

Диагностика остаточных/рецидивных предраковых заболеваний шейки матки после электроэксцизии

Г.Н.Минкина¹, И.Б.Манухин¹, М.В.Гаврикова¹, Е.В.Комарова¹, О.Ю.Шипулина², Д.А.Кувейда²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет;

²Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Целью исследования явилась оценка различных факторов риска персистенции поражения после лечения CIN 2, 3, а также определение значимости ВПЧ-тестирования в идентификации остаточных/рецидивных поражений. 157 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом CIN 2, 3 наблюдались после процедуры петлевой электрохирургической эксцизии с помощью цитологического исследования, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии. Цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование осуществлялись на базе единого жидкостного цитологического образца. Остаточные поражения идентифицированы у 14 пациенток: у 5 – ВПЧ-эффект/CIN 1, у 9 – CIN 2, 3. Результаты проведенного исследования показали, что высокая вирусная нагрузка и вовлечение в поражение эндоцервикальных желез являются предикторами неэффективного лечения CIN 2, 3. Цитологическое исследование продемонстрировало меньшую диагностическую эффективность в постлечебном мониторинге CIN 2, 3, чем ВПЧ-тест. ВПЧ-тест, выполненный через 6 мес после лечения, при 100% чувствительности и 100% прогностической ценности отрицательного результата сохранил хорошую специфичность (86%), чем значительно превысил аналогичные показатели Пап-теста. Таким образом, ВПЧ-тестирование повышает эффективность постлечебного мониторинга предраковых поражений шейки матки.

Ключевые слова: CIN, эксцизия, рецидив, ВПЧ-тестирование, вирусная нагрузка

Diagnostics of residual/recurrent of precancerous lesions of the cervix after electroexcision

G.N.Minkina¹, I.B.Manukhin¹, M.V.Gavrikova¹, E.V.Komarova¹, O.Yu.Shipulina², D.A.Kuevda²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry;

²Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Москва

The objective of the study was to assess various risk factors for persistence of lesion after treatment of CIN 2, 3, and also to determine the significance of HPV testing for identification of residual/recurrent lesions. 157 patients with a histologically verified diagnosis of CIN 2, 3 were observed after loop electrosurgical excision procedure by using cytological investigation, HPV testing and colposcopy. Cytological investigation and HPV testing were performed on a single liquid-based cytological specimen. Residual lesions were identified in 14 patients: in 5 – HPV-effect/CIN 1, in 9 – CIN 2, 3. The results of the study showed that a high viral load and involvement of the endocervical glands were predictors of ineffective treatment of CIN 2, 3. Cytological investigation demonstrated a lesser diagnostic effectiveness in post-therapy monitoring of CIN 2, 3 than HPV testing. HPV testing performed 6 months after treatment, having 100% sensitivity and a 100% prognostic value of the negative result preserved good specificity (86%), which was considerably higher than the analogous values of Pap test. Therefore, HPV testing enhances the efficacy of post-therapy monitoring of precancerous lesions of the cervix.

Key words: CIN, excision, relapse, HPV testing, viral load

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) умеренной (2) и тяжелой (3) степени относится к истинным предраковым заболеваниям, менеджмент которых не предполагает выжидательной тактики ввиду высокого риска прогрессии в инвазивную карциному. Для лечения CIN 2, 3

предпочтительны методы эксцизии, позволяющие произвести гистологическое исследование всей пораженной ткани и исключить инвазивный рак. Среди методов эксцизии наиболее удобна петлевая электрохирургическая эксцизия, продемонстрировавшая некоторые преимущества перед другими методами лечения [11, 18]. Однако риск остаточных поражений или рецидивов после процедуры петлевой эксцизии варьирует от 5 до 30%, что требует повторного лечения, как только поражения были идентифицированы [8, 13, 15].

Основная цель наблюдения пациенток после электроэксцизии по поводу CIN 2, 3 – раннее обнаружение остаточного/рецидивного поражения ввиду риска развития инвазив-

Для корреспонденции:

Минкина Галина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Телефон: (499) 792-8215

Статья поступила 11.07.2009 г., принята к печати 11.11.2009 г.

ной карциномы в отсутствие адекватного наблюдения. Размеры поражения, статус краев иссеченного конуса, вовлеченность в поражение эндоцервикальных желез и возраст пациентов рассматриваются как возможные индикаторы остаточного/рецидивного поражения [12, 20].

