

На правах рукописи

ГАСАНОВА

Гюльнар Фазиль кызы

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ОСТРОКОНЕЧНЫХ КОНДИЛОМ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У
ЖЕНЩИН

14.01.01- акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Аполихина Инна Анатольевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Минкина Галина Николаевна, ФГБОУ
ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова" МЗ РФ

доктор медицинских наук, профессор Зароченцева Нина Викторовна, ГБУЗ
МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства
и гинекологии»

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И.Пирогова

Защита состоится « ____ » _____ 2019 года в 13:00 часов на заседании
диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального
государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика
Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального
государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации [http:// www.science.ncagp.ru/upfiles/pdf/GasanovaGF_disser.pdf](http://www.science.ncagp.ru/upfiles/pdf/GasanovaGF_disser.pdf)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из наиболее распространенных инфекций органов репродуктивной системы и причиной ряда заболеваний у женщин, включая предраковые поражения, которые могут трансформироваться в рак (Еженедельный эпидемиологический бюллетень ВОЗ № 43, 2014). По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно отмечается около 6 млн. случаев инфицирования ВПЧ (ВОЗ, 2009). ВПЧ – это эпителиотропный вирус, способный поражать клетки эпителия только эктодермального происхождения. Внедрение ВПЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек. Синтезируемые в инфицированных клетках онкобелки стимулируют пролиферацию клеток и подавляют их способность к апоптозу. Это в свою очередь ведет к прогрессирующему пролиферативному процессу и появлению доброкачественных разрастаний – кондилом (Кулаков В.И., 2007), причиной возникновения которых чаще являются низкоонкогенные типы ВПЧ, при этом до 90% всех случаев заболевания у женщин вызывается 6 и 11 типами ВПЧ. Среднее время между инфицированием ВПЧ и развитием кондилом у женщин составляет 5-6 месяцев (Garland S.M. et.al.2009, F.Xavier Bosch et.al.2013).

В РФ за период 2004-2014 гг. в общей структуре ИППП заболеваемость аногенитальными бородавками, разновидностью которых являются остроконечные кондиломы, увеличилась с 6 до 11% (Кубанова А.А. и соавт, 2015).

Степень разработанности темы исследования

Клинико-визуальный метод является одним из ведущих высокоинформативных и общедоступных методов в диагностике остроконечных кондилом, клинические проявления которых определяются при гинекологическом осмотре или при вульво- и кольпоскопии. Для

улучшения визуализации остроконечных кондилом проводится проба с 5% раствором уксусной кислоты, после обработки образования некоторое время сохраняют серовато-белую окраску, а сосудистый рисунок усиливается (Прилепская В.Н. и соавт.2001).

Кольпоскопия представляет собой доступный и информативный метод диагностики заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки, существенно повышающий эффективность обследования женщин. Кольпоскопия рассматривается как наиболее чувствительный метод определения субклинической формы ПВИ, вместе с тем возможности метода ограничены ложно-положительными (до 33%) и ложно-негативными результатами (62%). Гистологический метод для диагностики субклинических и клинических проявлений ПВИ не применяется из-за инвазивности и технических сложностей, поэтому цитологическое и морфологическое исследования используются с целью исключения онкологической патологии (Gross G.E., Barrasso R., 1997, Зуева Т.П. и соавт., 2011).

В настоящее время высокочастотное ультразвуковое исследование (ВЧ УЗИ) кожи является перспективным методом оценки и изучения кожи при самых разнообразных заболеваниях. Анализ ультразвукового изображения позволяет выявить субклинические поражения, которые не могли быть достоверно различимы при клинико-визуальном осмотре. Возможность визуализации в режиме реального времени, измерения структур кожи, безопасность, связанная с использованием неионизирующих сред, а также отсутствие противопоказаний к ее выполнению, являются бесспорными преимуществами сонографии кожи.

Лечение остроконечных кондилом проводится в соответствии с локализацией, характером процесса, учетом сопутствующих заболеваний (наличие или отсутствие VIN, VAIN и CIN). Распространенные способы физической деструкции остроконечных кондилом сопровождаются коагуляцией и некрозом полученного в процессе удаления материала, что препятствует дальнейшему морфологическому исследованию. Основной же

проблемой в лечении остроконечных кондилом является высокая, до 30-40%, частота рецидивирования (Stern P.L., 2012).

Таким образом, оптимизация лечебно-диагностических мероприятий при ведении пациенток с остроконечными кондиломами перспективны и актуальны.

Цель исследования:

Совершенствование неинвазивной диагностики, оптимизация лечения и противорецидивных мероприятий при остроконечных кондиломах наружных половых органов у женщин.

Задачи исследования:

1. Изучить выявляемость различных типов ВПЧ методом ПЦР-диагностики в материалах ткани (полученных при эксцизии остроконечных кондилом), соскобах с поверхности поражений и в мазках из цервикального канала. Сравнить качественное и количественное наличие ВПЧ в материалах тканей, полученных при эксцизии остроконечных кондилом, соскобах с поверхности поражений и мазках из цервикального канала.
2. Оценить чувствительность и специфичность кольпо/вульвоскопии, ВЧ УЗИ и морфологического исследования в диагностике остроконечных кондилом наружных половых органов.
3. Оценить эффективность и переносимость противорецидивной терапии с помощью индол-3-карбинола и α -интерферона для профилактики рецидивов остроконечных кондилом наружных половых органов после проведения деструктивной терапии.
4. Оценить эффективность метода хирургического иссечения остроконечных кондилом инструментом для биопсии кожи Dermo Punch.
5. Оптимизировать алгоритм ведения пациенток с остроконечными кондиломами наружных половых органов.

Научная новизна исследования

Проведен сравнительный анализ вирусной нагрузки ВПЧ в материалах, полученных при эксцизии остроконечных кондилом, соскобах с поверхности

поражений и мазках из цервикального канала. Обосновано использование ВЧ УЗИ в качестве метода неинвазивной диагностики остроконечных кондилом, выявлена совокупность патогномичных эхо-признаков: деформация наружного контура в виде волн или гребней, четко отграниченная от стромы наружная часть, снижение ультразвуковой плотности образования и снижение проведения ультразвукового сигнала в подлежащие ткани.

Оценена эффективность ВЧ УЗИ, вульвоскопии и морфологического исследования в диагностике остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин.

Обоснована целесообразность хирургического иссечения остроконечных кондилом с помощью инструмента для биопсии кожи Dermo Punch, позволяющего удалить поражения на всю глубину кожи без формирования дефекта тканей и при этом получить достаточный по количеству и качеству материал для дальнейшего исследования (морфологическое исследование, ПЦР-диагностика).

