



Хронический цервицит, ассоциированный с папилломавирусной инфекцией: диагностика и тактика ведения пациенток

Г. Р. Байрамова, А. С. Амирханян, И. И. Баранов, О. В. Бурменская, Е. А. Калинина, Т. В. Припутневич, М. Ю. Бобров, Е. С. Буняева

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

Цель исследования: провести систематический анализ сведений, имеющихся в современной литературе, о диагностике и тактике ведения пациенток с хроническим цервицитом (ХЦ), ассоциированным с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), основанных на результатах клинических, кольпоскопических, морфологических и молекулярно-генетических обследований.

Основные положения. Применение клинко-морфологических и молекулярно-генетических маркеров воспаления с учетом выявленных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) позволяет индивидуально подходить к ведению пациенток с ХЦ, ассоциированным с ПВИ. Диагностика ХЦ направлена в первую очередь на выявление причины воспаления, а лечение патологических процессов должно проводиться дифференцированно в каждом конкретном случае в зависимости от этиологического фактора и степени поражения шейки матки.

Заключение. Использование предлагаемой тактики ведения способствует уменьшению частоты деструктивных вмешательств и помогает обосновать щадящее лечебное воздействие на пациенток репродуктивного возраста.

Ключевые слова: хронический цервицит, папилломавирусная инфекция, жидкостная цитология, ВПЧ-тестирование, микрорибонуклеиновая кислота.



Chronic Human Papillomavirus-associated Cervicitis: Diagnosis and Therapeutic Approaches

G. R. Bairamova, A. S. Amirkhanyan, I. I. Baranov, O. V. Burmenskaya, Ye. A. Kalinina, T. V. Priputnevich, M. Yu. Bobrov, Ye. S. Bunyaeva

V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Study Objective: To conduct a systematic analysis of data in recent publications on the diagnosis of and therapeutic approaches to chronic cervicitis (CC) associated with human papillomavirus (HPV), based on the results of physical examination, colposcopy, morphology, and molecular genetic analysis.

Key Points: Using clinical, morphological, and molecular genetic inflammation markers and information about identified HPV types allows for tailoring the management of HPV-associated CC. Diagnosis of CC primarily aims to detect the cause of inflammation. Treatment of all abnormalities should be individually tailored, depending on the etiology and severity of cervical disease.

Conclusion: Applying the described approach to treatment helps reduce the number of destructive interventions and provides a basis for conservative therapeutic choices for women of reproductive age.

Keywords: chronic cervicitis, human papillomavirus infection, liquid-based cytology, HPV testing, microribonucleic acid.

В настоящее время одними из приоритетных направлений акушерства и гинекологии являются профилактика и лечение заболеваний шейки матки, среди которых цервицитам уделяется особое внимание ввиду высокой частоты их встречаемости у женщин, приходящих на амбулаторно-поликлинический прием с жалобами на патологические выделения из половых путей. Развитие цервицитов и вульвовагинитов обусловлено сложными взаимоотношениями внутри микробного пейзажа — возбудителей ИППП с условно-патогенными аэробными и анаэробными бактериями, грибами и другими микроорганизмами влажной экосистемы [1]. В исследовании N. K. Bh. Jayakumar (2016) выявлено, что среди 613 женщин хронический цервицит (ХЦ) неспецифической этиологии был у 547 (89,2%), его

верифицировали на основании гистологического исследования биопатов шейки матки [2]. По данным В. Н. Серова и соавт. (2016), у 27,5% гинекологических больных обнаружена патология шейки матки, при этом цервициты — у каждой третьей пациентки (34,9%) [3].

Исследование Г. Р. Байрамовой (2013) показало, что среди женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом у каждой второй (50,6%) диагностируют ХЦ с признаками дистрофически измененного эпителия шейки матки, свидетельствующими о длительном воспалительном процессе, что подтверждено данными морфологического исследования [4]. Развитие цервицитов может стать результатом изменения иммунных механизмов, физического и химического воздействия, травматизации шейки матки во время родов,

Амирханян Арmine Самвеловна — аспирант научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: 07062005@mail.ru

Байрамова Гюльдана Рауфовна — д. м. н., заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: bayramova@mail.ru

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий организационно-методическим отделом Службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: i_baranov@orapina4.ru

Бобров Михаил Юрьевич — к. х. н., доцент, заведующий лабораторией молекулярной патофизиологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: m_bobrov@orapina4.ru

Буняева Екатерина Святославовна — ординатор 1-го года обучения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: 07062005@mail.ru

Бурменская Ольга Владимировна — д. б. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: burmenska@mail.ru

Калинина Елена Анатольевна — д. м. н., доцент, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени Б. В. Леонова ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: e_kalinina@orapina4.ru

Припутневич Татьяна Валерьевна — д. б. н., заведующая отделом микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: priput1@gmail.com

абортов, диагностических выскабливаний полости матки и цервикального канала. Атрофический цервицит является также проявлением снижения уровней эстрогенов у женщин в период менопаузы. Возможно развитие ХЦ и при ассоциации с системными воспалительными заболеваниями, такими как узелковый полиартрит, синдром Бехчета и др. [5].

