местный иммунитет и восстановить микробиоценоз, и на этом фоне адъювантная послеоперационная вакцина против ВПЧ может быть эффективной в предотвращении персистирующей и повторной инфекции ВПЧ (Frazer I.H., 2009; Scott M.E. et al., 2013; Saftlas A.F. et al., 2013). К настоящему времени проведены единичные зарубежные работы о возможности профилактической вакцинации с целью предупреждения нового инфицирования, свидетельствующие о снижении частоты рецидивов CIN после эксцизионного лечения (Bartels H.C. et al., 2020; Jentschke M. et al., 2020; Lichter K. et al., 2020; Di Donato V. et al., 2021). Однако вследствие малого числа исследований нет достаточных доказательств для рекомендаций в широкую клиническую практику адъювантной вакцинации против ВПЧ после оперативного лечения CIN. Это обстоятельство диктует необходимость и востребованность продолжения соответствующих исследований в данном направлении.

Цель исследования: Улучшение результатов лечения CIN путем снижения частоты рецидивов за счет постэксцизионного применения вакцинации против ВПЧ.

Задачи исследования:

1. Изучить причины рецидивов CIN у женщин после применения эксцизионных методов лечения.
2. Изучить инфицированность ВПЧ с определением типа и вирусной нагрузки у женщин после применения эксцизионных методов лечения.
3. Определить состояние микробиоценоза и роль урогенитальной инфекции в развития рецидива CIN.
4. Разработать тактику введения пациенток с CIN с целью снижения рецидивов.
5. Оценить эффективность предложенных подходов по профилактике рецидивов CIN.

Научная новизна. Впервые в Российской Федерации проведено проспективное исследование возможностей использования вакцинации против ВПЧ у пациенток с CIN после выполнения оперативного лечения с помощью эксцизионных методов.

Изучены причины и сроки возникновения рецидивов CIN после эксцизионных методов лечения.

Получены новые научные данные, подтверждающие высокую эффективность применения в адъювантном режиме квадривалентной вакцины против ВПЧ после эксцизионного лечения CIN в отношении снижения частоты повторного инфицирования ВПЧ и уменьшения случаев развития резидуальных и рецидивных форм CIN.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость заключается в том, что установлены закономерности течения CIN после эксцизионного лечения в зависимости от использования адъювантной вакцинации против ВПЧ. Выявлены характер и степень влияния вакцинации против ВПЧ после оперативного лечения на инфицированность ВПЧ в послеоперационном периоде. Определена корреляция между исходами оперативного лечения CIN с помощью эксцизионных методов и адъювантным применением квадривалентной вакцины против ВПЧ.

Практическая значимость заключается в том, что оценены клинические масштабы выгоды возможного внедрения данного подхода к лечению пациенток с CIN. Разработаны рекомендации по методике проведения адъювантной вакцинации против ВПЧ, послеоперационного мониторинга пациенток и оценке эффективности проведенного лечения. Получены результаты, которые могут быть внедрены на всех уровнях оказания медицинской помощи при CIN и будут способствовать снижению количества женщин с рецидивом CIN и повышенным риском развития инвазивного РШМ. Данные настоящего исследования могут служить основой для разработки национальных клинических протоколов и стандартов по ведению пациентов с CIN. При реализации результатов исследования возможна высокая

экономическая и социальная эффективность.

Методология и методы исследования. Исследование проведено на базе государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» и было направлено на оценку результатов оперативного лечения пациенток с CIN с помощью эксцизионных методов и роли адъювантной вакцинации против ВПЧ.

У всех пациенток проведено полное клинико-диагностическое обследование для морфологической верификации и уточнения степени выраженности CIN и выявления сопутствующей патологии, выполнено оперативное лечение с использованием одной из эксцизионных методик (петлевой эксцизии или конизации шейки матки) и осуществлено послеоперационное наблюдение с регулярным проведением контрольного обследования. Разработана карта наблюдения пациенток для внесения всех сведений об анамнезе, результатах объективного обследования и специальных методов исследования до и после проведения оперативного лечения. Перед началом исследования все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании, содержащее всю доступную информацию о возможных осложнениях для здоровья, возникающих вследствие проводимого исследования или медицинских процедур. Протокол исследования и текст информированного согласия соответствуют основам законодательства Российской Федерации и одобрены этическим комитетом Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наиболее выраженную корреляцию с повышенным риском возникновения рецидива CIN после эксцизионных методов лечения имеют следующие факторы: положительный хирургический край резекции (43,2%); поражение эндоцервикальных крипт (41,3%); высокая степень поражения CIN в момент выполнения оперативного вмешательства (31,7%); новое инфицирование ВПЧ (43,8%); персистенция ВПЧ (34,5%); наличие ИППП (32,4%); зона

трансформации III типа (31,5%); бактериальный вагиноз (31,4%); возраст старше 35 лет (33,8%); поражение 16 и/или18 генотипом ВПЧ (72,0%).

2. Адъювантное использование квадривалентной вакцины против ВПЧ является эффективным подходом к снижению неудач после эксцизионного лечения пациенток с CIN и позволяет достоверно снизить частоту резидуальных форм CIN в течение 12 месяцев после операции с 13,3% до 1,7%, рецидивных форм после 12 месяцев – с 34,6% до 3,3%.
3. Эффект адъювантной вакцинопрофилактики заключается в предотвращении повторного инфицирования вакцинными штаммами ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 генотипов), а также в существенном снижении вероятности инфицирования генотипами ВПЧ – с 13,3% до 6,7%.
4. Введение первой дозы квадривалентной вакцины против ВПЧ (перед выполнением эксцизионного лечения или через неделю после него) не оказывает существенного влияния на результаты лечения пациенток с CIN.

Степень достоверности и апробация результатов работы. 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 следующих научных конференциях: XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2020» (Москва, 28-30.09.2020 г.); V Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 17-19.02.2021 г.); XXVII Всероссийский Конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией (Москва, 21-23.04.2021 г.); V Международный Междисциплинарный Саммит «Женское Здоровье» (Москва, 23-26.05.2021 г.); XXII Всероссийский научно-

образовательный форум «Мать и Дитя – 2021» (Москва, 29.09.-01.10.2021 г.). Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (21.06.2022 г.).