Практическая значимость работы

Параллельно исследованы методом ПЦР для обнаружения ДНК ВПЧ материал ткани, полученный при эксцизии остроконечных кондилом, соскобы с поверхности поражения и мазки из цервикального канала. Получены убедительные данные о наличии в высокой концентрации ВПЧ в материалах тканей остроконечных кондилом от пациенток с отсутствием вируса в мазках из цервикального канала, о наличии в высокой концентрации ВПЧ в соскобах с поверхности остроконечных кондилом, расположенных на слизистой вульвы.

Впервые предложена тактика неинвазивной диагностики остроконечных кондилом при помощи ВЧ УЗИ, позволяющая выявить субклинические очаги ПВИ, оценить объем, глубину поражения и провести рациональное иссечение поражений на необходимую глубину.

Усовершенствован метод хирургического иссечения остроконечных кондилом путем применения инструмента для биопсии кожи Dermo Punch.

Использование комбинированной противорецидивной терапии индол-3-карбинолом (ИЗС) и α -интерфероном(α -IFN) статистически значимо снижает частоту рецидивов остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин в отдаленном периоде наблюдения, способствует элиминации ВПЧ, а также препятствует реинфекции. Комбинированное применение ИЗС и α -IFN обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия α -IFN.

Методология и методы исследования

В работе использованы общеклинические методы обследования (изучение анамнеза, репродуктивной функции, общий и гинекологический осмотр), кольпо/вульвоскопия с фотофиксацией, эксцизия остроконечных кондилом с последующим гистологическим исследованием. Специальные методы: высокочастотное ультразвуковое сканирование кожи и слизистой вульвы, ПЦР-диагностика для обнаружения ДНК ВПЧ 21 типов в материалах из 3 локализаций: материалах ткани, полученных при эксцизии, соскобах с поверхности остроконечных кондилом, мазках из цервикального канала.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено экспертной комиссией ФГБУ «НМИЦ АГ и П им. В.И.Кулакова» Минздрава России по вопросам медицинской этики.

Положения, выносимые на защиту

1. Средняя вирусная нагрузка ВПЧ в материалах ткани остроконечных кондилом выше, чем в эпителии из цервикального канала и соскобов с поверхности поражений. В соскобах с поверхности вирусная нагрузка выше в случаях поражений, локализованных на слизистой вульвы по сравнению с остроконечными кондиломами, расположенными на коже наружных половых органов.

2. ВЧ УЗИ кожи и слизистой вульвы, являясь неинвазивным методом, сопоставим по диагностическому потенциалу с морфологическим исследованием ткани, полученной при эксцизии остроконечных кондилом.

3. После хирургического иссечения остроконечных кондилом с помощью инструмента для биопсии кожи Dermo Punch в качестве оптимальной противорецидивной терапии эффективно комбинированное использование ИЗС и α -IFN.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается объемом выборки пациенток, включенных в исследование (159 женщин), а также результатами статистической обработки полученных данных.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в выборе направления научного исследования, постановке цели и задач работы, проведении клинического обследования, ведении и лечении пациенток на всех этапах работы, сборе биологического материала. Диссертант провел анализ медицинской документации, сбор анамнеза, оценку клинических данных, статистическую обработку, обобщение и интерпретацию параметров полученных данных.

Соответствие диссертации паспорту полученной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно, пунктам 3, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, из них 9 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, 11 - в материалах российских научно-практических конференций и форумов. Разработан патент РФ на изобретение № 2607956 от 11.01.2017, заявка

2015150926 от 27.11.2015, опубликовано 11.01.2017, бюл.№2, патентообладатель: ФГБУ НМИЦ АГ и П им. В.И. Кулакова МЗ РФ.

Апробация диссертации

Диссертационная работа обсуждена на межклинической конференции на базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации (18.02.2019) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ НМИЦ АГ и П им. В.И. Кулакова Минздрава России (29.04.2019, протокол №6).

Основные положения диссертации и результаты работы представлены и доложены на XXI Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы» (Москва, 4-6 марта 2015), XVII Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 27-30 сентября 2016), XI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 17-20 января 2017), XXIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 4-6 апреля 2017), XXIV Национальном конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 10-13 апреля 2017), конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 6-9 июня 2017), X Юбилейном региональном научно-образовательном форуме Мать и дитя (Геленджик, 28-30 июня 2017), XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме Мать и Дитя (Москва, 27-29 сентября 2017), IV Научно-практической конференции с международным участием «Снегиревские Чтения» (Москва 28 февраля 2018), XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: проблемы, достижения, перспективы» (Москва, 3-5 апреля 2018).

Внедрение результатов исследования в практику

Алгоритм ведения пациенток с остроконечными кондиломами наружных половых органов, основанный на результатах исследования, внедрен и используется в практической деятельности отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулаков

Минздрава России, ОКДЦ ПАО «Газпром». Материалы и полученные результаты используются в учебном процессе в виде практических занятий и лекций для клинических ординаторов и аспирантов Центра, а также врачей различных регионов России, работающих в системе специализированной гинекологической помощи.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 118 страницах компьютерного текста в традиционной форме. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав по результатам собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы. Иллюстрированный материал 15 таблицами и 30 рисунками. Библиографический указатель включает 205 источников литературы, в том числе 78 отечественных и 127 зарубежных работ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения восстановительного лечения (до февраля 2016 г), отделения эстетической гинекологии и реабилитации (заведующая – доктор медицинских наук, профессор Аполихина И.А.), лаборатории молекулярно-генетических методов (заведующий – кандидат биологических наук Донников А.Е.), 1-патологоанатомического отделения (заведующий – доктор медицинских наук, профессор Щеголев А.И.) ФГБУ НМИЦ АГ и П им. В.И. Кулакова Минздрава России (далее – Центр). Исследование было одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований Центра (протокол № 4 от 05 июня 2014 г).

В соответствии с целью и задачами исследования были обследованы 187 пациенток, обратившихся в ГОВЛ (до февраля 2016 г) и ОЭГиР Центра в период с октября 2013 г. по сентябрь 2017 г, из которых включены в

исследование 159 женщин, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, из них (n=90) 57% с остроконечными кондиломами наружных половых органов вошли в основную группу (I) и (n=69) 43% женщин без видимых проявлений остроконечных кондилом составили контрольную группу (II). В процессе комбинированного противорецидивного лечения пациентки основной группы (n=90) были рандомизированы и разделены на 3 группы (n=30). Критерии включения для основной группы: возраст 18-60 лет, наличие остроконечных кондилом на наружных половых органах, отсутствие сопутствующих заболеваний, не поддающихся лечебному контролю, подписанное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с правилами Good Clinical Practice (GCP). Критерии исключения: беременность, послеродовый период и лактация, наличие остроконечных кондилом только перианальной локализации, миома матки, соответствующая размерам узла более 3 см, цервикальная интраэпителиальная неоплазия II-III степени, эндометриоз II-III степени распространения, любые заболевания и клинические состояния, связанные с риском для жизни, наличие в анамнезе инфицирования ВИЧ, гепатитом В или гепатитом С, туберкулезом, сопутствующие кожные заболевания генитальной области, отсутствие возможности следования протоколу исследования.