В настоящее время известно, что одним из наиболее значимых факторов, способных инициировать и поддерживать хроническое воспаление шейки матки, является папилломавирусная инфекция (ПВИ). ВПЧ — это группа двухцепочечных и безоболочечных ДНК-содержащих вирусов, в состав которых входят два структурных гена (*L1* и *L2*) и семь функциональных генов (*E 1–7*), участвующих в различных доброкачественных и злокачественных изменениях слизистых оболочек и эпителия кожи [6]. По данным Л. И. Мальцевой и соавт. (2012), около 86% женщин с ХЦ инфицированы ВПЧ [7].

По сведениям Европейского отделения Международного общества по изучению инфекции в акушерстве и гинекологии, сейчас известны более 200 типов ВПЧ, более 40 из которых способны поражать слизистые оболочки половых органов. Типы ВПЧ делятся на высокоонкогенные (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й, 59-й, 68-й, 73-й, 82-й) и низкоонкогенные (6-й, 11-й, 40-й, 42–44-й, 61-й, 70-й, 72-й, 81-й) [8]. Типирование ВПЧ позволяет проводить динамическое наблюдение и прогнозировать развитие вирусной инфекции, так как высокоонкогенные типы ВПЧ являются основным фактором возникновения неопластических процессов шейки матки [9]. Исследование L. Giannela и соавт. (2015), показало, что среди женщин с гистологически верифицированным диагнозом цервикальной интраэпителиальной неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) III степени у 63,6% выявляли ВПЧ 16-го типа, у 7% — 33-го, у 6,2% — 18-го, у 5,4% — 31-го. Вместе с тем авторы обнаружили, что ВПЧ 16-го типа чаще встречается у пациенток моложе 35 лет. В 70% наблюдений инвазивный рак шейки матки был обусловлен ВПЧ 16-го и 18-го типов [10].

В силу того, что ВПЧ эпителиофилен и не определяется в крови, выработка антител иммунной системой низкая и не способна обеспечить длительный и надежный иммунитет, это позволяет вирусу долго персистировать в организме человека [11]. Такие случаи вызывают повышенный интерес, поскольку считается, что ПВИ обладает низкой иммуногенностью и, возможно, не вызывает воспалительную реакцию, а между тем при обследовании шейки матки выявляются изменения, характерные для ХЦ [12].

Персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ более 2 лет является наиболее опасным фактором прогрессии предрака шейки матки. При персистенции ВПЧ 16-го типа риск плоскоклеточного интраэпителиального поражения (Squamous Intraepithelial Lesions, SIL) составляет 40–50%, при ВПЧ 26-го типа — 30–40%; 31-го, 58-го, 82-го типов — 20–30%; 18-го, 33-го, 35-го, 51-го, 52-го типов — 10–20% [13].

Метод качественной диагностики ДНК ВПЧ высокочувствителен и информативен, но не позволяет прогнозировать течение инфекции, которая в некоторых случаях элиминируется без лечения. Наибольшей прогностической значимостью обладают количественные методы определения вирусной нагрузки — ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), метод Digene Hybrid Captur System II («двойной генной ловушки») и другие, дающие возможность прогнозировать элиминацию ВПЧ или прогрессирование инфекции до дисплазии [14].

По данным E. Mirzaie-Kashani и соавт. (2014), при оценке частоты ПВИ при ХЦ, предраке и раке шейки матки среди 122

пациенток у 79 гистологически верифицировали диагноз ХЦ. При этом у 74,5% женщин с ХЦ была выявлена и ПВИ [15].

Инфицированность ВПЧ превалирует среди женщин в возрасте 15–25 лет, после 25 лет частота его встречаемости снижается. Отмечено, что у девочек-подростков и молодых женщин в 80–90% случаев происходит самоэлиминация ВПЧ и регрессия имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки в отличие от женщин старшей возрастной группы. Среднее время элиминации ВПЧ у подростков составляет 8 месяцев, а у женщин 18–25 лет — 1,5–2 года, срок элиминации во многом связан с наличием сопутствующих воспалительных процессов и успешностью их лечения. В то же время при ХЦ чаще выявляется клинически незначимый уровень вирусной нагрузки ВПЧ ($< 3 \log$ на 105), а при SIL порог прогрессии ВПЧ бывает превышен ($> 5 \log$ на 105) [16].

Факторы, способствующие персистенции ВПЧ и запуску патологического процесса в шейке матки, недостаточно изучены. J. V. Fernandes и соавт. (2015) показали, что ВПЧ может вызвать генетические перестройки, хромосомные инверсии и транслокации, привести к активации онкогенов и нестабильности генома. Эти изменения становятся причиной высокого риска малигнизации и развития рака шейки матки [17]. Активация онкобелков вызывает воспаление посредством запуска сигнальных механизмов при участии активных форм кислорода и азота, играющих роль в продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, факторов роста, ферментов, включая циклооксигеназу и металлопротеиназы, простогландинов и различных видов микроРНК. Перечисленные медиаторы влияют на пролиферацию, ангиогенез, старение и гибель клеток, вызывая соматические мутации, метилирование ДНК и в итоге развитие ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки.