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автором лично проведено клиническое и инструментальное обследование пациенток, принято участие в выполнении оперативных вмешательств, осуществлен послеоперационный мониторинг пациенток, выполнено копирование и хранение данных из первичной документации, систематизация, статистическая обработка и анализ полученных данных. 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.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в практику амбулаторных и стационарных подразделений отделений государственного бюджетного учреждения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 7 работ – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Текст диссертации включает 152 страницы, структура диссертации содержит разделы согласно положениям ГОСТа 7.0.11-2011. Список литературы включает 52 публикации на русском языке и 150 на иностранном языке. Иллюстративный материал включает 48 таблиц и 37 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 150 пациенток с гистологически подтвержденной CIN, у которых применяли эксцизионные методы лечения на базе Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии в период с 2005 по 2020 годы. Пациентки были подразделены на две группы: а) группа I (ретроспективная) – 90 пациенток, у которых после эксцизионного лечения CIN не проводили вакцинацию против ВПЧ; б) группа II (проспективная) – 60 пациенток, которые после эксцизионного лечения CIN получили вакцинацию против ВПЧ. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения в исследование: наличие морфологически верифицированной CIN I–III степеней; проведение оперативного лечения с использованием одного из эксцизионных методов; отсутствие проведения вакцинации против ВПЧ до установления диагноза CIN и проведения оперативного лечения; согласие пациентки на оперативное лечение, вакцинацию против ВПЧ после оперативного лечения и участие в научном исследовании.

Критерии исключения: наличие противопоказаний к вакцинации против ВПЧ; отказ пациентки от вакцинации против ВПЧ и/или участия в данном научном исследовании; карцинома in situ.

Перед оперативным лечением проводили обследование в следующем объеме: общеклинические методы обследования; УЗИ органов малого таза;

оценка вагинального микробиоценоза путем выполнения посева отделяемого влагалища и цервикального канала на факультативно-анаэробную группу микроорганизмов; определение ИППП в соскобах цервикального канала методом ПЦР с использованием наборов «Полимик» (фирма «ЛИТЕХ») либо тест-системы «Фемофлор Скрин» (ООО «НПО ДНК-Технология»); расширенное ВПЧ-генотипирование с определением вирусной нагрузки методом ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» (ООО «Компания Хеликон»); цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса (Пап-тест) с помощью специального цервикального зонда «Rovers Cervex-Brush» с двойным экзо- и эндоцервикальным наконечником методом жидкостной цитологии (классификация Terminology Bethesda System); расширенная кольпоскопия с использованием кольпоскопа «Leisegang» (Германия) при увеличении в 15 раз (интерпретация согласно международной терминологии IFCPC); биопсия шейки матки с применением высокочастотного радиохирургического прибора «Surgitron» («Ellman Int.», США). Иммуногистохимическое исследование с моноклональными мышиными антителами к человеческому белку p16 и моноклональными кроличьими антителами к Ki-67 проводили с помощью иммуностейнера «Thermo Scientific Lab Vision Autosteiner 480S».

Оперативное лечение выполняли с помощью петлевой эксцизии шейки матки либо конизации шейки матки. Пациентки группы II получали квадривалентную вакцину против ВПЧ (Gardasil®, Merck Sharp & Dohme, США) по схеме: первая доза – непосредственно перед операцией или через 1 неделю после операции, оставшиеся две дозы – через 2 и 6 месяцев после операции. Пациентки обеих групп подвергались обследованию через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после операции, а в дальнейшем – ежегодно. К резидуальной форме отнесены случаи гистологически подтвержденной CIN до получения двух последовательных нормальных результатов цитологического исследования после лечения, к рецидивной – после двух последовательных нормальных результатов цитологии после лечения.

Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS 19.0. При представлении количественных данных указаны число объектов исследования (n), медиана (Me), нижний ($Q_{25\%}$) и верхний ($Q_{75\%}$) квартили, качественных данных – абсолютное (n) и относительное (%) значения. При сравнении групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна-Уитни, по качественным – точный критерий Фишера. Различие считали достоверным при уровне значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение групп по возрасту выявило, что достоверных различий между ними не было (p=0,174). В группе I возраст варьировался от 19 до 46 лет при медиане 34 года ($Q_{25\%}$ – 30 лет, $Q_{75\%}$ – 39 лет), в группе II – от 21 до 45 лет при медиане 33 года ($Q_{25\%}$ – 29 лет, $Q_{75\%}$ – 38 лет).

Сопутствующие экстрагенитальные заболевания диагностированы у 42 (46,7%) пациенток группы I и 29 (48,3%) – группы II (рис. 2). Значимых различий между группами по этому показателю не установлено (p=0,994).

Рисунок 2 – Сопутствующие экстрагенитальные заболевания

Сопутствующие заболевания гинекологического профиля обнаружены у 58 (64,4%) пациентов группы I и 41 (68,3%) – группы II (рис. 3). По данному показателю группы не имели статистически значимых различий (p=0,163).