Статистическая обработка данных, построение графиков, анализ результатов выполнен на персональном компьютере с применением программ IBM SPSS версия 22 таблиц «Microsoft Excel 2013». Все полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обработаны общепринятыми статистическими методами. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения $M (SD)$, качественные в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин. Ввиду нормального распределения количественных переменных в каждой из сравниваемых групп различия между переменными проверялись при помощи t-критерия

Стьюдента для двух переменных и при помощи однофакторного дисперсионного анализа для трех и более переменных. Взаимосвязь качественных признаков проверялась при помощи критерия Хи-квадрат и отношения шансов (ОШ). Результаты признавались статистически значимыми при уровне значимости (p) меньше или равном 0,05.

Для сравнения непараметрических данных применялись критерии Уилкоксона и Манна-Уитни.

Для сравнения качественных данных определяли показатели частоты (%), использовались различные модификации метода χ^2 (Пирсона, Фишера, Йетса).

Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й доверительный интервал) и при $p < 0,01$ (99%-й доверительный интервал). Отношение шансов (OR) и значимость различий в частоте встречаемости качественных признаков рассчитывали с помощью программного продукта WINPEPI. OR приведено с 95% доверительным интервалом (CI).

Для оценки диагностического потенциала вальвоскопии и ВЧ УЗИ проведен ROC анализ с обозначением площади под ROC-кривыми (AUC).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

При анализе клинико-anamnestических данных группы статистически значимо не отличались по возрасту, антропометрическим данным, менструальной функции, акушерскому анамнезу и соматической заболеваемости ($p > 0,05$). Были выявлены статистически значимые различия в возрасте коитархе, который в основной группе был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). При сравнении количества половых партнеров за всю жизнь оказалось, что в 1 группе среднее число половых партнеров обследуемых женщин статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). При изучении структуры гинекологических заболеваний в анамнезе были выявлены статистически значимые различия между группами в наличии ИППП и БВ. Полученные данные схожи с ранее описанными

наиболее значимыми факторами риска заражения ПВИ: раннее коитархе, промискуитет, наличие сопутствующих ИППП и нарушений микробиоты влагалища (Роговская С.И., 2003).

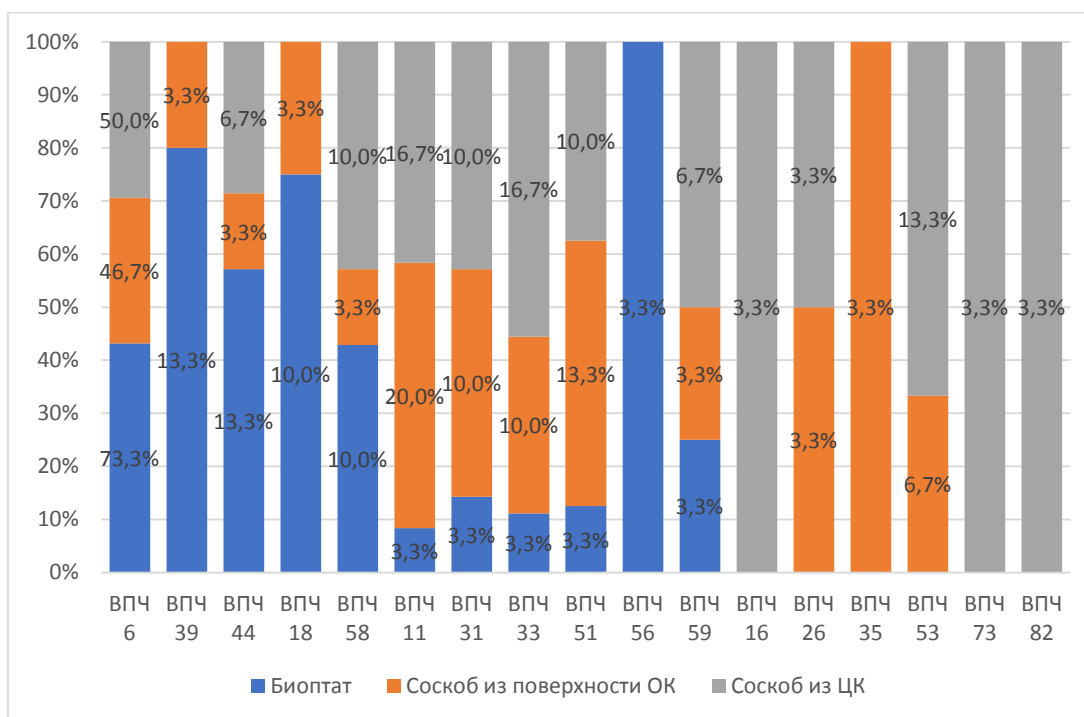
У всех пациенток 1 группы (n=90) проводился забор биоматериала из 3 локализаций: мазков из цервикального канала, соскобов с поверхности остrokонечных кондилом и материалов ткани остrokонечных кондилом, полученных при эксцизии, для ВПЧ-типирования с помощью ПЦР в реальном времени с определением вирусной нагрузки. Сравнивались частота выявления типов ВПЧ и вирусная нагрузка между эпителием цервикального канала, соскобом с поверхности остrokонечных кондилом и материалом тканей кондилом, полученной при эксцизии. В исследовании проанализированы различия в частоте выявления ВПЧ в данных локализациях, различия в их вирусной нагрузке, а так же зависимость величины вирусной нагрузки от локализации остrokонечных кондилом (на коже или слизистой наружных половых органов).

Исследование урогенитальных соскобов для определения ДНК ВПЧ менее инвазивна, чем биопсия, но зачастую неинформативна при остrokонечных кондиломах. Anic G.M., Messina J.L. et al. (2013) проанализировали корреляцию типов ВПЧ в урогенитальных мазках и биоптатах из патологических участков, выявили высокий уровень корреляции ВПЧ 16, 18 типов в мазках и биоптатах у пациентов с PeIN, слабую корреляцию ВПЧ 6 и 11 типов в мазках и биоптатах у пациентов с остrokонечными кондиломами. В данном исследовании при анализе частоты выявления типов ВПЧ в положительных образцах эпителиев из разных локализаций выяснилось, что в материалах тканей остrokонечных кондилом ВПЧ 6 типа встречается в 1,5 раз чаще, чем в цервикальном канале (ОШ=12,3; 95% ДИ (1,3-118), $p=0,04$)* и в 1,6 раза чаще, чем в соскобах с поверхности кондилом. ВПЧ 11 типа в соскобах с поверхности кондиломы встречался в 1,2 раза чаще чем в цервикальном канале (ОШ=46; 95% ДИ(3,3-634, $p=0,002$)* и в 6 раз чаще чем в материалах тканей остrokонечных кондилом (ОШ=8,3;

95% ДИ (1,4 – 47,6), $p=0,04$)*, ВПЧ 44 типа встречался в тканях остроконечных кондилом в 2 раза чаще чем в цервикальном канале и в 4 раза чаще чем в соскобах с поверхности. В материалах тканей остроконечных кондилом также были выявлены высокоонкогенные ВПЧ 18,31,33, 39,51,56,58,59 типов, при этом чаще вирусная нагрузка была статистически значимо выше в образцах эпителия цервикального канала ($p<0,05$) (рис.1).