Протоколы постлечебного наблюдения, используемые в настоящее время, основаны на серии последовательных цитологических исследований (Пап-тест). Кольпоскопия показала невысокую способность в обнаружении остаточного/рецидивного поражения [2]. Однако и Пап-тест имеет недостатки и, прежде всего, относительно высокий уровень ложноотрицательных результатов [3, 22]. Более того, есть свидетельства, что цитологическое исследование после лечения обладает меньшей чувствительностью, чем до него [9, 17].

Недавно для наблюдения пациенток после лечения CIN 2, 3 было предложено использовать тестирование на обнаружение ДНК вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) (ВПЧ-тест), поскольку этот тест обладает высокой чувствительностью и высокой негативной прогностической ценностью [1, 4, 5]. Кроме того, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени дает информацию о степени вирусной нагрузки, а некоторые данные указывают на взаимосвязь высокой вирусной нагрузки с поражениями высокой степени тяжести [6, 21]. Предполагается, что ВПЧ-тестирование или его сочетание с Пап-тестом могут стать рациональным мониторингом пациенток после лечения CIN 2, 3 [7, 19]. Роль вирусной нагрузки в исходах лечения этих поражений требует дальнейшего подтверждения.

Настоящее исследование проведено с целью оценки различных факторов риска персистенции поражения после лечения CIN 2, 3, а также определения значимости ВПЧ-тестирования в идентификации остаточных/рецидивных поражений.

Пациенты и методы

157 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом CIN 2, 3 наблюдались в специализированном кабинете после процедуры петлевой электрохирургической эксцизии. Критериями включения в исследование, наряду с CIN 2, 3 в биоптатах, было наличие, по крайней мере, двух контрольных визитов после лечения. Возраст наблюдаемых пациенток варьировал от 16 до 77 лет и в среднем составил $34,9 \pm 8,6$ лет.

Процедура петлевой электроэксцизии проводилась под кольпоскопическим контролем после определения зоны пораженного эпителия пробамми с 3% уксусной кислотой и раствором Люголя. Размер и форма петли соответствовали площади и локализации поражения. В случаях больших цервикальных поражений удаление осуществлялось двумя или более последовательными турами. Дно кратера коагулировали с помощью шаровидного электрода или вапоризировали с помощью CO₂-лазера. Полученные образцы ткани исследованы тотально.

Постлечебный контроль осуществлялся через 3, 6, 12 мес и далее ежегодно. Период наблюдения, в среднем, составил $12,4 \pm 6,0$ мес (колебался от 3 до 48 мес). Среднее число ви-

зитов после лечения – 2,8 (варьировало от 2 до 5). При каждом визите пациентке проводились Пап-тест, ВПЧ-тестирование с определением вирусной нагрузки и кольпоскопическое исследование. Цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование осуществлялись на базе жидкостного цитологического образца. Клеточный материал собирался с экто- и эндоцервикса с помощью цервикальной щетки и помещался в стабилизирующий раствор (система «CYTOSCREEN»). В условиях лаборатории из присланной суспензии клеток готовили тонкослойный цитологический препарат. Этот же клеточный раствор использовался для ДНК-диагностики ВПЧ и определения вирусной нагрузки. Цитологические препараты окрашивали методом Папаниколау и оценивали согласно терминологии Bethesda (2001).

ВПЧ-диагностика осуществлялась с помощью мультипраймерной ПЦР тест-системы «Амплисенс ВПЧ ВКР скрин» в режиме реального времени. Все образцы проанализированы на присутствие типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 ВПЧ ВКР. Для определения вирусной нагрузки в эпителиальных клетках использовали отечественную методику количественного определения ДНК ВПЧ на основе ПЦР в реальном времени. Результаты количественного определения ДНК ВПЧ выражали в логарифмах копий вирусной ДНК на стандартное количество клеток (10^5 клеток). Основываясь на данных, полученных из разных исследований, вирусная нагрузка менее $3 \lg$ на 10^5 клеток является «клинически малозначимой» и характеризуется минимальным риском развития дисплазии и почти 100% спонтанной регрессией; вирусная нагрузка более $5 \lg$ на 10^5 клеток обозначает «повышенное количество вируса» и отражает наличие дисплазии или высокий риск ее развития [6].