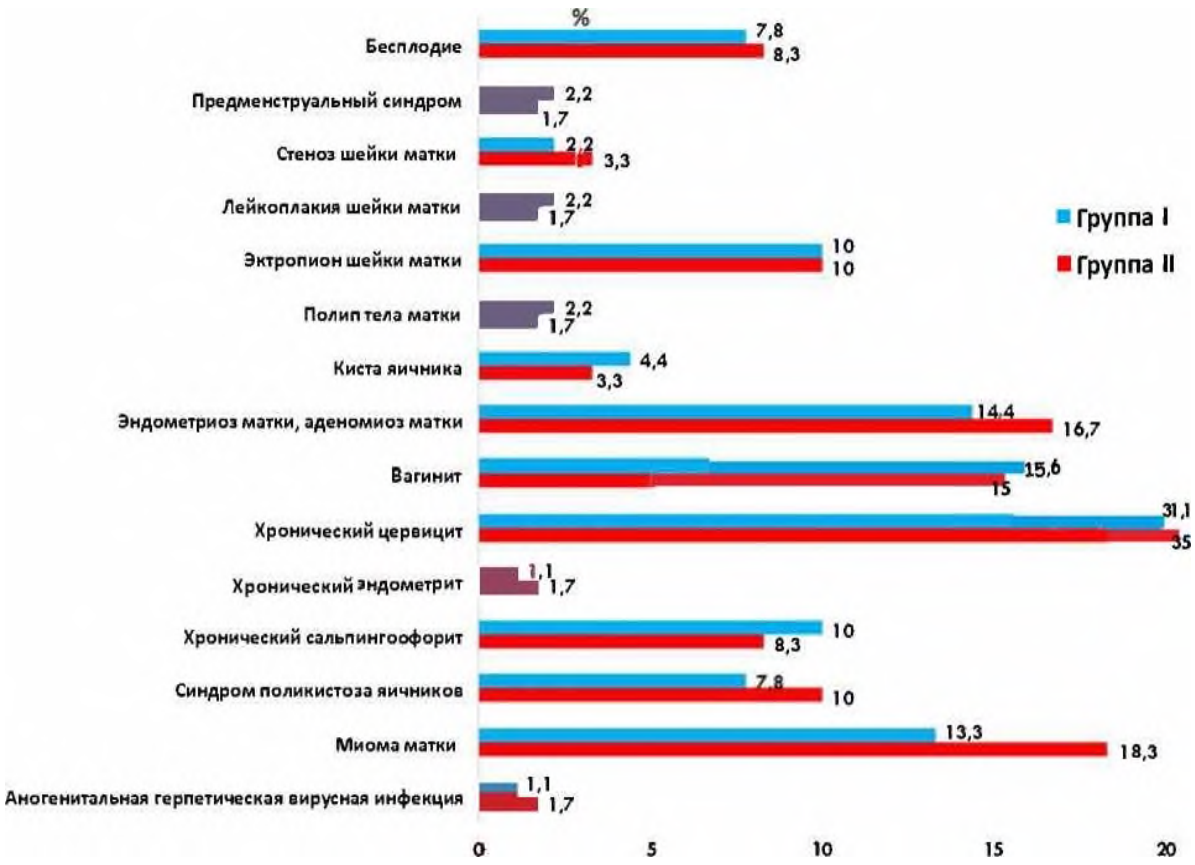

Рисунок 3 – Сопутствующие гинекологические заболевания

Доля женщин с табакокурением в группе I составила 47,8% (43/90), в группе II – 45,0% (27/60). Различий между группами не выявлено (p=0,198).

Различий между группами по возрасту полового дебюта, количеству беременностей и родов не обнаружено (рис. 4).

Рисунок 4 – Сравнение по половому дебюту, количеству беременностей и родов

Достоверных различий между группами по частоте использования контрацепции, характеру прерывания беременности и менопаузе не установлено (рис. 5).

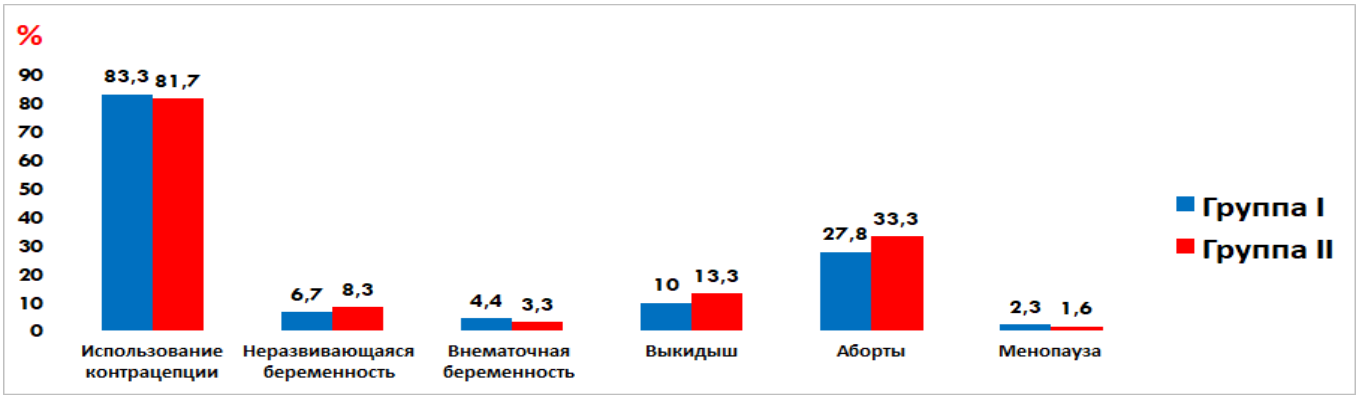

Рисунок 5 – Сравнение по контрацепции, характеру прерывания беременности и менопаузе

По данным микробиологического исследования половых путей, бактериальный вагиноз был диагностирован у 76,7% и 78,3%, Trichomonas vaginalis - 1,1% и 1,7%, Chlamydia trachomatis - 3,3% и 3,3%, Candida spp. - 42,2% и 40,0%, Ureaplasma urealyticum - 27,8% и 30,0%, Mycoplasma hominis - 4,4% и 5,0% у пациенток I и II групп соответственно. По данному признаку группы достоверных различий не имели (p=0,891).

По частоте встречаемости отдельных генотипов ВПЧ между группами существовали значимые различия, в том числе по множественным типам, которые чаще были обнаружены в группе I (рис. 6).