* отношение шансов с 95% доверительным интервалом, р-уровень

Рисунок 1. Результаты ВПЧ типирования материалов ткани остроконечных кондилом, соскобов с поверхности поражений и мазков из цервикального канала у пациенток основной группы (n=90)



При анализе средняя вирусная нагрузка ВПЧ в тканях остроконечных кондилом оказалась статистически значимо выше таковой в эпителии цервикального канала и соскобов с поверхности поражений. Вирусная нагрузка в соскобах с поверхности остроконечных кондилом оказалась статистически значимо выше в случаях поражений, локализованных на слизистой вульвы по сравнению с таковыми на коже наружных половых органов.

Расширенная кольпоскопия/вульвоскопия проводилась всем пациенткам (n=159), при этом нормальная кольпоскопическая картина наблюдалась у 102 (64%) пациенток, анормальная кольпоскопическая картина выявлена у 14 (9%) пациенток. Так как интенсивность изменений эпителия коррелировала со степенью тяжести процесса, выделяют слабовыраженные (нежный АБЭ, нежная мозаика или пунктация), выраженные (грубый АБЭ, грубая пунктация, наличие атипических сосудов) изменения (таб.1, рис.2).

Таблица 1. Результаты расширенной кольпоскопии/вульвоскопии у пациенток, включенных в исследование

Кольпоскопическая картина	Основная группа (пациентки с ОК) (n=90)	Группа сравнения (пациентки без ОК) (n=69)	p-уровень, χ^2 с поправкой на непрерывность
Нормальная кольпоскопическая картина*	45 (50%)	57 (82,6%)	<0,001
Анормальная кольпоскопическая картина (слабовыраженные и выраженные изменения)*	13 (14,4%)	1 (1,4%)	0,01
Другая кольпоскопическая картина (кондиломы, воспаление, полипы, эндометриоз и др.)*	32 (35,6%)	11 (16%)	0,01
Слабовыраженные изменения (тонкий АБЭ, нежная мозаика, нежная пунктация)*	10 (11%)	1 (1,4%)	0,04
Выраженные изменения (плотный АБЭ, грубая мозаика, грубая пунктация)	3 (3,3%)	0	0,126
Экзофитные кондиломы шейки матки	5 (5,5%)	0	0,13
ОК вульвы и влагалища	61 (68%)	2 (3%)	<0,001
ОК вульвы	84 (93,3%)	5 (7,24%)	<0,001

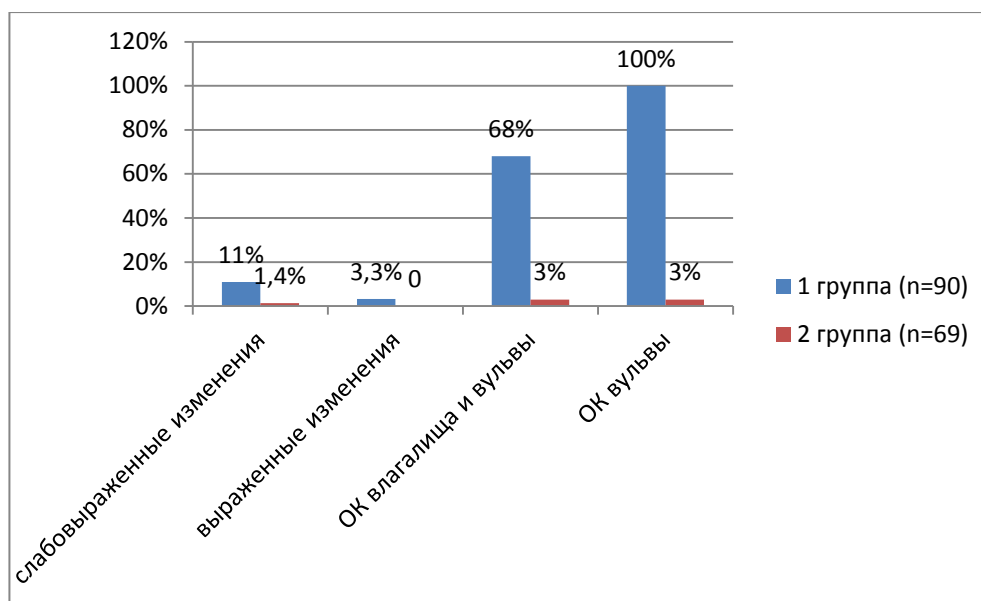
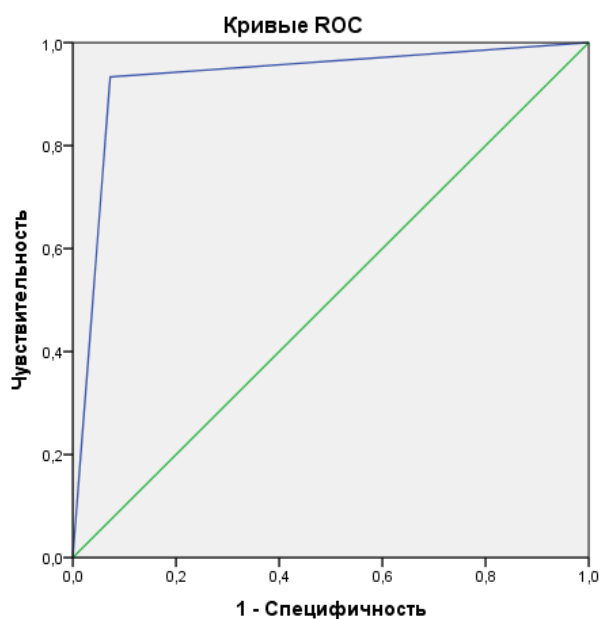


Рисунок 2. Результаты кольпоскопии/вульвоскопии у пациенток, включенных в исследование

Статистически значимая корреляция кольпо/вульвоскопического и морфологического диагнозов в диагностике ОК была отмечена в работах Ritter J., Baldauf J.J. et al (1991). Ключевую роль в вульвоскопии играет проба с уксусной кислотой. В исследовании Santoso J.T., Likes W. (2015) определили чувствительность и специфичность данного теста в рамках вульвоскопии при диагностике различных поражений вульвы – 97% и 40%, соответственно.