Длительная персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ приводит к интеграции вирусной ДНК в геном клетки-хозяина и гиперэкспрессии онкогенных белков E5, E6 и E7. Белки E5 снижают экспрессию главного комплекса гистосовместимости 1-го класса, способствуя росту уровня циклооксигеназы, что активирует секрецию простагландинов и ведет к развитию признаков воспаления. Продукты онкобелков E6 и E7 инактивируют p53 и внутриклеточные белки, в результате чего утрачивается контроль клеточного цикла и репарации ДНК, а это приводит к накоплению мутаций, что повышает риск малигнизации. Соответственно, экспрессия онкобелка E7 коррелирует со степенью тяжести неопластического процесса шейки матки.

Результаты исследования [17] свидетельствуют, что ПВИ носит транзитный характер и в течение 30 месяцев возможна элиминация вируса, так как ВПЧ обладает иммуногенными свойствами, т. е. способностью активировать реакции противовирусного адаптивного ВПЧ-специфического и врожденного иммунитета. При этом, как утверждают авторы, ПВИ не является достаточным условием для развития ХЦ и трансформации инфицированных клеток, если она не сопровождается дополнительными факторами, такими как воздействие физических и химических агентов, гормональные и иммунологические изменения, присоединение ИППП, в частности вируса простого герпеса 2-го типа, гонореи и хламидиоза. С вовлечением в воспалительный процесс именно этих возбудителей чаще всего связано появление выраженной воспалительной реакции и формирование истинной эрозии шейки матки [17].

У 25–48% пациенток ХЦ протекает бессимптомно. Поскольку влагалище и шейка матки — это единая морфофункциональная система, признаки вульвовагинита в большинстве случаев сочетаются с клиническими проявлениями

цервицита. Такие симптомы, как обильные бели из половых путей, дизурические явления, кровянистые выделения, в том числе и после полового акта, могут беспокоить пациентку на протяжении нескольких месяцев и даже лет [18].

Следует отметить, что при ВПЧ-ассоциированном цервиците вследствие отсутствия ярко выраженных клинических проявлений диагностика заболевания затруднена. Длительное воспаление ведет к дистрофическим изменениям в клетках многослойного плоского эпителия шейки матки, нарушениям ферментативных процессов, из-за которых уменьшается содержание гликогена в тканях или он временно полностью исчезает. При хроническом процессе поражается строма в результате ее инфильтрации и утолщения соединительнотканых сосочков на обширных участках слизистой шейки матки. Вследствие расширения и полнокровности сосудов при осмотре шейка матки отечная, с очаговой гиперемией. При распространении процесса на шейечные железы содержимое их становится мутным, густым и гнойным, формируя ретенционные кисты с плотной фиброзной капсулой, поверхность которых перерастянута, с выраженным расширенным сосудистым рисунком. Пролиферация фиброзной ткани при длительном воспалении вызывает гипертрофию шейки матки, при этом процесс регенерации замедляется и извращается, полноценного разрешения не происходит и нормальная структура тканей не восстанавливается [19].

Диагностика, прогнозирование и определение правильной тактики ведения пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированных с ПВИ, базируются на результатах ряда исследований: выявления ДНК ВПЧ с помощью ПЦР-РВ с типированием и определением количества геномных эквивалентов вируса или обнаружения ДНК ВПЧ с помощью реакции гибридизации вирусной ДНК с РНК-зондом (Digene-тест, Cobas HPV Test и др.); цитологического исследования (традиционного или жидкостного); определения онкобелков Е6 и Е7; оценки экспрессии молекулярно-генетических маркеров пролиферации p16 и Ki67 иммуноцитохимическим (ИЦХ), иммуногистохимическим (ИГХ) методами; расширенной кольпоскопии; гистологического исследования биоптата шейки матки. Вместе с тем нередко случаи расхождения результатов клинического, цитологического, кольпоскопического исследования и ВПЧ-тестирования [20].

Известно, что цитологическое исследование, являясь основным методом скрининга, при высокой специфичности обладает низкой чувствительностью, а результаты в значительной степени зависят от квалификации цитолога. Однако наличие воспаления в ряде случаев может симулировать картину SIL шейки матки, и цитологу нередко трудно отличить ВПЧ-ассоциированный цервицит от плоскоклеточного интраэпителиального поражения низкой степени (low-grade SIL, LSIL). Цитологическая диагностика позволяет оценить клиническую ситуацию. Заключение цитолога при ХЦ может варьировать в зависимости от интенсивности воспаления. При слабовыраженном воспалении картина может не отличаться от таковой при норме.

По данным ряда авторов, хроническое воспаление и длительная персистенция ВПЧ приводят к пролиферации и нарушению дифференцировки клеток многослойного плоского эпителия [21, 22]. Так, цитологическая картина ХЦ представлена клетками многослойного плоского эпителия, при этом часть клеток — с выраженными дистрофическими изменениями, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра или с двумя ядрами. Ядро клетки — крупное, с размытыми контурами, гипохромное, с признаками псевдодискариоза. В цитологических мазках

определяются в значительном количестве нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки в виде очаговых скоплений, макро- и гистиоциты [23].

В последние годы, помимо традиционной цитологии, в клиническую практику активно внедряется жидкостная цитология (ЖЦ) (ThinPrep Pap test), которая является более чувствительным методом (при идентичной специфичности). Автоматизированная система оценки клеточного материала цитологического препарата при ЖЦ повышает качество приготовления и окраски препаратов и оптимизирует использование рабочего времени цитолога при просмотре препаратов. Внедрение в практику метода ЖЦ позволит сохранить все забранные клетки и исключить возможность потери образца. Кроме того, один и тот же образец, взятый для ЖЦ, может быть использован для выявления ВПЧ высокого онкогенного риска и для определения ИЦХ методом онкомаркеров SIL.