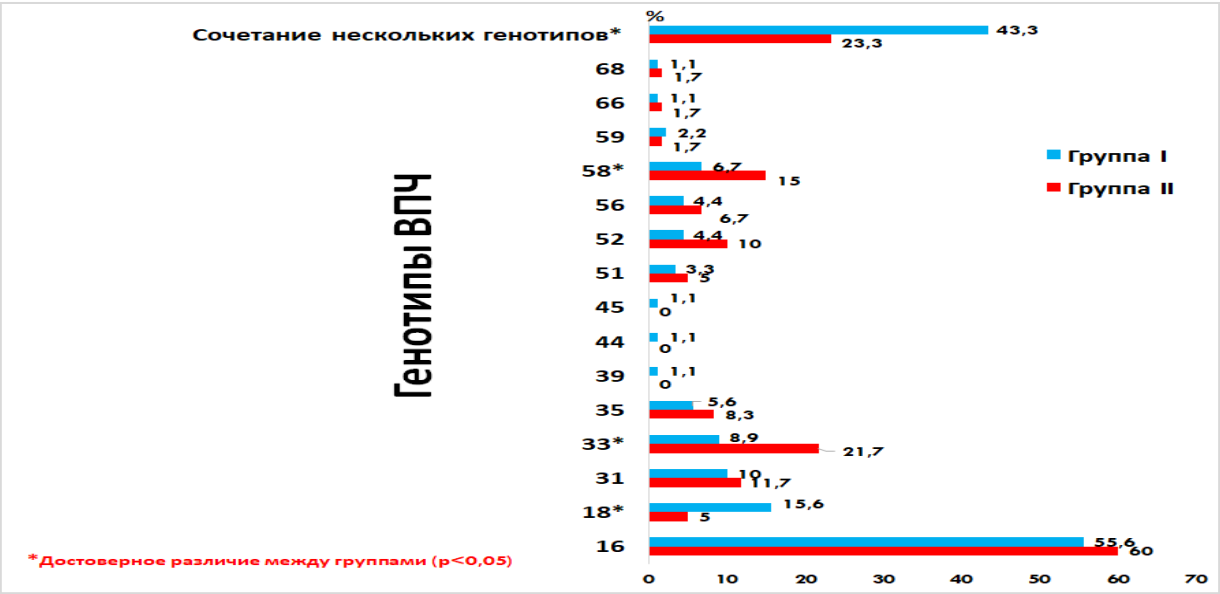

Рисунок 6 – Сравнение групп пациенток по частоте встречаемости ВПЧ

Между группами не установлено значимых различий по частоте различных результатов цитологического исследования (p=0,114) (рис. 7).

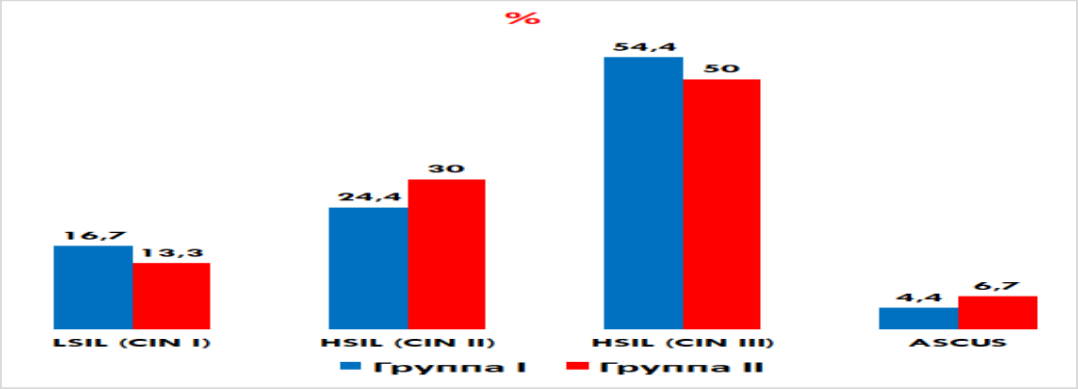

Рисунок 7 – Предоперационное цитологическое исследование

Между группами не установлено достоверных различий по частоте применения различных методик оперативного лечения (p=0,135) (рис. 8).

Рисунок 8 – Частота применения различных методов эксцизионного лечения

По частоте послеоперационных гистологических вариантов CIN между группами значимых различий не выявлено (p=0,056)

Частота CIN I составила 16,7% и 25,0%, CIN II - 21,1% и 18,3%, CIN III - 62,2% и 56,7% в группах 1 и 2 соответственно.

По частоте положительного хирургического края резекции и поражения эндоцервикальных крипт неопластическим процессом между данными группами отмечена достоверная разница. Данные поражения чаще встречались в ретроспективной группе.

Частота положительного хирургического края составила 33,3% и 23,3% в группах I и II соответственно (p<0,05). При этом отмечено отсутствие статистически значимой разницы по структуре типов положительного хирургического края (p>0,05): эндоцервикальный тип - 40,0% и 42,9%, эктоцервикальный тип - 30,0% и 35,7%, оба типа - 30,0% и 21,4% в группах I и

II соответственно. Частота поражения эндоцервикальных крипт составила 67,8% и 23,3% в группах I и II соответственно ($p<0,05$).

Пример послеоперационного гистологического исследования с поражением CIN эндоцервикальных крипт представлен на рисунке 9.

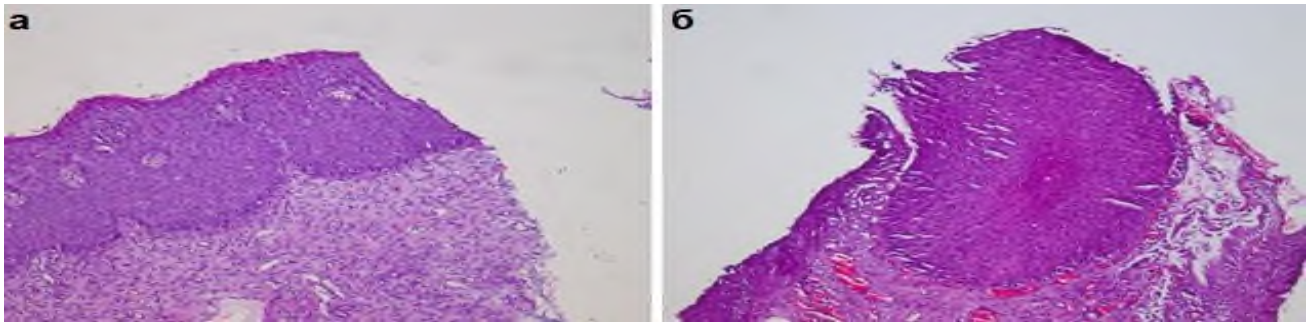

Рисунок 9 – CIN III в краях конуса шейки матки: а – CIN III (HSIL) в поверхностном эпителии, х100; б – CIN III (HSIL) в одной из эндоцервикальных крипт, х100. Окраска гематоксилином и эозином

При отсутствии вакцинации после эксцизионного лечения достоверно чаще отмечались и персистенция, и повторное инфицирование новыми генотипами ВПЧ (рис. 10–11).