В данном исследовании проведенный ROC – анализ позволил определить диагностическую чувствительность и специфичность метода вульвоскопии в диагностике остроконечных кондилом вульвы. Так, чувствительность вульвоскопии составила 94,4% (95% ДИ 89,7-99,2), специфичность 90% (95% ДИ 82,7-97). Данные представлены в таб.2 и рис. 3. Также прогностическая точность метода составила 92,4% (95% ДИ 88,4-96,6), прогностическая значимость положительного результата – 92,4 (95% ДИ 87-97,8), прогностическая значимость отрицательного результата – 92,5 (95% ДИ 86,2-98,5), ложноположительный результат отмечен в 4,4% случаев, ложноотрицательный результат – в 3,2% случаев.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 3. ROC кривые для вальвоскопии

Таблица 2. Площадь под ROC-кривой AUC

а. В непараметрическом случае.

б. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5

Площадь	p-уровень	95% Доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,93	0,000	0,88	0,97

Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи и слизистой вульвы (ВЧ УЗИ) проведено всем пациенткам (n=159) на УЗ сканере Digital Ultraschall Bildsystem (DUB22-75, Taberna pro Medicum, Германия) и программного обеспечения DUB–Skin Scan. В настоящее время ВЧ УЗИ является перспективным методом оценки и изучения кожи при самых разнообразных заболеваниях. Описаны способы диагностики гидраденита с помощью ВЧ УЗИ (Wortsman X. Et al. 2016). Gupta A.K., Turnbull D.H. et al описали специфические ВЧ УЗ эхо-признаки при псориазе (1996). В исследовании Jambusaria-Pahlajani A., Schmults C.D. в оценке структуры кожи при злокачественных новообразованиях чувствительность и специфичность ВЧ УЗИ составили 80% и 84%, соответственно (2009).

Таблица 3. Результаты ВЧ УЗИ кожи и слизистых наружных половых органов

Эхо-признаки остроконечных кондилом при ВЧ УЗИ кожи и слизистой вульвы	Основная группа (n=90)		Группа сравнения (n=69)	
	абс.	%	абс.	%
1.Деформация наружного контура образования (в виде волн, гребней)	87	96,6	7	10
2.Четко отграниченная от стромы наружная часть	87	96,6	5	7,2
3.Сниженная ультразвуковая плотность образования	85	94,4	4	5,7
4.Снижение проведения ультразвукового сигнала в подлежащие ткани	83	92,2	3	4,3

В данном исследовании при ВЧ УЗИ кожи и слизистых наружных половых органов у пациенток основной группы (n=90) с видимыми проявлениями остроконечных кондилом и контрольной группы (n=69) здоровых женщин установлены основные эхо-признаки остроконечных кондилом: деформация наружного контура образования (в виде волн, гребней), четко отграниченная от стромы наружная часть, снижение ультразвуковой плотности образования и проведения ультразвукового сигнала в подлежащие ткани (таб.3, рис. 4-5).

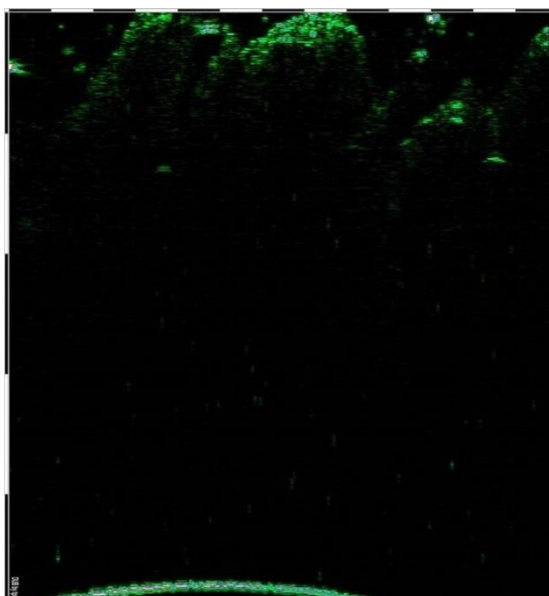


Рис. 4. Пациентка Е., 49 лет. Сканограмма ВЧ УЗИ кожи вульвы. 75 МГц

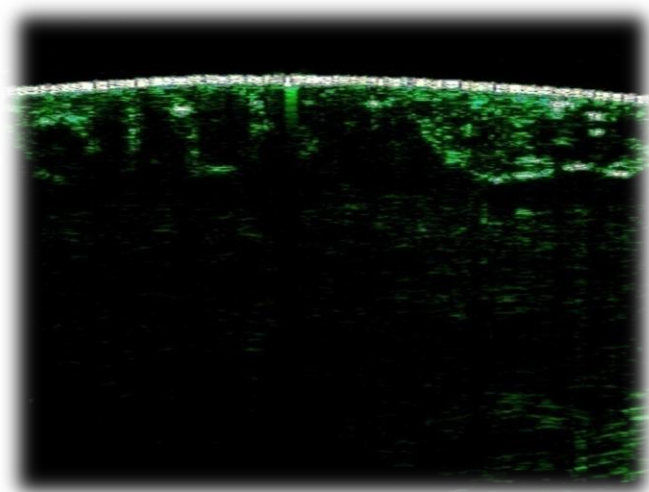


Рис. 5. Пациентка Л., 27 лет. Сканограмма ВЧ УЗИ слизистой вульвы. 75 МГц

По результатам ВЧ УЗИ кожи и слизистых выявление сочетания любых 3 патогномоничных эхо-признаков позволяет верифицировать диагноз остроконечных кондилом.

Проведенный ROC – анализ позволил определить диагностическую чувствительность и специфичность метода ВЧ УЗИ в диагностике остроконечных кондилом. Так, чувствительность ВЧ УЗИ кожи и слизистых вульвы составила 100%, специфичность 97% (95% ДИ 93,1-101). Данные представлены в таб.4, рис.6. Также оценивались прогностическая точность метода, которая составила 98,8% (95% ДИ 97-101), прогностическая значимость положительного результата – 97,8% (95% ДИ 95-101), прогностическая значимость отрицательного результата – 100%, ложноположительный результат отмечен в 2,9% случаев, ложноотрицательных результатов не выявлено.