В исследовании Е. А. Коган и соавт. (2013) изучили клеточный состав поверхностного эпителия и его функциональное значение у 223 пациенток репродуктивного возраста с ХЦ, ассоциированным с ПВИ, с применением цитологического, гистологического исследований биоптатов шейки матки, ВПЧ-типирования методом ПЦР-РВ, а также ИЦХ и ИГХ анализа p16 и Ki67. Было показано, что длительная персистенция ВПЧ в клетках шейки матки приводит к хронизации воспаления и определяет возможность его патологического перерождения. Авторы оценивали распространенность высокоонкогенных типов ВПЧ и определили, что ВПЧ 16-го и 18-го типов не выявляется у пациенток с ВПЧ-ассоциированным ХЦ в отличие от других высокоонкогенных типов, которые исследователи обнаружили: 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й, 59-й, 66-й и 68-й. В то же время ВПЧ 16-го и 18-го типов находили у женщин с цервицитом в сочетании с SIL. По данным ИГХ исследования биопсийных образцов находили единичные пролиферирующие Ki67-положительные клетки плоскоклеточного и железистого эпителия и единичные стареющие клетки, экспрессирующие p16. Гистологическое исследование биоптатов шейки матки у женщин с ВПЧ-ассоциированным ХЦ выявило специфический комплекс морфологических признаков воспаления, таких как лимфатическая инфильтрация, акантоз и койлоцитоз в эпителии [24].

Одним из методов обследования пациенток с патологией шейки матки является расширенная кольпоскопия. Эта процедура проводится при получении аномального цитологического мазка и/или при положительном ВПЧ-тесте. Расширенная кольпоскопия помогает выявить признаки цервицита, не всегда видимые невооруженным глазом, но всегда узнаваемые после выполнения проб с уксусной кислотой и раствором Люголя [25]. Характерные проявления ХЦ при расширенной кольпоскопии — появление пунктации, беспорядочно расположенных по всей поверхности шейки матки красных точек на фоне отечной и гиперемированной слизистой оболочки. После обработки раствором уксусной кислоты красная пунктация приобретает ацетобелую окраску, а при проведении пробы с раствором Люголя неравномерно окрашивается экзоцервикс за счет диффузно расположенных светлых крапинок или округлых йод-негативных участков с расплывчатыми контурами на общем йод-позитивном фоне.

Часто встречающаяся кольпоскопическая картина — мелкая красная пунктация на розовом фоне плоского эпителия — «земляничная шейка», она вызывается в 70% случаев трихомонадами.

При поражении шейки матки ПВИ кондиломатозные очаги могут иметь макро- и микроскопические проявления виде

объемных сосочков, располагающихся отдельно по поверхности шейки матки или сгруппированных в кондиломатозные бляшки, которые не отделяются от нижележащей стромы и остаются фиксированными при попытке сдвинуть их шпатель. Проба с уксусной кислотой вследствие гиперкантоза многослойного плоского эпителия, индуцированного ВПЧ, обуславливает ацетофильную реакцию кондилом с блестящей поверхностью и четкими контурами. Вне кондиломатозных очагов воспаление стромы, индуцированное ПВИ, выражается в развитии сосудистой сети, возвышающейся в поверхностном эпителии. Сосуды формируют картину «посева» маленьких красных точек, локализованных по краю поражения или разбросанных по всей поверхности шейки матки, в виде чередования длинных и винтообразных полос по поверхности шейки либо радиальных, при которых сосудистая сеть сходится к наружному отверстию цервикального канала, в форме множественных петель или колец.

Возможна аномальная кольпоскопическая картина при ВПЧ-ассоциированном ХЦ с признаками дисплазии шейки матки в виде очагов реактивного акантоза, пара- или гиперкератоза, участков локальной дистрофии многослойного плоского эпителия с очаговыми и диффузными изменениями, появлением ацетобелого эпителия с нежной мозаикой и пунктиацией, четко ограниченными или расплывчатыми йод-негативными участками. Все это нередко приводит к необоснованному применению деструктивных методов лечения и требует дополнительной оценки истинного риска канцерогенеза с дальнейшим определением онкобелков p16 и Ki67. Важно отметить, что результат кольпоскопии во многом зависит от квалификации врача. Преимущество данного метода — возможность прицельной биопсии с наиболее подозрительных участков шейки матки для последующего гистологического исследования [26].

Кольпоскопический, цитологический и гистологические методы исследования дают возможность диагностировать уже существующие патологические изменения шейки матки, в связи с этим необходим поиск прогностических маркеров, позволяющих оценить вероятность злокачественной трансформации на раннем этапе канцерогенеза, еще до возникновения фенотипических проявлений.