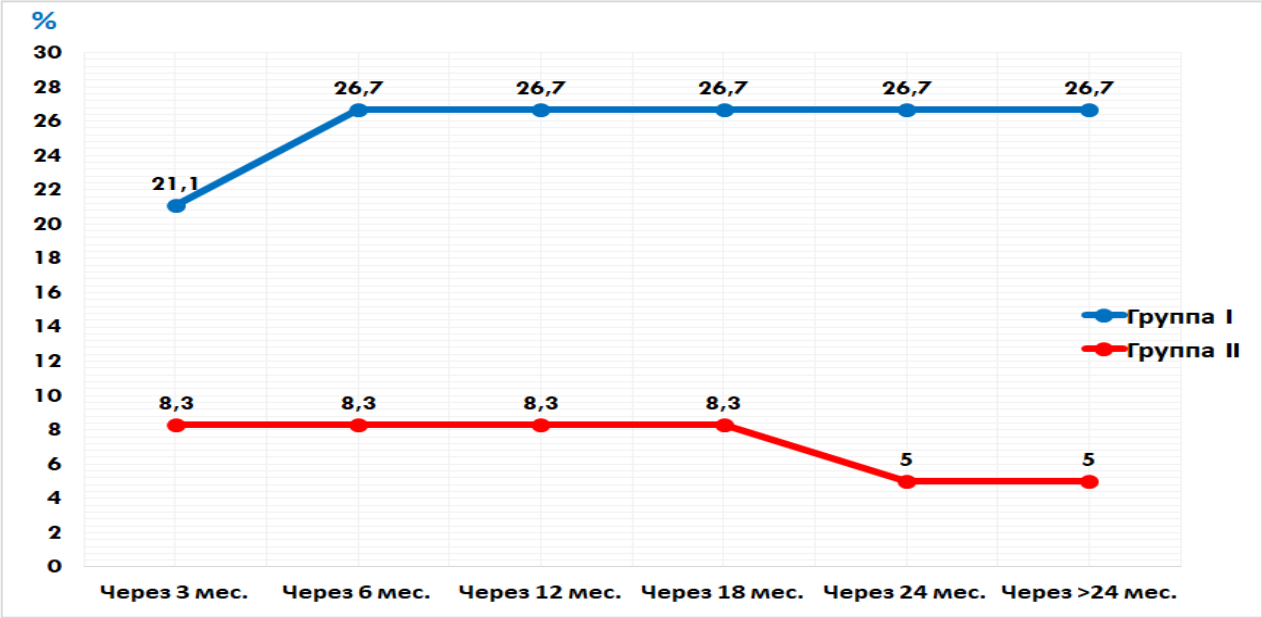

Рисунок 10 – Персистирование ВПЧ после эксцизионного лечения

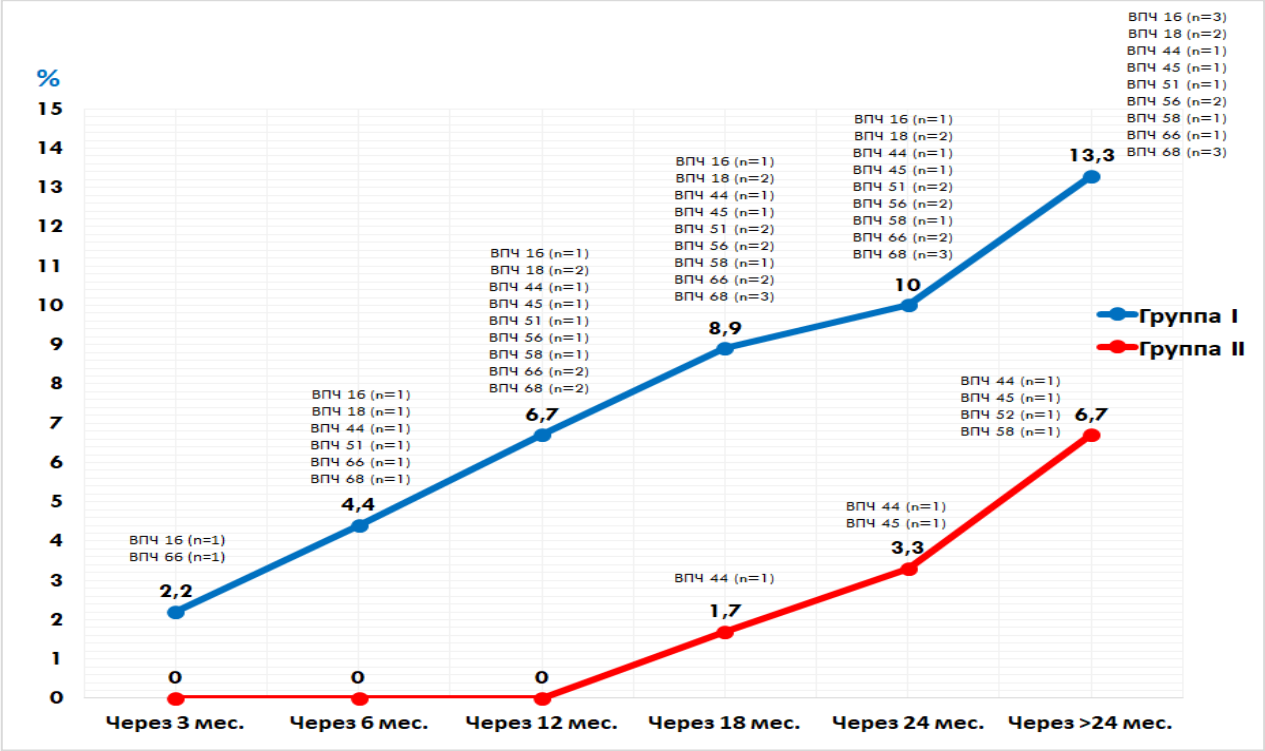

Рисунок 11 – Инфицирование новыми типами ВПЧ после лечения

Все наблюдения повторного инфицирования среди вакцинированных пациенток были связаны с невакцинными генотипами ВПЧ (генотипы 44, 45, 52 и 58). Среди пациенток невакцинированной группы, наоборот, встречались генотипы высокого онкогенного типа риска (генотипы 16 и 18).