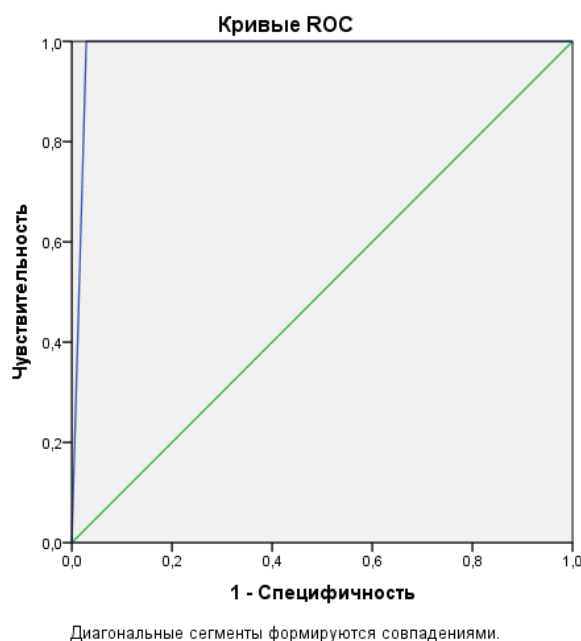


Рисунок 6. Кривые ROC для ВЧ УЗИ в диагностике ОК

Тестовая переменная ВЧ УЗИ

Таблица 4. Площадь под ROC-кривой AUC

Площадь	Асимптотическая Знач. ^b	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,986	0,000	0,962	1,000

Тестовая переменная: ВЧ УЗИ имеет по крайней мере одно совпадение в положительной и отрицательной группах реального состояния.

a. В непараметрическом случае

b. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0,5

Эксцизия остроконечных кондилом проводилась при помощи инструмента для биопсии кожи Dermo Punch. Устройство позволяет усовершенствовать метод хирургического иссечения остроконечных кондилом, выполняемый скальпелем, так как удаляет даже мелкие поражения целиком, вместе с глубоко подлежащей стромой, что не представляется возможным при обычном хирургическом иссечении, и получить достаточный по количеству и качеству препарат для дальнейшего морфологического исследования. Диаметр лезвия устройства и глубина погружения инструмента определялась индивидуально, в зависимости от размеров остроконечных кондилом и данных о микроструктуре кожи и глубине поражения, выявленных при помощи ВЧ УЗИ кожи и слизистой у каждой пациентки (диаметр лезвия 3,5-7 мм). После погружения инструмента на необходимую глубину Dermo Punch вытягивается, полоска кожи или слизистой отрезается при помощи пинцета и скальпеля, пораженный участок целиком извлекается. При необходимости проводится гемостаз на месте эксцизии.

Эксцизия остроконечных кондилом с дальнейшим морфологическим исследованием полученного препарата была проведена всем пациенткам 1

группы (n=90). Специфические морфологические признаки остроконечных кондилом были обнаружены у 88 (97,7%) пациенток, у 2 пациенток заболевания не выявлено («миртовидные» сосочки – обрывки гимена ошибочно расценены как остроконечные кондиломы).

На следующем этапе исследования проведено сравнение эффективности методов вульвоскопии и ВЧ УЗИ. Критерием достоверности являлся метод морфологического исследования материалов остроконечных кондилом, полученных при эксцизии. Данные сравнения представлены в таб.5.

Таблица 5. Сравнение эффективности вульвоскопии и ВЧ УЗИ в диагностике остроконечных кондилом

Метод	Чувствительность, %	Специфичность%	Прогностическая точность метода, %	Прогностическая значимость положительного результата, %	Прогностическая значимость отрицательного результата, %	Ложноположительный результат, %	Ложноотрицательный результат, %	Площадь под ROC-кривой
ВЧ УЗИ	100	97	98,8	97,8	100	2,9	0	0,986
Вульвоскопия	94,4	90	92,4	92,4	92,5	4,4	3,2	0,930

Метод морфологического исследования позиционируется как наиболее эффективный в диагностике остроконечных кондилом.

По результатам проведенного исследования было установлено, что ВЧ УЗИ является эффективным неинвазивным методом для выявления остроконечных кондилом, в том числе субклинических очагов, невидимых невооруженным глазом, данный метод обладает более высокой диагностической чувствительностью и специфичностью по сравнению с расширенной вульвоскопией.

В нашем исследовании предложенное хирургическое иссечение остроконечных инструментом Dermo Punch было проведено 90 пациенткам. Период наблюдения за пациентками после деструкции составил 12 месяцев.

Критерием рецидива рассматривалось наличие хотя бы одной вновь появившейся остроконечной кондиломы. При оценке частоты рецидивов спустя 6 месяцев от начала лечения остроконечные кондиломы обнаружены у 10 (32,3%) пациенток, все вновь появившиеся были вновь повторно иссечены с помощью DermoPunch. Спустя 12 месяцев от начала лечения ни одного случая рецидива остроконечных кондилом не выявлено, что указывает на высокую эффективность данного метода в отдаленный период наблюдения.

Отмечен положительный косметический эффект. Среди ограничений данного метода следует указать, что у 5 пациенток отмечены случаи незначительных кровянистых выделений из участков иссечения, которые сохранялись в течение 3-8 часов.

Имеются исследования, в ходе которых описывается эффективность ИЗС в лечении ювенильного папилломатоза гортани, этиологическим фактором которого являются низкоонкогенные типы ВПЧ (Huber K, Sadick H, et al, 2005, Масюкова С.А., Киселев В.И.,2017). В рамках данного исследования после проведенного лечения и наблюдения в течение 12 месяцев у пациенток с остроконечными кондиломами в анамнезе был проведен анализ данных клинической эффективности и безопасности иммуномодулирующей терапии по сравнению с иммуномодулирующей терапией при совместном назначении препарата, содержащего ИЗС для профилактики рецидивов остроконечных кондилом. После хирургического иссечения остроконечных кондилом инструментом Dermo Punch все пациентки (n=90) были рандомизированы и разделены на 3 группы. В основной группе (n=30) проводилась комбинированная терапия α 2-интерфероном (α -IFN) в виде ректальных суппозиториев, по 1 суппозиторию (доза 1 млн. МЕ) 2 раза в сутки в течение 10 дней в сочетании с приемом внутрь таблеток ИЗС в дозе 400 мг/сутки (2 капсулы по 100 мг 2 раза в сутки) в течение 6 месяцев. В группе сравнения (n=30) для профилактики рецидивов

остроконечных кондилом пациентки получали только стандартную иммуномодулирующую терапию α -IFN в виде ректальных суппозиториев. Пациенткам контрольной группы (n=30) выполнялось только хирургическое иссечение остроконечных кондилом. Максимальный период наблюдения за исследуемыми пациентками составил 12 месяцев, по истечении 6 месяцев после удаления поражений и начала противорецидивной терапии проводилась количественная и качественная ПЦР-диагностика для выявления ВПЧ. Полный цикл лечения и наблюдения завершили 88 пациенток.

Эффективность применяемых нами методов оценивалась путем анализа количества пациентов с отсутствием рецидивов остроконечных кондилом наружных половых органов в течение 12 месяцев периода наблюдения (рис.11), а также по данным выявления качественного теста на ВПЧ методом ПЦР и анализу значимости различий между группами по частоте элиминации ВПЧ с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера (рис.12).