Кольпоскопическое исследование выполнялось с помощью кольпоскопа Leisegang с применением 3% раствора уксусной кислоты, полученные данные трактовались согласно критериям Международной Федерации цервикальной патологии и кольпоскопии.

Пациентки с позитивными результатами Пап-теста (\geq ASCUS) или ВПЧ-теста и позитивными результатами кольпоскопического исследования были подвергнуты прицельной биопсии. Если зона трансформации не визуализировалась или визуализировалась не полностью, а также в случаях двойного позитивного результата и отсутствия кольпоскопических признаков атипичного эпителия, выполняли эндоцервикальный керетаж.

Критерием остаточного поражения являлся позитивный результат прицельно взятой биопсии и/или эндоцервикального керетажа – наличие CIN любой степени тяжести (1, 2 или 3). Пациентки с двумя последовательными негативными Пап-тестами и нормальными данными кольпоскопического исследования считались негативными относительно наличия остаточного поражения независимо от результата ВПЧ-теста

Результаты исследования и их обсуждение

Прицельная биопсия и/или эндоцервикальный керетаж в постлечебном периоде произведены 17 пациенткам, в результате у 3 из них обнаружены реактивные изменения многослойного плоского эпителия (гипер-, паракератоз), у 5 ди-

Таблица 1. Факторы риска остаточного/рецидивного поражения после лечения CIN 2, 3

Фактор	Число	Процент	p-значение
Возраст			
<35 лет	81	6	7,4
>35 лет	76	8	10,5
			>0,05
Эндоцервикальные железы			
Negative*	92	3	3,3
Positive**	65	11	16,9
			<0,001

*эндоцервикальные железы свободны от поражения;
**эндоцервикальные железы вовлечены в поражение.

агнозировано интраэпителиальное поражение низкой степени (ВПЧ-эффект/CIN 1), у 9 – высокой степени тяжести (CIN 2, 3). Таким образом, остаточные поражения были идентифицированы у 14 пациенток (8,9%), причем у 9 из них при постлечебном наблюдении диагностировано предраковое поражение (5,7% от всех наблюдавшихся и 64,3% от всех пациенток с остаточным поражением). Средний промежуток времени между эксцизией и диагнозом остаточного/рецидивного поражения составил $6,7 \pm 2,6$ мес (варьировал от 3 до 12 мес). Существенных временных различий между обнаружением CIN 1 и CIN 2, 3 не выявлено.

Пациентки с остаточными/рецидивными поражениями были направлены на повторное лечение: 7 из них выполнены повторная конизация, 2 – гистерэктомия.

Средний возраст пациенток с эффективным лечением CIN 2, 3 и пациенток с остаточным поражением существенно не различался ($34,3 \pm 8,5$ и $36,2 \pm 10,1$ лет, соответственно). До лечения ВПЧ-тест был положительным у всех наблюдавшихся, а средняя вирусная нагрузка составила 5,8 lg у пациенток с эффективным лечением и 6,3 lg – с неэффективным. Причем частота остаточных поражений у пациенток с высокой вирусной нагрузкой достоверно превышала аналогич-

Таблица 2. Результаты первого и повторных Пап- и ВПЧ-тестов после лечения CIN 2, 3

	Остаточное/рецидивное поражение		
	отсутствует (n = 143)	CIN 1 (n = 5)	CIN 2, 3 (n = 9)
Первый Пап-тест			
Negative	117	3	2
≥ASCUS	26	2	7
ASCUS	12	1	2
LSIL	13	2	2
HSIL	1	0	3
Повторные Пап-тесты			
Negative	104	1	1
≥ASCUS	39	4	8
ВПЧ тест 6 мес			
Negative	105	0	0
Positive	38	5	9
ВПЧ тест 12 мес			
Negative	122	0	0
Positive	21	5	9

CIN 1 – cervical intraepithelial neoplasia grade 1 (цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1-й степени).

ASCUS – atypical squamous cells of undetermined significance (атипия плоских клеток неопределенного значения).

LSIL – Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести).

HSIL – High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (плоскоклеточные интраэпителиальные поражение высокой степени тяжести).

ный показатель в группе пациенток с клинически значимыми величинами (12,4 и 3,3%, соответственно; $p < 0,001$).