В период до 12 месяцев после операции остаточное поражение CIN имело место у 12 (13,3%) пациенток группы I, у 1 (1,7%) – группы II. Данное различие между группами носило достоверный характер (рис. 12).

Рисунок 12 – Остаточные поражения CIN после оперативного лечения

Пример остаточного поражения CIN по данным кольпоскопии показан на рисунке 13.

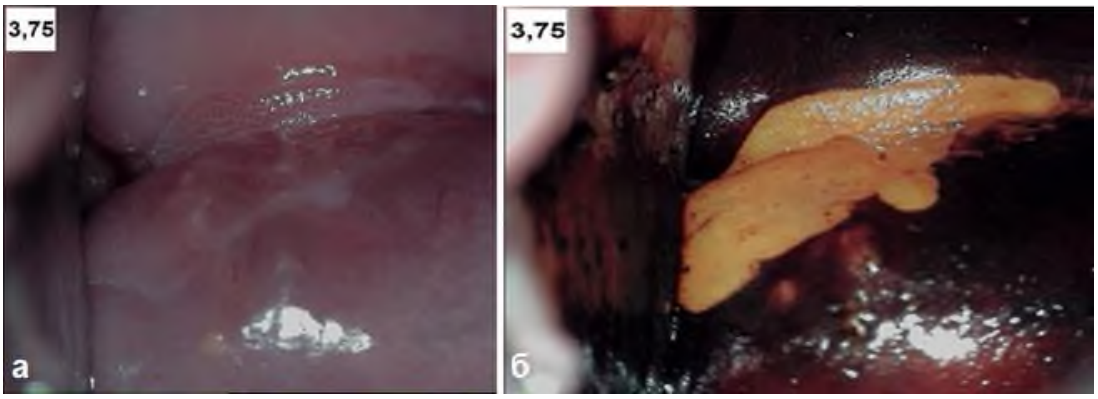

Рисунок 13 – Кольпоскопия через 3 месяца после конизации шейки матки: ацетобелый эпителий, уходящий в цервикальный канал (а – после обработки раствором уксусной кислоты; б – после обработки раствором Люголя)

Рецидив CIN при наблюдениях более 12 месяцев встречался в группе I в 27 (34,6%) случаях, в группе II – в 2 (3,4%). Между группами отмечено достоверное различие (рис. 14).

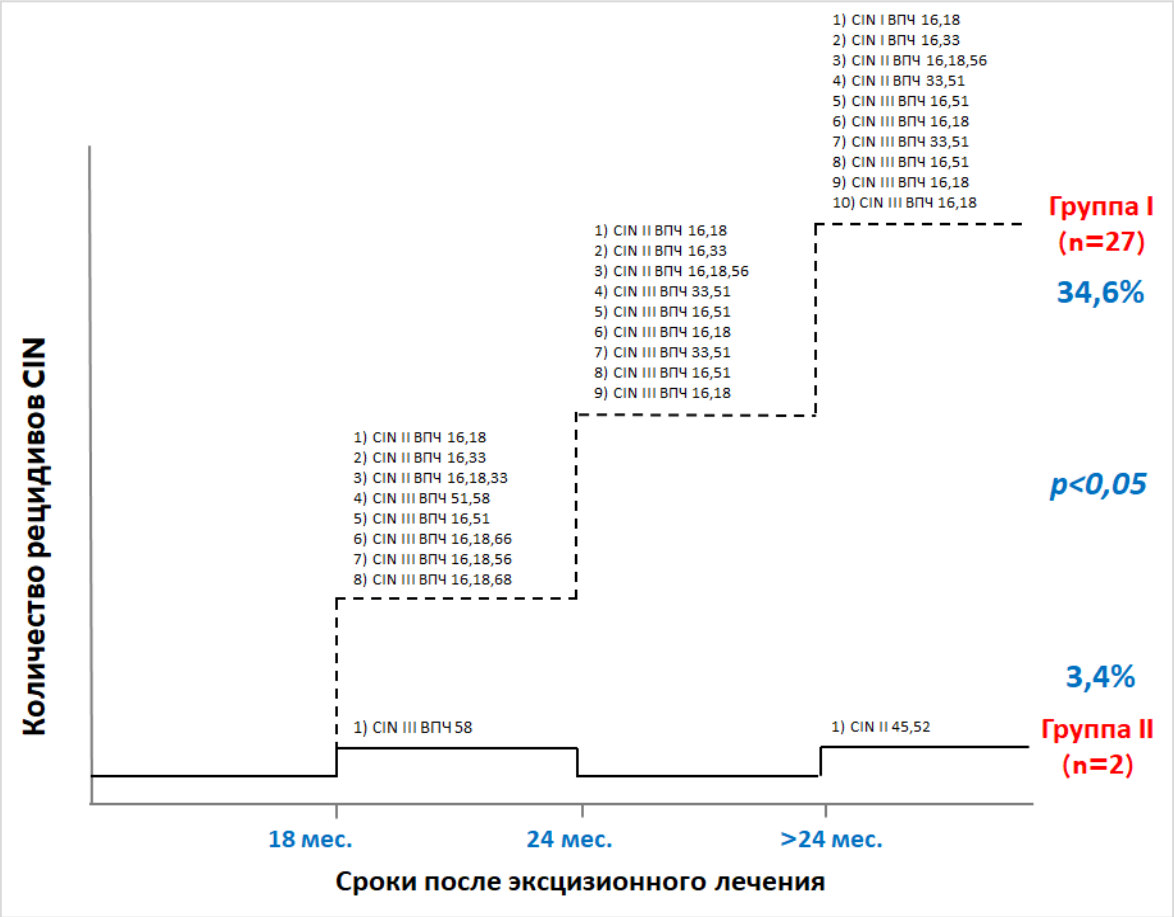

Рисунок 14 – Рецидивы CIN после оперативного лечения

Пример рецидива CIN по данным кольпоскопии приведен на рисунке 15.