Одним из перспективных способов диагностики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки является определение экспрессии молекулярно-генетических маркеров пролиферации p16 и Ki67 шейки матки ИГХ методом. Оно позволит интерпретировать окончательный диагноз при неоднозначных результатах цитологического исследования и ВПЧ-тестирования. Метод дает возможность определить наличие вирусных белков в клетке и степень нарушений клеточной регуляции в ответ на персистенцию в ней вируса. Белок p16 (INK4A) — продукт гена *CDKN2A*. Он подавляет активность циклин-зависимых киназ 4 и 6, регулирующих G1-фазу клеточного цикла. Экспрессия этого белка в нормальных клетках ограничена, но при ПВИ онкобелок E7 связывается с белком-супрессором опухоли ретинобластомы, ведет к ее деградации и в результате к избыточной экспрессии p16 [26]. Выявление атипичных клеток плоского эпителия шейки матки, экспрессирующих одновременно p16 и маркер пролиферации Ki67, указывает на индуцированное нарушение клеточного цикла и позволяет более точно диагностировать плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (high-grade SIL, HSIL).

C. Bergeron и соавт. (2015) обследовали 27 349 женщин в возрасте от 18 до 65 лет с применением цитологического исследования, ВПЧ-типирования и определения экспрессии p16 и Ki67 ИГХ методом. Пациенткам по показаниям, таким

как наличие аномального цитологического мазка, и/или положительный ВПЧ тест, и/или положительная экспрессия p16 и Ki67, дополнительно проводили расширенную кольпоскопию (n = 2301) и прицельную биопсию шейки матки. При этом окраска цитологических препаратов двойным ИЦХ методом показала большую чувствительность по сравнению с окраской мазка гематоксилин-эозином — 86,0% и 68,5% соответственно (p < 0,001), при одинаковой специфичности — 95,2% и 95,4% (p = 0,15). Полученные результаты показали высокую специфичность ИЦХ метода [27]. Позитивная реакция на p16 и Ki67 требует индивидуального подхода, в ряде случаев — использования деструктивных методов лечения, таких как абляция или диагностическая электроэксцизия шейки матки.

Один из современных способов прогнозирования течения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки — изучение генов метилирования. Исследования ряда авторов (2016) показали, что большое значение в развитии опухолевого роста имеют эпигенетические нарушения, такие как инактивация генов-супрессоров опухолевого роста. Гиперметилирование генов, в частности *PAX-1*, которые участвуют в канцерогенезе, является ранним маркером степени тяжести поражения шейки матки, оно также часто обнаруживается при предраковых состояниях. Данные исследования показали важную роль гена метилирования *PAX-1* в прогнозе развития SIL. Этот биомаркер может значительно снизить количество неясных цитологических мазков при скрининге и позволит выделить группу пациенток с CIN²⁺ [20].

Другим немаловажным эпигенетическим маркером прогнозирования неопластических процессов шейки матки является фактор WIF-1. В злокачественных опухолях он находится в неактивном состоянии. Восстановление экспрессии WIF-1 в опухолевых клетках приводит к выраженной опухолевой супрессии, снижению инвазивного и метастатического потенциала на фоне понижения экспрессии маркеров опухолевых стволовых клеток. При этом основные механизмы инактивации фактора WIF-1 — промоторное ДНК-метилирование и эпигенетическое выключение кодирующего его гена на ранних этапах онкогенеза. Статус метилирования гена, кодирующего фактор WIF-1, — достоверный диагностический и прогностический онкомаркер в процессе лечения [22].

Известно, что воспалительные процессы нижнего отдела половых путей женщины сопровождаются изменениями иммунологических показателей. O. Bourmenskaya и соавт. (2014) обнаружили, что применение интегрального критерия оценки транскрипционного профиля генов иммунной системы, таких как *ИЛ-18*, *CD-45*, *ТФР-1β*, *ИЛ-12α*, *ФНО-α*, *TLR-4*, *GATA-3*, *ИЛ-8*, *ИЛ-1β*, *ИЛ-10*, играют ключевую роль в диагностике аэробного вагинита и бактериального вагиноза. По-видимому, дальнейшее изучение экспрессии мРНК генов иммунной системы в качестве маркеров воспаления позволит совершенствовать диагностику ХЦ, протекающего на фоне ПВИ, а комплексное использование клинико-лабораторных методов исследования — оптимизировать и дифференциально подходить в каждом конкретном случае к тактике ведения пациенток с ХЦ, ассоциированным с ПВИ [28].

По данным А. Л. Унаняна и Ю. М. Коссович (2012), при наличии хронического экзоцервицита, не поддающегося медикаментозной терапии, показано выполнение прицельной биопсии измененного участка шейки матки в I фазу менструального цикла с последующим гистологическим исследованием материала [5]. Показания к проведению гистологического исследования при ВПЧ-ассоциированном ХЦ — наличие кольпоскопических признаков поражения шейки матки

при отсутствии данных за HSIL (согласно ЖЦ) или при LSIL без положительной динамики при наблюдении за пациенткой старше 35 лет в течение 18–24 мес. При зоне трансформации III типа обязательно также выскабливание цервикального канала с последующей гистологической верификацией соскоба. Биопсию необходимо проводить под кольпоскопическим контролем. Использование методов радиоволновой хирургии (аппарата Сургитрон и др.) позволяет контролировать размер иссекаемого участка, глубину биопсии и получить образцы с минимальными коагуляционными повреждениями [21].