Частота остаточных поражений также существенно зависела от исходного состояния эндоцервикальных желез. Так, по данным гистологического исследования, при наличии CIN 2, 3 только в покровном эпителии экзоцервикса и интактных (neg) эндоцервикальных железах остаточное поражение диагностировано лишь в 3,3% случаев, тогда как при вовлечении в поражение и эндоцервикальных желез (pos) – в 16,9% ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 2 демонстрирует результаты первого и повторного Пап-тестов, а также ВПЧ-тестирования, выполненных после эксцизии CIN 2, 3 у пациенток с отсутствием и наличием остаточного/рецидивного поражения. Позитивный Пап-тест (\geq ASCUS) в первый постлечебный визит получен в 35 (22,3%) случаях. В процессе дальнейшего наблюдения у 39 (24,9%) пациенток имелся, по крайней мере, один позитивный цитологический результат.

Негативный результат ВПЧ-теста через 6 мес после лечения зарегистрирован у 67% пациенток. Еще у 11% женщин вирусная нагрузка снизилась на 2 lg и более, и в дальнейшем они полностью элиминировали вирус. Таким образом, через 12 мес после эксцизии ВПЧ-негативными были 78% женщин.

Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов первого и повторных Пап-тестов, ВПЧ-тестов, а также комбинированного тестирования в диагностике остаточных/рецидивных поражений после лечения CIN 2, 3 отражены в табл. 3.

Количество остаточных/рецидивных поражений, выявленных в нашем исследовании (8,9%), сопоставимо с данными литературы [4, 15, 22]. Однако в отличие от некоторых предыдущих сообщений, за остаточное/рецидивное поражение мы рассматривали наличие CIN любой степени тяжести и, хотя некоторые случаи могут представлять собой результат новой инфекции после лечения, частое сочетание участков низкой и высокой степени тяжести в одном поражении объясняет такой подход.

Временных различий в появлении поражений низкой или высокой степени тяжести, корреляции между возрастом и развитием остаточного/рецидивного поражения в данном исследовании не выявлено.

Таблица 3. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (PPV), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) первого и повторных Пап-тестов, ВПЧ-тестов и комбинированного тестирования в диагностике остаточных/рецидивных поражений после лечения CIN 2, 3

	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	PPV (%)	NPV (%)
Первый Пап-тест	64,5 (61,3–67,7)	81,7 (77,6–85,8)	25,8 (21,6–30,0)	95,4 (92,2–97,6)
Повторные Пап-тесты	85,7 (82,1–89,3)	72,5 (70,1–74,6)	23,6 (20,2–26,9)	96,3 (97,1–99,4)
ВПЧ-тест (6 мес)	100 (79,3–92,7)	86,0 (83,1–88,7)	45 (37,1–52,9)	100
ВПЧ-тест (12 мес)	100	85,2 (83,1–87,1)	38 (34,6–42,4)	100
ВПЧ-тест + Пап-тест	100	78,5 (72,2–84,7)	37 (31,1–43,9)	100

Почему у одной женщины развивается остаточное/рецидивное поражение, а у другой нет, так до конца и не ясно. Объяснением может быть неполное удаление CIN, развитие нового цервикального интраэпителиального поражения и реактивация ВПЧ-инфекции другой локализации [20]. В соответствии с некоторыми предыдущими сообщениями, остаточные/рецидивные поражения встречаются чаще, если в первоначальное поражение, наряду с покровным эпителием, вовлечены эндоцервикальные железы [14, 20]. Результаты нашего исследования также указывают, что заинтересованность эндоцервикальных желез является фактором риска неэффективного лечения.

Проведенное исследование продемонстрировало и значимость показателя вирусной нагрузки в прогнозе эффективности лечения CIN 2, 3, что согласуется с данными других авторов, показавших, что частота персистенции ВПЧ и частота остаточных/рецидивных поражений после конизации зависит от уровня вирусной нагрузки перед ней [1, 19]. Хотя, по данным других исследователей, существенная доля пациенток с клинически малозначимыми показателями вирусной нагрузки также может развить остаточное/рецидивное поражение, поэтому использование показателей вирусной нагрузки в качестве маркера существенно снижает чувствительность и отрицательную прогностическую ценность теста [16].