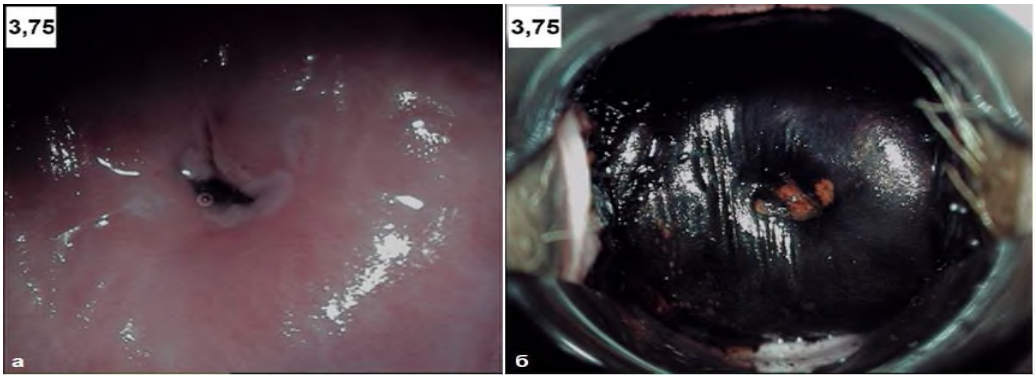

Рисунок 15 – Кольпоскопия через 2 года после операции: ацетобелый эпителий, уходящий в цервикальный канал, и ороговевающая открытая железа (а – после обработки уксусной кислотой; б –после обработки раствором Люголя)

Для определения роли предикторов в возникновении остаточного поражения и рецидива CIN проведен однофакторный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) (табл. 1).

Таблица 1 – Однофакторный анализ предикторов рецидива и остаточных поражений CIN после эксцизионного лечения

Признак и его категории	**Рецидив и остаточное поражение CIN, n (%)**		**p**	**ОШ (95% ДИ) неудачи**	**p**
	Да	**Нет**			
Степень поражения CIN: «CIN II–III» «CIN I»	38 (31,7%) 4 (13,3%)	82 (68,3%) 26 (86,7%)	<0,05	3,01 (2,78–3,26)	<0,05
Хирургический край: «положительный» «отрицательный»	19 (43,2%) 23 (21,7%)	25 (56,8%) 83 (78,3%)	<0,05	2,74 (2,58–2,89)	<0,05
Поражение эндоцервикальных крипт: «да» «нет»	31 (41,3%) 11 (14,7%)	44 (58,7%) 64 (85,3%)	<0,05	4,10 (3,72–4,41)	<0,05
Любое поражение ВПЧ: «да» «нет»	16 (35,6%) 26 (24,8%)	29 (64,4%) 79 (75,2%)	<0,05	1,68 (1,55–1,80)	<0,05
Персистенция ВПЧ: «да» «нет»	10 (34,5%) 32 (26,4%)	19 (65,5%) 89 (73,6%)	<0,05	1,46 (1,35–1,57)	<0,05
Новое инфицирование ВПЧ: «да» «нет»	7 (43,8%) 35 (26,1%)	9 (56,2%) 99 (73,9%)	<0,05	2,20 (2,07–2,31)	<0,05
Генотип ВПЧ: «генотип 16, 18» «другие остальные генотипы»	18 (72,0%) 24 (53,3%)	7 (28,0%) 21 (46,7%)	<0,05	2,25 (2,11–2,36)	<0,05
Микробиоценоз половых путей: «бактериальный вагиноз» «нормобиота»	27 (31,4%) 15 (23,4%)	59 (68,6%) 49 (76,6%)	<0,05	1,49 (1,37–1,60)	<0,05

Наличие ИППП: «да» «нет»	24 (32,4%) 18 (23,7%)	50 (67,6%) 58 (76,3%)	<0,05	1,55 (1,44–1,66)	<0,05
Зона трансформации: «III типа» «I-II типов»	29 (31,5%) 13 (22,4%)	63 (68,5%) 45 (77,6%)	<0,05	1,59 (1,49–1,69)	<0,05
Возраст: «≥ 35 лет» «< 35 лет»	23 (33,8%) 19 (23,2%)	45 (66,2%) 63 (76,8%)	<0,05	1,69 (1,56–1,82)	<0,05
Вакцинация против ВПЧ: «нет» «да»	39 (43,3%) 2 (3,3%)	51 (56,7%) 58 (96,7%)	<0,05	22,8 (22,3–23,2)	<0,05

Достоверная связь с высоким риском рецидива или остаточного поражения CIN отмечена у всех признаков, однако наибольшее влияние на такой риск оказывает отсутствие вакцинации против ВПЧ. Наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований, где также было получено достоверное снижение рецидива CIN после адъювантной вакцинации. Например, в работе W.D. Kang et al. (2013) рецидив CIN среди вакцинированных женщин встречался в 2,5% случаев, а среди невакцинированных – в 7,2%. В исследовании A. Ghelardi et al. (2018) при медиане наблюдения 36 месяцев рецидив CIN отмечен у 6,4% невакцинированных женщин и у 1,2% – вакцинированных. В подтверждение отмеченных закономерностей, в работе M. Del Pino et al. (2020) было установлено, что адъювантная вакцинация против ВПЧ после конизации шейки матки позволяет в 4,5 раза снизить риск резидуальной/рецидивной CIN. G. Bogani et al. (2020) показали, что при сроках наблюдения не менее 5 лет частота рецидивов при адъювантной вакцинации составляет 1,7%, а без вакцинации – 5,7%. Наконец, в систематическом обзоре и мета-анализе было показано, что в 7 из 8 исследований с послеоперационным введением вакцины против ВПЧ имело место снижение частоты рецидива CIN относительно наблюдений без адъювантной вакцинации (Jentschke M. et al., 2020). Таким образом, нами получено очередное подтверждение в пользу гипотезы о достаточно значимой эффективности послеоперационной вакцинации против ВПЧ и перспективности такого подхода к лечению пациенток с CIN.

