

И. Е. НИКУЛИНА, Т. В. ИВАНОВА

Самарский государственный медицинский университет

**ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ МОЛОДЫХ НЕРОЖАВШИХ ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВПЧ С УЧЕТОМ ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

Молодым нерожавшим женщинам с воспалительной болезнью шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, показана комплексная противовоспалительная терапия, включающая специфическое противовирусное лечение. При наличии CIN I, определенной методом жидкостной цитологии и отсутствия иммуноцитохимических маркеров деструкция шейки матки может быть отсрочена или вообще не проводиться, а лечение может быть ограничено только специфической противовирусной терапией.

**Ключевые слова:** жидкостная цитология, иммуногистохимия, шейка матки, дисплазия, лечение

*Никulina Ирина Евгеньевна* - ординатор второго года обучения кафедры акушерства и гинекологии №2 СамГМУ. E-mail: irinka1991@yandex.ru

*Иванова Татьяна Владимировна* - кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 СамГМУ. E-mail: Ivanovaobstgyn@rambler.ru

I. E. NIKULINA, T. V. IVANOVA

Samara state medical university

**THE RATIONALE FOR THE TACTICS OF YOUNG NULLIPAROUS WOMEN WITH CERVICAL PATHOLOGY ASSOCIATED WITH HPV WITH ACCOUNT OF IMMUNOCYTOCHEMICAL PARAMETERS**

Young nulliparous women within inflammatory uterine cervix disease associated with HPV, are recommended complex anti-inflammatory therapy, including specific antiviral treatment. In the presence of CIN I, revealed by liquid cytology, and lack of immunocytochemical markers the destruction of the uterine cervix can be delayed or denied. Treatment can be limited to specific antiviral therapy.

**Key words:** liquid-based cytology, immunohistochemistry, uterine cervix, dysplasia, treatment

*Irina Nikulina* - second-year resident of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2. E-mail: irinka1991@yandex.ru

*Tatyana Ivanova* - Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №2. E-mail: Ivanovaobstgyn@rambler.ru

В современной гинекологии тактика ведения женщин с среднетяжелой и тяжелой дисплазией однозначно предусматривает деструктивное лечение [1, 2, 7]. Однако вопросы, касающиеся тактики ведения женщин с дисплазией легкой степени или начальными эпителиальными изменениями, особенно тех молодых женщин, которые только планируют реализацию своей репродуктивной функции, — продолжают активно обсуждаться [3, 4, 6]. Определенное значение для эффективной профилактики развития диспластических изменений шейки матки, является раннее выявление и терапия ВПЧ-ассоциированных цервицитов [5, 8]. В настоящее время предложено использование, как традиционных противовоспа-

лительных воздействий (в частности капсул «Полижинакс») с последующим применением оптической когерентной томографии (ОКТ) на диагностическом этапе и фотодинамической терапии (ФДТ) в качестве лечебного метода [9]. Значение ВПЧ-ассоциированных цервицитов в развитии последующих диспластических изменений шейки подчеркнуто многими исследователями [10, 11].

**Цель исследования:** разработка и оценка эффективности алгоритма обследования и терапии женщин с воспалительной болезнью шейки матки, ассоциированной с ВПЧ.

**Материалы и методы исследования**

Нами было обследовано 247 молодых нерожавших женщин в возрасте от 18 до

27 лет (средний возраст составил  $23,4 \pm 1,3$  года), у всех указанных женщин был выставлен предварительный диагноз воспалительная болезнь шейки матки (шифр МКБ -10 N72).

Все женщины были разделены на две группы: основную группу составили 124 пациентки, у которых в процессе обследования были выявлены штаммы вируса папилломы человека (ВПЧ) потенциально относящиеся к онкотипу высокого риска (штампы 16, 18, 36 и 45). Группу сравнения составили 123 женщины без ВПЧ.

Критериями включения в группы являлись: наличие предварительного диагноза воспалительной болезни шейки матки, наличие онкотипа ВПЧ (или его отсутствие), отсутствие изменений шейки матки как следствия процесса родов или диагностических манипуляций, возраст обследуемых до 27 лет.