Результаты первого цитологического исследования, выполненного через 3 мес после лечения, наряду с хорошей специфичностью, показали его невысокую чувствительность в диагностике остаточных поражений. Использование повторных Пап-тестов в процессе постлечебного наблюдения привело к увеличению чувствительности цитологического исследования и, вместе с тем, к снижению его специфичности. В целом, цитологическое исследование продемонстрировало меньшую диагностическую эффективность в постлечебном мониторинге CIN 2, 3, чем ВПЧ-тест.

ВПЧ-тестирование предлагается в качестве альтернативной опции наблюдения пациенток после лечения по поводу CIN 2, 3. В данном исследовании все пациентки, у которых в постлечебном периоде гистологически верифицирован диагноз CIN, т.е. подтверждено наличие остаточного/рецидивного поражения, были стабильно ВПЧ-позитивны. Полученные результаты продемонстрировали, что позитивный ВПЧ-тест через 6 мес после лечения имеет чрезвычайно высокую чувствительность в выявлении пациенток с остаточным поражением, в то время как негативный ВПЧ-тест свидетельствует об отсутствии резидуального поражения. В нашей группе пациентов ВПЧ-тест при абсолютной чувствительности (100%) и абсолютной отрицательной прогностической ценности (100%) сохранил хорошую специфичность (86,0%), чем значительно превысил аналогичные показатели Пап-теста. Повторное ВПЧ-тестирование, выполненное через 12 мес после лечения, не улучшило диагностическую эффективность первоначального ВПЧ-теста, а комбинированное тестирование снизило его специфичность.

Полученные результаты подтверждают данные многих исследователей о необходимости внедрения ВПЧ-тестирования в постлечебный мониторинг CIN 2, 3. Это повысит диагностическую эффективность последнего, позволит па-

циентке избежать ненужных визитов, повторных цитологических исследований и безопасно перейти на ежегодный скрининг.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что высокая вирусная нагрузка и вовлечение в поражение эндоцервикальных желез являются предикторами неэффективного лечения CIN 2, 3. ВПЧ-тестирование, ввиду его высокой чувствительности и прогностической ценности, значительно повышает эффективность постлечебного мониторинга предраковых поражений шейки матки.

Литература

- Alonso I., Torne A., Puig-Tintore L.M., et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patient for CIN 2-3. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 631–6.
- Bigrigg A., Haffenden D.K., Sheehan A.L., et al. Efficacy and safety of large loop excision of the transformation zone. *Lancet* 1994; 343: 32–4.
- Bollen L.G., Tjong-A-Hung S.P., van der Velder J. Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 199–201.
- Chao A., Lin C.T., Hsueh S., et al. Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1046–51.
- Costa S., De Simone P., Venturoli S., et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 58–65.
- Dalstein V., Riethmuer J.L., Le Bail Carval K., et al. Persistent and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003; 106: 396–403.
- Hernadi Z., Szoke K., Sapi T., et al. Role of human papillomavirus (HPV) testing in the follow-up of patients after treatment for cervical precancerous lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 229–34.
- Holovaty P., Miller A.B., Rohan T., To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 252–8.
- Kanamori Y., Kigawa J., Minagawa Y., et al. Residual disease and presence of human papillomavirus after conization. *Oncology* 1998; 55: 517–20.
- Kitchener H.C., Walker P.G., Melson L., et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2008; 115: 1001–7.
- Kjellberg I., Tavelin B. "See and treat" regime by LEEP conisation is a safe and time saving procedure among women with cytological high-grade squamous intraepithelial lesion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 1140–4.
- Livasi C.A., Maygarden S.J., Rajaratham C.T., Novothy D.B. Predictor of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN 3: a study of margin, endocervical gland, and quadrant involvement. *Mod Pathol* 1999; 12: 233–8.
- Mitchel M.F., Tortolero-Luna G., Cook E., et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization and loop electrosurgical excision for treatment squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 737–44.
- Nagai Y., Maehama T., Asato T., Kanazava K. Persistent human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000; 79: 294–9.
- Nuovo J., Melnikov J., Willan A.R., Chan B.K. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Obstet Gynecol* 2000; 68: 25–33.
- Ordi J., Alonso I., Tome A., et al. Human papillomavirus load in hybrid capture 2 assay: does increasing the cutoff improve the test? *Gynecol Oncol* 2005; 99: 313–9.