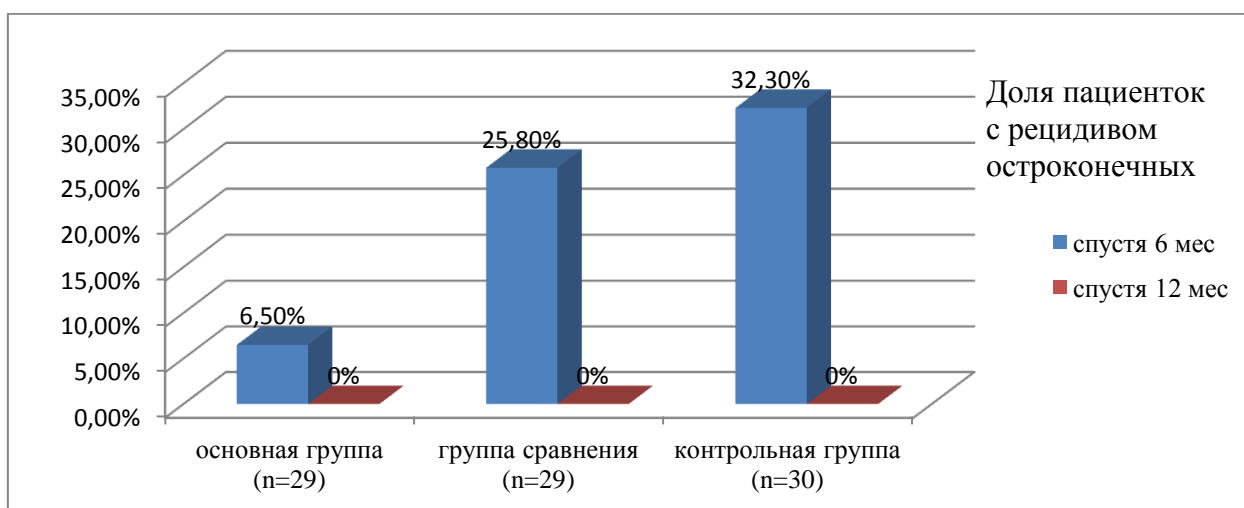


Рисунок 11. Доля пациенток с рецидивом остроконечных кондилом спустя 6 и 12 месяцев от начала лечения

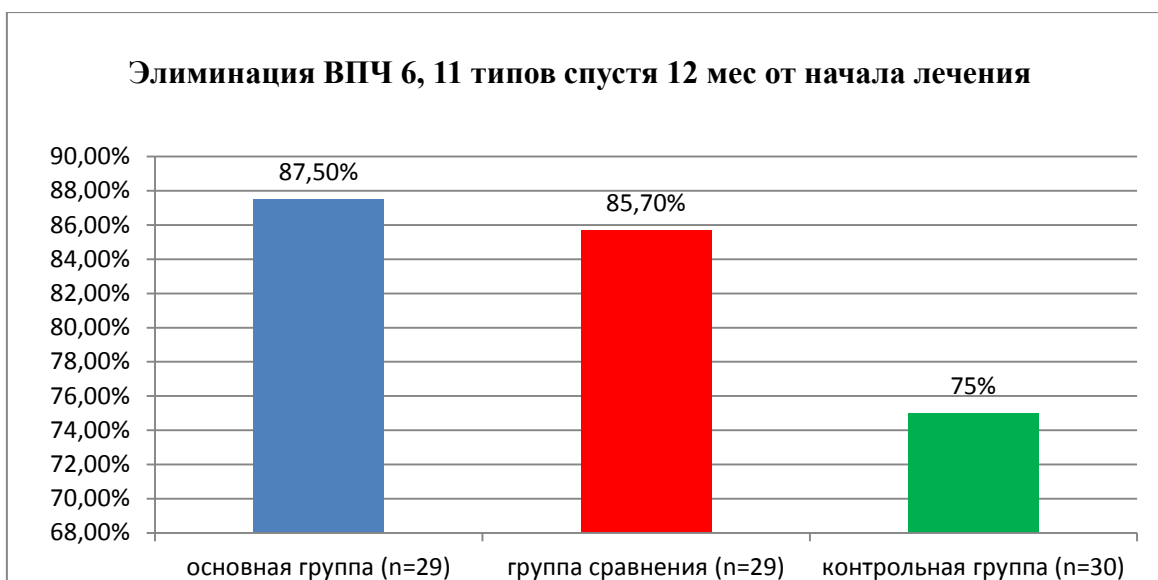


Рисунок 12. Элиминация ВПЧ (качественный тест) спустя 12 месяцев от начала лечения

Таким образом, использование комбинированной терапии ИЗС и α -IFN статистически значимо снижает частоту рецидивов остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин в отдаленном периоде наблюдения (спустя 12 месяцев от начала лечения), способствует элиминации ВПЧ, препятствует реинфекции. Сочетание ИЗС и α -IFN обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия α -IFN.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто встречающимся типом ВПЧ среди женщин с остроконечными кондиломами является ВПЧ 6 типа. В материалах ткани остроконечных кондилом низкоонкогенные ВПЧ 6, 44 типов выявлены статистически значимо чаще, чем в цервикальном канале и в соскобах с поверхности поражений: в материалах ткани кондилом ВПЧ 6 типа выявлялся в 1,5 раз чаще, чем в цервикальном канале (ОШ=12,3; 95% ДИ (1,3-118), $p=0,04$) и в 1,6 раза чаще, чем в соскобах с поверхности поражений ($p<0,05$), ВПЧ 44 типа определяется в материалах ткани остроконечных кондилом в 2 раза чаще, чем в цервикальном канале и в 4 раза чаще, чем в соскобах с поверхности поражений ($p<0,05$).

2. Средняя вирусная нагрузка ВПЧ в отношении наиболее часто выявляемого 6 типа в материалах ткани остроконечных кондилом статистически значимо выше таковой в эпителии цервикального канала и соскобов с поверхности поражений. В соскобах с поверхности остроконечных кондилом вирусная нагрузка статистически значимо выше в случаях поражений, локализованных на слизистой вульвы по сравнению с таковыми, расположенными на коже наружных половых органов.
3. Установлены патогномоничные эхо-признаки остроконечных кондилом при ВЧ УЗИ: деформация наружного контура образования (в виде волн, гребней), четко отграниченная от стромы наружная часть образования, снижение ультразвуковой плотности образования и снижение проведения ультразвукового сигнала в подлежащие ткани.
4. Диагностика остроконечных кондилом вульвы с помощью ВЧ УЗИ показала чувствительность - 100%, специфичность – 97 % (95% ДИ 93,1 - 101), прогностическая точность метода – 98,8 % (95% ДИ 97 - 101), прогностическая значимость положительного результата – 97,8% (95% ДИ 95 - 101), прогностическая значимость отрицательного результата – 100%, ложноположительный результат отмечен в 2,9% случаев, ложноотрицательный – не выявлен.
5. При диагностике остроконечных кондилом вульвы с помощью вульвоскопии чувствительность составляет 94,4% (95% ДИ 89,7 - 99,2), специфичность 90 % (95% ДИ 82,7 - 97), прогностическая точность метода - 92,4% (95% ДИ 88,4 - 96,6), прогностическая значимость положительного результата – 92,4% (95% ДИ 87 - 97,8), прогностическая значимость отрицательного результата – 92,5% (95% ДИ 86,2 - 98,5), ложноположительный результат отмечен в 4,4% случаев, ложноотрицательный результат – 3,2% случаев.
6. Хирургическое иссечение остроконечных кондилом с помощью инструмента для биопсии кожи Dermo Punch позволяет удалить их на всю глубину без формирования дефекта тканей и при этом получить

достаточный по количеству и качеству материал для дальнейшего морфологического исследования.