Лечение ХЦ, как и диагностика, остается сложной задачей, несмотря на широкий арсенал средств и методов. Вследствие противоречий в понимании роли иммунной системы, количественного и качественного состава микробиоценоза влагалища, вирусной нагрузки высокоонкогенных типов ВПЧ у женщин с ХЦ отсутствует единый подход к терапии [29]. Современные врачи определяют тактику ведения таких пациенток, основываясь на личных предпочтениях, выбирая между длительно используемыми консервативными и деструктивными методами, так как нет единого алгоритма ведения больных [19]. До настоящего времени не прекращается поиск лекарственных средств иммунной коррекции, стимулирующих неспецифический иммунитет, что способствовало бы элиминации клеток, инфицированных ВПЧ, или снижению вирусной активности и перехода ПВИ в стадию устойчивой ремиссии [26].

Терапия ХЦ должна быть комплексной, поэтапной, необходимо принимать во внимание возможность микст-инфекции. Лечение следует назначать только после постановки диагноза с применением современных диагностических технологий и щадящих методов терапии у пациенток репродуктивного возраста. Чаще всего проводят этиотропное лечение ХЦ, основанное на данных обследования по стандартным схемам [30]. Большое значение имеют коррекция биоценоза влагалища и терапия сопутствующих бактериальных инфекций с учетом результатов микробиологических исследований.

Л. И. Мальцева и соавт. (2013) изучили возможности дифференцированного подхода к диагностике и лечению ХЦ у женщин с ВПЧ [7]. Авторы показали, что у женщин с персистирующим течением ПВИ ХЦ протекает на фоне ИППП и наличия условно-патогенных возбудителей значимо чаще, чем у пациенток с транзитным течением заболевания. У каждой третьей женщины была выявлена ассоциация с условно-патогенной микрофлорой, а у каждой второй — от 2 до 4 инфекционных агентов, таких как хламидии, уреа- и микоплазмы, трихомонадная инфекция, вирус простого герпеса 2-го типа и др. Доминирующими по частоте встречаемости в данном исследовании оказались грибы рода *Candida*, которые обнаружили у 33,8% участниц с персистирующей ПВИ и у 17% с транзитным течением [15].

Мы имеем достаточно большой опыт применения одного из перспективных современных средств локального действия, обладающего фунгицидной, фунгистатической, противовоспалительной и антибактериальной активностью, — препарата фентиконазол (Ломексин). Фентиконазол — это синтетическое производное имидазола, действующее на грибы *Candida* spp., грампозитивные бактерии (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*) и на *Trichomonas vaginalis*, выпускаемое в виде вагинальных капсул и 2%-ного крема.

В исследовании П. Р. Абакаровой и соавт. (2012) оценивались клиническая и микробиологическая эффективность и безопасность применения фентиконазола (Ломексина) у пациенток репродуктивного возраста. Были обследованы 30 женщин 18–45 лет (средний возраст составил $26,3 \pm 1,2$ года) с целью дальнейшей терапии цервицитов и вульвовагинитов

смешанной этиологии (грибковой, трихомонадной). У всех пациенток применялись общеклиническое исследование, микроскопии мазка, культурального исследования отделяемого влагалища, ПЦР и расширенной кольпоскопии. Препарат Ломексин назначали в виде влагалищных капсул 600 мг в сутки дважды с интервалом в 3 дня. Контрольное обследование проводили через 7–10 дней и 1 месяц после применения препарата. При обращении все женщины (100%) отмечали зуд и выделения из половых путей, помимо этого 7 (23,3%) из них предъявляли жалобы на жжение и дискомфорт, 9 (30%) — на явления дизурии и 11 (36,6%) — на диспареунию. При расширенной кольпоскопии у всех женщин (100%) наблюдалась кольпоскопическая картина эктоцервицита той или иной степени выраженности. Микробиологическое исследование показало, что у 22 (73,3%) пациенток имеет место классический вульвовагинальный кандидоз, у 6 (20,0%) — в сочетании с бактериальным вагинозом, у 2 (6,6%) — с выделением условно-патогенных микроорганизмов (кишечной палочки, клебсиеллы, энтерококка) в высоком титре.

Клинико-лабораторное обследование после проведенной терапии подтвердило эффективность препарата Ломексин у 29 (96,6%) пациенток с субъективным и объективным улучшением и исчезновением симптомов цервицита и вульвовагинита. Все женщины (100%) отметили значительную положительную динамику уже на 2–3-и сутки терапии (купировались зуд, жжение, дискомфорт и дизурия). У 22 (73,3%) из 30 пациенток с эктоцервицитами различной степени выраженности после проведенного лечения при повторном кольпоскопическом обследовании наблюдался положительный эффект. Побочных реакций не было ни в одном из случаев применения препарата. Таким образом, данное исследование показало, что Ломексин является эффективным средством лечения, хорошо переносится женщинами, удобен в применении и не оказывает системного влияния на организм. Проведение локальной противовоспалительной терапии позволяет не только клиницисту, но и цитологу/морфологу избежать ошибки в интерпретации цитологических и/или гистологических заключений, сделанных не ранее чем через 2 месяца после терапии, а также определить в случае необходимости объем деструктивного вмешательства на шейке матки [21].