17. Paraskevaïdis E., Koliopoulos G., Alamanos Y., et al. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 833–6.
18. Paraskevaïdis E., Koliopoulos G., Malamou-Mitsi V., et al. Large loop excision of the transformation zone for treating cervical intraepithelial neoplasia: a 12-year experience. *Anticancer Res* 2001; 21: 3097–9.
19. Park J.Y., Lee K.X., Dong S.M. The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 549–54.
20. Tyler L.N., Andrews N., Parrish R.S., et al. Significance of margin and extent of dysplasia in loop electrosurgery excision procedure biopsies performed for high-grade squamous intraepithelial lesion in predicting persistent disease. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 622–4.
21. Xu Y., Dotto J., Hui Y., et al. High grade cervical intraepithelial neoplasia and viral load of high-risk human papillomavirus: significant correlations in patients of 22 years old or younger. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 169–75.
22. Zielinski G.D., Bais A.G., Helmerhorst T.J., et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 59: 543–53.

Информация о соавторах:

Манухин Игорь Борисович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1
Телефон: (495) 178-2831

Гаврикова Мария Владимировна, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1
Телефон: (495) 178-2831

Комарова Евгения Владимировна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1
Телефон: (495) 178-2831

Шипулина Ольга Юрьевна, научный сотрудник, руководитель группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций Отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 974-9646

Куведда Дмитрий Александрович, научный сотрудник, руководитель группы разработки новых методов диагностики ВИЧ-инфекций и вирусных гепатитов Отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 974-9646

Побочные эффекты кольпоскопии, биопсии шейки матки и широкой петлевой эксцизии зоны трансформации: результаты исследования TOMBOLA

TOMBOLA (Trial Of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal smears) – исследование результатов лечения больных с пограничными и аномальными результатами цитологического исследования с низким потенциалом злокачественности.

Цель исследования. Последствиям кольпоскопического исследования посвящено немного исследований. На основании целенаправленного опроса женщин, которым проводилось изолированное кольпоскопическое исследование, punch-биопсия шейки матки и широкая петлевая эксцизия зоны трансформации (large loop excision of the transformation zone – LLETZ), изучены такие последствия этих процедур, как боли, кровотечения, выделения из половых путей и нарушения менструального цикла.

Дизайн исследования. Обзорное исследование в рамках крупного рандомизированного контролируемого исследования. Обследовано 929 женщин в возрасте от 20 до 59 лет, которым проведено первичное кольпоскопическое исследование, мотивированное цитологическими результатами с низким потенциалом злокачественности. Путем опроса собирались данные о фактах возникновения неблагоприятных эффектов в течение 6 недель после проведения процедуры и сведения о характере нарушения менструальной функции спустя 4 месяца после кольпоскопического обследования. Среди женщин, перенесших только кольпоскопическое исследование, на боли, кровотечения и выделения из половых путей предъявляли жалобы лишь 14–18% обследованных. Около половины женщин после биопсии и две трети больных после LLETZ сообщали о болях или выделениях из половых путей (биопсия: 53% – жалобы на боли, 46% – выделения, LLETZ: 67% – жалобы на боли, 63% – выделения). Частота кровотечений после вмешательств оказалась сопоставимой как в группе после биопсии (79%), так и после LLETZ (87%). Женщины после LLETZ сообщали о значительно более продолжительном периоде кровотечений и выделений из половых путей по сравнению с обследованными из других групп. Продолжительность болевого синдрома была одинаковой во всех группах. 43% женщин после биопсии и 71% больных после LLETZ сообщили о нарушениях менструального цикла и характера менструаций после вмешательства, в то время как на подобные нарушения жаловались лишь 29% женщин, обследованных только кольпоскопически.

Заключение. Punch-биопсия шейки матки, особенно процедура LLETZ, сопровождается риском развития неблагоприятных состояний после вмешательства. О побочных эффектах сообщают и женщины, перенесшие только лишь кольпоскопическое исследование. Пациенты должны быть информированы о возможных эффектах вмешательства. Целесообразно учитывать полученные данные и стремиться к сокращению инвазивности скрининговых обследований.

Sharp L., Cotton S., Cochran C., Gray N., Little J., Neal K., Cruickshank M.
After-effects reported by women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: results from the TOMBOLA trial.
BJOG. 2009 Oct;116(11):1506-14. Epub 2009 Jul 7.