Критериями исключения из группы служили: возраст женщин старше 27 лет, послеродовые изменения шейки матки, травматические повреждения шейки матки в процессе проведения диагностических или лечебных процедур, специфические инфекции и инфекции, передающиеся половым путем.

Обследование женщин включало, помимо общеклинического и гинекологического, расширенную кольпоскопию, жидкостную цитологию с определением p16INK4a, выборочное гистологическое исследование биоптатов шейки матки. Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась на персональном компьютере «РСІВМ-PentiumIV». В процессе работы использовался стандартный статистический программный пакет StatisticaforWindows версия 10 (англ.), а также MicrosoftExel 2003. Достоверность различий между показателями оценивалась с использованием t-критерием Стьюдента.

**Полученные результаты и их обсуждение**

Поскольку все пациентки (как в основной, так и в сравниваемой группе) страдали патологией шейки матки, всех пациенток группы мы распределили по результату кольпоскопической картины, выделив при этом фоновые процессы шейки матки (табл. 1). В нашем исследовании мы использовали классификацию Международной федерации по кольпоскопии и цервикальной патологии (International Federation for cervical pathology and colposcopy, IFCPC), которая была пересмотрена Номенклатурным комитетом IFCPC на Всемирном конгрессе в Барселоне в июне 2002 г., а также адап-

тировали полученные результаты к Международной классификации кольпоскопических терминов (июль 2011 года, Рио-де-Жанейро).

Таблица 1

**Кольпоскопическая картина патологии шейки матки у девушек сравниваемых групп (% к общему числу обследованных)**

Кольпоскопические результаты	Основная группа (n=124)	Группа сравнения (n=123)
I. Анормальные кольпоскопические результаты	52 (41%)	38 (30,9%)
ацетобелый эпителий	43 (34,7%)	12 (9,8%)
Пунктуация	21 (16,9%)	16 (13,0%)
Мозаика	22 (17,7%)	11 (8,9%)
Йоднегативный эпителий	34 (27,4%)	22 (17,9%)
Атипические сосуды	28 (22,6%)	21 (17,1%)
II. Кольпоскопические подозрения на инвазивный рак	29 (23,4%)	5 (4,1%)
неоднородная поверхность. Эрозия или язва	16 (12,9%)	1 (0,8%)
плотные ацетобелые изменения	12 (9,6%)	2 (1,6%)
широкая неоднородная пунктуация или мозаика	11 (8,9%)	2 (1,6%)
атипические сосуды	8 (6,4%)	2 (1,6%)
III. Неудовлетворительная кольпоскопия	31 (25,0%)	56 (45,5%)
стык эпителиев невозможно визуализировать (воспаление)	31 (25,0%)	56 (45,5%)
IV. Разные кольпоскопические результаты	12 (9,7%)	23 (18,7%)
кондилома	4 (3,2%)	6 (4,9%)
эрозия	3 (2,4%)	3 (2,4%)
воспаление	12 (9,7%)	23 (18,7%)
полип	2 (1,6%)	1 (0,8%)

Отметим сразу, что нормальной кольпоскопической картины не было выявлено ни у одной из пациенток в обеих группах, анормальные кольпоскопические результаты были получены у 52 (41%) пациенток основной группы и незначительно меньше в группе сравнения 38 (30,9%). В то же время по таким показателям, как кольпоскопическое подозрение на рак, в основной группе женщин было высоко-

достоверно больше, чем в группе сравнения 29 (23,4%) и 5 (4,1%) соответственн. У остальных женщин кольпоскопическую картину можно было охарактеризовать, как «неудовлетворительную кольпоскопию», при которой из-за воспалительного процесса невозможно было визуализировать стык эпителиев 31 (25,0%) и 56 (45,5%), а также разные кольпоскопические результаты 12 (9,7%) и 23 (18,7%) соответственно.

Для более четкого представления о состоянии эпителия шейки матки до проведения лечебных мероприятий нами также была проведена жидкостная цитология с иммуноцитохимическим определением p16ink4a [5].