ВЫВОДЫ

1. Основными причинами возникновения рецидива CIN после эксцизионных методов лечения являются: положительный хирургический край резекции (43,2%); поражение эндоцервикальных крипт (41,3%); высокая степень поражения CIN в момент выполнения оперативного вмешательства (31,7%); новое инфицирование ВПЧ (43,8%); персистенция ВПЧ (34,5%); наличие ИППП (32,4%); зона трансформации III типа (31,5%); бактериальный вагиноз (31,4%); возраст старше 35 лет (33,8%); поражение 16 и/или18 генотипом ВПЧ (72,0%).
2. Инфицированность ВПЧ после эксцизионных методов лечения CIN составляет 21,1% через 3 месяца и достигает 26,7% в сроки более 24 месяцев у невакцинированных женщин, а у вакцинированных – 8,3% и 5,0% соответственно. Повторное инфицирование новыми генотипами составляет 13,3% и 6,7% среди невакцинированных и вакцинированных женщин соответственно. Все наблюдения повторного инфицирования после оперативного лечения среди вакцинированных пациенток обусловлены невакцинными штаммами, тогда как у невакцинированных пациенток встречаются генотипы ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 генотипы).
3. У пациенток с рецидивами CIN достоверно чаще встречается бактериальный вагиноз (в 63,4%), вульвовагинальный кандидоз (42,2%), хламидийная инфекция (3,3%) и герпетическая инфекция (1,3%)
4. Вакцинация против ВПЧ у пациенток с CIN после применения эксцизионных методов лечения позволяет снизить вероятность инфицирования вакцинными штаммами с 5,6% до 0%, невакцинными штаммами – с 13,3% до 6,7%.
5. Адъювантная вакцинопрофилактика после эксцизионных методов лечения у пациенток с CIN позволяет при сроках послеоперационного наблюдения до 12 месяцев снизить частоту проявления резидуальных форм CIN с 13,3% до 1,7%, при сроках более 12 месяцев – снизить частоту рецидива CIN с 34,6% до 3,4%, а также уменьшить частоту повторных эксцизий с 43,3% до 5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном лечении пациенток с CIN после эксцизионных методов лечения в возрасте до 45 лет целесообразно использовать адъювантное введение квадривалентной вакцины против ВПЧ с целью предотвращения нового инфицирования ВПЧ и снижения развития рецидива CIN.
2. Применение квадривалентной вакцины против ВПЧ при эксцизионном лечении пациенток CIN необходимо проводить по следующей схеме: первая доза – непосредственно перед оперативным вмешательством или через неделю после эксцизионного лечения, вторая доза – через 2 месяца после эксцизионного лечения, третья доза – через 6 месяцев.
3. При планировании и прогнозировании результатов оперативного лечения CIN с использованием эксцизионных методик следует учитывать высокую корреляцию с риском рецидива данного заболевания следующих факторов: положительного хирургического края резекции, поражения эндоцервикальных крипт, высокой степени поражения CIN в момент выполнения оперативного вмешательства, нового инфицирования и персистенции ВПЧ, присутствия ВПЧ 16 и 18 генотипов, возраста женщин старше 35 лет.
4. При мониторинге пациенток с CIN после эксцизионных методов лечения в качестве критерия для установления резидуальной формы CIN может быть использовано наличие гистологически подтвержденной CIN до получения двух последовательных нормальных результатов цитологического исследования после лечения, а для рецидивной формы CIN – наличие гистологически подтвержденной CIN после двух последовательных нормальных результатов цитологии после лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., **Набиева В.Н.** Рецидивы цервикальных интраэпителиальных неоплазий после применения эксцизионных методов лечения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Том 19, № 2. – С. 68-77 77 **(Перечень ВАК РФ, Scopus)**.
2. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Башанкаева Ю.Н., **Набиева В.Н.** Эксцизионные методы лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Том 8, № 4. – С. 37-47 **(Перечень ВАК РФ)**.
3. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., **Набиева В.Н.** Мониторинг пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией после эксцизионных методов лечения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Том 20, № 1. – С. 113-120 **(Перечень ВАК РФ, Scopus)**.
4. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., **Набиева В.Н.** Эффективность вакцинации против ВПЧ в профилактике рецидивов цервикальных интраэпителиальных неоплазий после эксцизионных методов лечения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Том 20, № 4. – С. 38-44 **(Перечень ВАК РФ, Scopus)**.
5. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., **Набиева В.Н.**, Джавахишвили М.Г. Значение генотипирования вируса папилломы человека в диагностике предраковых поражений шейки матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Том 21, № 5. – С. 30-40 **(Перечень ВАК РФ, Scopus)**.
6. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., **Набиева В.Н.** Опыт применения динамического квадриполярного радиочастотного воздействия при лечении пациенток с урогинекологическими заболеваниями // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Том 9, № 4. – С. 87-94 **(Перечень ВАК РФ)**.
7. **Набиева В.Н.**, Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Эксцизионное лечение ЦИН. Персистирование и новое заражение ВПЧ после адъювантной квадривалентной вакцинации // Женское здоровье и репродукция. – 2022. –

№ 4. – С. 16-22 **(Перечень ВАК РФ)**.

8. **Набиева В.Н.**, Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Эффективность вакцинации против ВПЧ после эксцизионных методов лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий // XXII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2021»: Московская область, г. Красногорск, 29 сентября – 1 октября 2021 года: материалы форума. – М.: МЕДИ Экспо, 2021. – С. 77-78.
9. Зароченцева Н.В, Краснопольский В.И., Джиджихия Л.К., Меньшикова Н.С., Баринова И.В., Белая Ю.М., **Набиева В.Н.**, Джавахишвили М.Г., Ровинская О.В., Башанкаева Ю.Н. Оптимизация тактики ведения женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки, вульвы и влагалища в постменопаузе. Пособие для врачей. – М., 2020. – 42 с.