7. Комбинированная терапия ИЗС и α -IFN в 4 раза ($p=0,038$) по сравнению с монотерапией α -IFN и в 5 раз ($p=0,01$) по сравнению с иссечением без последующего лечения снижает частоту рецидивов остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин, способствует элиминации ВПЧ (в основной группе у 85,7%, в группе сравнения у 66,7%, в контрольной – у 54,5%). Комбинация ИЗС и α -IFN более эффективно чем монотерапия α -IFN.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Остроконечные кондиломы на слизистой наружных половых органов даже при субклиническом течении являются резервуаром ПВИ и обладают более выраженным вирусным потенциалом по сравнению с остроконечными кондиломами, локализованными на коже, нуждаются в своевременном лечении и контроле излеченности.

2. Выявление комбинации эхо-признаков остроконечных кондилом деформация наружного контура образования (в виде волн, гребней), четко отграниченная от стромы наружная часть, снижение ультразвуковой плотности образования и проведения ультразвукового сигнала в подлежащие ткани) с помощью ВЧ УЗИ позволяет установить диагноз остроконечных кондилом (патент РФ на изобретение №2607956 от 11.01.2017).

3. Вульвоскопия показана в рамках проведения рутинного гинекологического исследования, в особенности у женщин с факторами риска заражения ПВИ (раннее коитархе – до 16 лет, промискуитет – 10 и более половых партнеров, сопутствующие ИППП – БВ, Chlam.tr., Muc.genitalium).

4. Метод хирургического иссечения остроконечных кондилом кожи и слизистых вульвы с помощью инструмента для биопсии кожи Dermo Punch позволяет удалить очаг поражения полностью на всей глубине и получить

достаточный по качеству и количеству материал для дальнейшего морфологического исследования или ПЦР-диагностики, избежать дефектов заживления тканей.

5. Курс индол-3-карбинола (в дозе 200 мг 2 раза в сутки, в течение 6 мес) и α -интерферона (в дозе 1млн МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней) рекомендовано в качестве оптимальной противорецидивной терапии остроконечных кондилом после их удаления.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лечение остроконечных кондилом: клинический опыт и перспективы / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // **Акушерство и гинекология.**- 2015. - №3. - С. 103-107.
2. Комбинированная противорецидивная терапия остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин / Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Шibaева Е.В., **Гасанова Г.Ф.**, Салех Ю.В., Асланян К.О., Тетерина Т.А. // **Акушерство и гинекология.** – 2015.- №5.- С. 80-86.
3. Современные подходы к диагностике кожных проявлений вируса папилломы человека / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // **Акушерство и гинекология.** – 2015. - №11. - С. 11-15.
4. Комбинированная противорецидивная терапия остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин / Аполихина И.А., **Гасанова Г.Ф.** // TerraMedica. – 2016. - №1-2 (83-84).- С. 66-67.
5. Новое в диагностике кожных проявлений папилломавирусной инфекции / Аполихина И.А., **Гасанова Г.Ф.**//TerraMedica. – 2016.- №1-2(83-84).- С.67.
6. Комбинированные подходы к терапии остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина

- И.А. Додова Е.Г., Горбунова Е.А. // **Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.** – 2017.- №3.- С. 65-71.
7. Современные возможности организованного скрининга рака шейки матки / Аполихина И.А., Филиппенкова Е.В., Додова Е.Г., **Гасанова Г.Ф.**, Горбунова Е.А. // **Акушерство и гинекология.** - 2016. - №9. - С.12-18.
 8. Высокочастотное ультразвуковое исследование в диагностике остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. Додова Е.Г., Горбунова Е.А., Саидова А.С., Белков П.А., Баширова Л.К. // **Акушерство и гинекология.** – 2017. - №11. – С.141-147.
 9. Факторы, влияющие на участие женщин в программах скрининга рака шейки матки / Аполихина И.А., Баширова Л.К., **Гасанова Г.Ф.** // **Акушерство и гинекология.** – 2019. - №5. - С.112-118.
 10. Диагностика остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин: реальность и перспективы / Аполихина И. А., **Гасанова Г. Ф.**, Баширова Л.К., Белков П.А.// **Акушерство и гинекология.** – 2019.- №7.- С.77-84.
 11. Клинические и молекулярно-генетические аспекты диагностики остроконечных кондилом вульвы / Аполихина И. А., **Гасанова Г. Ф.**, Трофимов Д.М., Донников А.Е.// **Акушерство и гинекология.** – 2019. - №8. - С.112-118.
 12. Новое в диагностике кожных проявлений папилломавирусной инфекции / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // **Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине.** – Москва, 2017. - С.104
 13. Комбинированная противорецидивная терапия остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // **Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине.** – Москва, 2017. - С.164.

14. Комбинированная противорецидивная терапия остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // Материалы XXIII Всероссийского конгресса с международным участием Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья. – Москва, 2017. - С.12.
15. Новое в диагностике кожных проявлений папилломавирусной инфекции / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // Материалы XXIII Всероссийского конгресса с международным участием Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья. – Москва, 2017. - С.13.
16. Комбинированная противорецидивная терапия остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // Материалы XXX Юбилейного Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва, 2017. - С. 53-54.
17. Новое в диагностике кожных проявлений папилломавирусной инфекции / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // Материалы XXX Юбилейного Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва, 2017. - С.91-92.
18. Новое в диагностике кожных проявлений папилломавирусной инфекции / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // Сборник тезисов IV научно-практической конференции с международным участием «Снегиревские Чтения». - Москва, 2018. - С.14-15.
19. Высокочастотное ультразвуковое исследование в диагностике кожных проявлений папилломавирусной инфекции / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // Материалы X Юбилейного регионального научно-образовательного форума Мать и дитя. – Геленджик, 2017. - С.13-14.
20. Новое в диагностике кожных проявлений папилломавирусной инфекции / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // Материалы X

Юбилейного регионального научно-образовательного форума Мать и дитя. – Геленджик, 2017. – С.15-16

21. Комбинированная противорецидивная терапия остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума Мать и Дитя. – Москва, 2017. – С.106-107.
22. Комбинированная противорецидивная терапия остроконечных кондилом наружных половых органов у женщин / **Гасанова Г.Ф.**, Аполихина И.А. // Материалы XXIV Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: проблемы, достижения, перспективы». – Москва, 2018. – С. 19-20.