Результаты цитологического исследования приведены в таблице 2.

Таблица 2  
**Распределение женщин по результатам жидкостной цитологии до проведения противовоспалительного лечения (Bethesda, 2001)**

Показатели цитологического исследования	Число женщин (абс. - %)	
	Основная группа (n=124)	Группа сравнения (n=123)
ASC-US Atypical squamous cells	70 (56,5%)	27 (21,9%)
LSIL Low grade squamous intraepithelial lesion	42 (33,9%)	15 (12,2%)
HSIL High grade squamous intraepithelial lesion	12 (9,7%)	1 (0,8%)
Всего:	124 (100%)	43 (34,9%)

По данным проведенной жидкостной цитологии клеточные изменения были получены у всех женщин с ВПЧ и только у 43 (34,9%) пациенток группы сравнения. Заслуживала внимания трактовка полученных результатов. Так, в обеих группах наибольшее число результатов относилось к показателю ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения, лежащие на поверхности шейки матки). Таких пациенток в основной группе было 70 (56,5%), в группе сравнения 27 (21,9%). Далее по частоте встречаемости определялись мазки, относящиеся к группе LSIL (изменения, характерные для легкой дисплазии) – 42 (33,9%) в основной и 15 (12,2%) в группе сравнения

соответственно. К группе HSIL (высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения) определялась у 12 (9,7%) женщин основной группы и только у 1 (0,8%) женщин группы сравнения.

В комплексе с исследованием жидкостной цитологии нами было проведено иммуноцитохимическое определение содержания p16ink4a (ингибитора циклиновых киназ) в полученных мазках (табл. 3).

Таблица 3  
**Распределение женщин по результатам иммуноцитохимии до проведения противовоспалительного лечения**

Наличие p16ink4a в цитологических препаратах	Число женщин (абс. - %)	
	Основная группа (n=124)	Группа сравнения (n=123)
ASC-US Atypical squamous cells	70 (56,5%)	27 (21,9%)
P16ink4a положительно окрашенные препараты	4 (3,2%)	-
P16ink4a отрицательно окрашенные препараты	45 (36,3%)	27 (21,9%)
LSIL Low gradesquamous intraepithelial lesion	42 (33,9%)	15 (12,2%)
P16ink4a положительно окрашенные препараты	10(8,0%)	3 (2,4%)
P16ink4a отрицательно окрашенные препараты	32 (25,8%)	12 (9,8%)
HSIL High grade squamous intraepithelial lesion	12(9,7%)	1 (0,8%)
P16ink4a положительно окрашенные препараты	12 (9,7%)	1 (0,8%)
P16ink4a отрицательно окрашенные препараты	-	-
Всего:	124 (100%)	43 (34,9%)

Полученные данные о содержании p16ink4a свидетельствовали о том, что опухолевые процессы происходили далеко не во всех образцах тканей, несмотря на наличие атипических клеток в цитологических препаратах. Вместе с тем число окрашенных препаратов в основной группе в общей сумме составило 26 (20,7%), а в группе сравнения только 4 (3,2%), что свидетельствует о достаточно высокой онкогенности ВПЧ с одной сто-

роны и о тканевой реакции шейки матки – с другой.

Учитывая полученные в обеих группах результаты кольпоскопии и жидкостной цитологии, нами был разработан следующий алгоритм тактики ведения пациенток с воспалительной болезнью шейки матки.

1. I диагностический этап. Он предусматривает проведение расширенной кольпоскопии, бактериологического и бактериоскопического обследования, а также ПЦР-диагностики ВПЧ высокого онкогенного риска.

2. Этап консервативного лечения. Он предусматривает при выявлении ВПЧ специфическое противовирусное лечение, без ВПЧ – противовоспалительное лечение с использованием антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью патогенной флоры.

3. II диагностический этап – проведение жидкостной цитологии с иммуноцитохимическим определением p16ink4a.

4. Этап выбора деструктивного лечения. У женщин в ВПЧ: при положительном результате, даже при наличии LSIL или ASC-US – деструктивное лечение с гистологическим исследованием биоптата шейки матки (предпочтительно радиоволновым методом). При отрицательном результате p16ink4a и цитологическом заключении LSIL или ASC-US – повторное противовирусное лечение и наблюдение с цитологическим обследованием каждые 6 месяцев. При наличии HSIL, независимо от результата p16ink4a, – деструктивное лечение, объем которого зависит от гистологического исследования биоптата шейки матки. У женщин без ВПЧ при наличии LSIL или ASC-US – противовоспалительное лечение с коррекцией флоры половых путей и иммуномодуляторами. При наличии HSIL – деструктивное лечение, объем которого зависит от гистологического исследования биоптата шейки матки.

### Заключение

Таким образом, проведенные исследования состояния шейки матки у молодых нерожавших женщин, инфицированных высокоонкогенными штаммами ВПЧ, свидетельствуют о необходимости комплексного обследования пациенток с обязательным анализом иммуноцитохимических маркеров малигнизации и этапным лечением, предусматривающим противовирусное воздействие. В то же время деструкция шейки матки при слабой дисплазии шейки матки, определенной цитологически, может быть отсрочена или вообще не проводиться при от-

сутствии иммуноцитохимических маркеров, а лечение может быть ограничено только специфической противовирусной терапией.

### Список литературы

1. Аполихина И.А., Денисова Е.Д. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. Т. 6(6). – С. 70–75.
2. Балтер Р.Б., Иванова Т.В., Коваленко О.А. Прогнозирование риска развития гиперплазии эндометрия у работниц, контактирующих с промышленными углеводородами. // Современные аспекты решения медико-социальных проблем репродуктивного здоровья женщин: сб. науч. тр., посв. 90-летию СамГМУ и 35-летию кафедры акушерства и гинекологии № 2. – Самара: СамГМУ, 2009. – С. 195-198.
3. Балтер Р.Б., Целкович Л.С., Давидян Л.Ю. Эффективность консервативного лечения патологии шейки матки в зависимости от различной техногенной нагрузки среды проживания // Акт. вопр. совр. медицины: сб. тез. и статей XXXVI итоговой науч.-практ. конф. науч.-пед. состава СамВМИ. – Самара, 2003. – С. 122-124.
4. Бахидзе Е.В., Аршавская И.Л. Роль вируса папилломы человека в диагностике, мониторинге и прогнозе рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. – 2012. Т. 3. – С. 34–40.
5. Елисева, М.Ю., Мынбаев О.А. Роль иммунотерапии в решении проблем ВПЧ-ассоциированных патологических поражений слизистых оболочек и кожи // Акушерство и гинекология. – 2011. Т. 4. – С.104–111.
6. Зубковская Е.В., Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В., Максимова О.В. Пути оптимизации лечения эктопии шейки матки в современных экологических условия // Известия Самарского научного центра Российской Академии Наук. Специальный выпуск «XII Конгресс «Экология и здоровье человека». – 2007. Т.1. – С. 31- 35.
7. Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б. Взаимосвязь кольпоскопических индексов с экспрессией P16ink4, Ki-67, E7 у больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Акушерство и гинекология. – 2013. Т.3 – С.80-84.
8. Минкина Г.Н. Нужна ли вакцинация против вируса папилломы человека взрослым женщинам? // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. Т. 11(3). – С. 41–44.
9. Роговская С.И., Тебребнева Л.А., Подзолкова Н.М. Комплексная терапия заболеваний шейки матки с применением препаратов депантол и лавомакс // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С.95-103.
10. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Межевигинова Е.А., Петрунин Д.Д. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных поражений шейки матки низкой степени. // Зтурботою про жінку. – Київ, 2012. – Т.8(38). – С. 10-12.
11. Унанян А.Л. Сидорова И.С., Коссович Ю.М. Вопросы патогенеза и терапии заболеваний шейки матки ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2012. – Т.6. №1 – С.27-30.