На втором этапе возможно применение деструктивных методов лечения (аблации и эксцизии). Выбор метода должен быть дифференцированным в каждом конкретном случае, он зависит от анамнестических данных, типа, длительности персистенции, качественной и количественной нагрузки ВПЧ, результатов цитологического/гистологического исследования и расширенной кольпоскопии, возраста пациентки, оснащенности клиники и опыта врача. Следует учитывать, что при аблации шейки матки (электро-, лазерной или криоаблации) невозможно последующее гистологическое исследование тканей и что данный метод требует предварительного проведения расширенной кольпоскопии и биопсии подозрительных участков для исключения инвазивного поражения.

Диагностика с использованием петлевой электроэксцизии позволяет удалить зону трансформации единым блоком, так как это облегчает гистопатологическую оценку удаленного в пределах здоровой ткани патологического участка. При этом подход «увидел — лечи» наиболее применим к женщинам старшего возраста, для которых неблагоприятное влияние диагностической эксцизии на детородную функцию не является актуальным, в то время как у молодых женщин эта процедура — фактор риска преждевременных родов [31].

Деструкцию пораженных участков шейки матки целесообразно проводить на фоне иммуномодулирующей терапии (ИФН α -2b и др.). В частности, ИФН α -2b человеческий рекомбинантный, обладающий выраженными иммуномодулирующими, противовирусными, антипролиферативными свойствами, может быть рекомендован вагинально по 1 свече дважды в сутки, в дозе от 500 тыс. до 1 млн МЕ, курсом не менее 10 дней и до 3 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика хронического цервицита (ХЦ) направлена в первую очередь на выявление причины воспаления, а лечение патологических процессов должно проводиться дифференцированно в каждом конкретном случае в зависимости

от этиологического фактора и степени поражения шейки матки [32]. Для профилактики рецидивов и в качестве контроля произведенного лечения показано проведение в динамике кольпоскопии, ВПЧ-тестирования, комплексного исследования микробиоценоза влагалища и цитологического исследования раз в 12 мес. Несомненно, одним из важных аспектов эффективного лечения и профилактики ХЦ является проведение иммуномодулирующей коррекции и стимуляции неспецифического иммунитета [12]. Использование предлагаемой тактики при ХЦ, ассоциированном с ВПЧ, позволит оптимизировать диагностику, уменьшить частоту неадекватных травматизаций шейки матки и обосновать щадящее лечебное воздействие на пациенток репродуктивного возраста [33].

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Mitra A., MacIntyre D. A., Marchesi J. R., Lee Y. S., Bennett Ph. R., Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016; 4: 58.
2. Jayakumar N. K. Bh. Cervicitis: how often is it non-specific? *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9(3): EC11–2.
3. Серов В. Н., Сухих Г. Т., Прилепская В. Н., Радзинский В. Е. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1136 с. [Serov V. N., Sukhikh G. T., Prilepskaya V. N., Radzinskii V. E. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii*. М.: GEOTAR-Media; 2016. 1136 s. (in Russian)]
4. Байрамова Г. Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2013. 46 с. [Bairamova G. R. *Retsidiviruyushchii vul'vovaginal'nyi kandidoz: klinika, diagnostika, lechenie*: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. М.; 2013. 46 s. (in Russian)]
5. Унанян А. Л., Коссович Ю. М. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*; 2012. 6: 40–5. [Unanyan A. L., Kossovich Yu. M. *Khronicheskii tservitsit: osobennosti etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya*. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*; 2012. 6: 40–5. (in Russian)]
6. Fernandes J. V., de Medeiros Fernandes T. A. A. Human papillomavirus: biology and pathogenesis. In: Van den Broeck D., ed. *Human papillomavirus and related diseases — from bench to bedside — a clinical perspective*. <http://www.intechopen.com/books/human-papillomavirus-and-related-diseases-from-bench-to-bedside-a-clinical-perspective/human-papillomavirus-biology-and-pathogenesis>
7. Мальцева Л. И., Фаррахова Л. Н., Ахметзянова А. В., Нигматуллина Н. А. Оценка ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита как фактора риска развития рака шейки матки. *Практ. медицина*. 2012; 9(65): 73–6. [(in Russian)]
8. HPV Information Centre. <http://www.hpvcentre.net/index.php>
9. Shen G., Cheng J., Wang Y., Zhou P., Zhang G. Viral DNA load of high-risk human papilloma virus is closely associated with the grade of cervical lesions. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7(12): 5826–31.
10. Giannela L., Mfuta K., Gardini G., Rubino T., Fodero C., Prandi S. High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 186: 68–74.
11. Tummers B., Van der Burg S. H. High-risk human papillomavirus targets crossroads in immune signaling. *Viruses*. 2015; 7(5): 2485–506.
12. Van der Burg S. H. Immunotherapy of human papilloma virus induced disease. *Open Vir. J.* 2012; 6(suppl. 2): M11): 257–63.
13. Мальцева Л. И., Фаррахова Л. Н. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012; 2: 78–80. [Mal'tseva L. I., Farrakhova L. N. *Genital'nye kondilomy u zhenshchin: fakty i protivorechiya*. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2012; 2: 78–80. (in Russian)]
14. Клыньшикова Т. В., Буян М. С. Результаты генотипирования при ВПЧ-ассоциированном цервиците. *Гинекология*. 2016; 18(3): 16–19. [Klinskykhova T. V., Buyan M. S. *Rezultaty genotipirovaniya pri VPCh-assoitsirovannom tservitsite*. *Ginekologiya*. 2016; 18(3): 16–19. (in Russian)]
15. Mirzaie-Kashani E., Bouzari M., Talebi B., Arbabzadeh-Zavareh F. Detection of human papilloma virus in chronic cervicitis, cervical adenocarcinoma, intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Jundishapur J. Microbiol.* 2014; 7(5): e9930.
16. Caixeta R. C., Ribeiro A. A., Segatti K. D., Saddy V. A., Figueiredo Alves R. R., dos Santos Carneiro M. A. et al. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagn. Cytopathol.* 2015; 43(10): 780–5.
17. Fernandes J. V., de Medeiros Fernandes T. A. A., de Azevedo J. C., Cobucci R. N., de Carvalho M. G., Andrade V. S. et al. Link between chronic

- inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (review)*. *Oncol. Lett.* 2015; 9(3): 1015–26.
18. Роговская С. И., Бебнева Т. Н. Доброкачественные заболевания шейки матки. В кн.: *Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей*. М.; 2016: 460–515. [Rogovskaya S. I., Bebnava T. N. *Dobrokachestvennye zabolevaniya sheiki matki*. V kn.: *Sheika matki, vlagalishche, vulva. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei*. М.; 2016: 460–515. (in Russian)]
19. Качалина Т. С., Шахова Н. М., Качалина О. В., Елусеева Д. Д. Хронический цервицит и ВПЧ-инфекция в репродуктивном возрасте. Пути снижения диагностической и лечебной агрессии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 4: 6–12. [Kachalina T. S., Shakhova N. M., Kachalina O. V., Eliseeva D. D. *Khronicheskii tservitsit i VPCh-infektsiya v reproduktivnom vozraste. Puti snizheniya diagnosticheskoi i lechebnoi agressii*. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2012; 4: 6–12. (in Russian)]
20. Байрамова Г. Р., Файзуллин Л. З., Королькова А. И., Полозников А. А., Киселев В. И. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. *Акушерство и гинекология*. 2016; 7: 17–21. [(in Russian)]
21. Абакарова П. Р., Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А., Барамова Г. Р., Иванова Е. В. Современные возможности эффективного лечения вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2012; 7: 79–82. [Abakarova P. R., Prilepskaya V. N., Mezhevitiнова E. A., Bairamova G. R., Ivanova E. V. *Sovremennye vozmozhnosti effektivnogo lecheniya vul'vovaginal'nogo kandidoza*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 7: 79–82. (in Russian)]
22. Бебнева Т. Н., Муйжнек Е. Л., Роговская С. И., Киселев В. И., Ашрафян Л. А. Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы. *Доктор.Ру*. 2016; 3(120): 9–14. [Bebnava T. N., Muizhnek E. L., Rogovskaya S. I., Kiselev V. I., Ashrafyan L. A. *Patogeneticheskoe lechenie neoplasticheskikh protsessov sheiki matki: novye podkhody*. *Doktor.Ru*. 2016; 3(120): 9–14. (in Russian)]
23. Jahic M., Jahic E. The diagnostic approach to patients with atypical squamous cells of undetermined significance Pap on the cervix. *Med. Arh.* 2016; 70(4): 296–8.
24. Kogan E. A., Fayzullina N. M., Demura T. A., Sukhikh G. T. Reparative spheroids in HPV-associated chronic cervicitis. *Int. J. Biomed.* 2013; 3(3): 192–6.
25. Роговская С. И. Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология. *Consilium Medicum*. 2014; 16(6): 51–5. [Rogovskaya S. I. *Mikrobiotsenoz vlagalishcha i tservikal'naya patologiya*. *Consilium Medicum*. 2014; 16(6): 51–5. (in Russian)]
26. Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р., Коган Е. А. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. *Мед. совет*. 2015; 20: 72–4. [Prilepskaya V. N., Bairamova G. R., Kogan E. A. *Novye vozmozhnosti rannei diagnostiki i profilaktiki VPCh-assoitsirovannykh porazhenii sheiki matki*. *Med. sovet*. 2015; 20: 72–4. (in Russian)]
27. Bergeron C., Ikenberg H., Sideri M., Denton K., Bogers J., Schmidt D. et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123(6): 373–81.
28. Bourmenskaya O., Bayramova G., Nepsha O., Rebrikov D., Trofimov D., Muravieva V. et al. Vaginal smear TNF-alpha, IL18, and GATA3 mRNA levels correlate with local inflammation. *Int. J. Biomed.* 2014; 4(4): 204–8.
29. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A. B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res.* 2017; 179: 168–82.
30. Feng Y. K., Peng Y., Zhu L., Niu X. Y. Relationship of human papillomavirus subtypes and multiple infection with different cervical precancerous diseases in Sichuan Province. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2015; 46(3): 422–5.
31. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 192 с. [Sukhikh G. T., Prilepskaya V. N. *Profilaktika raka sheiki matki: Rukovodstvo dlya vrachei*. М.: MEDpress-inform; 2012. 192 s. (in Russian)]

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примен. ред.

Библиографическая ссылка:

Байрамова Г. Р., Амирханян А. С., Баранов И. И., Бурменская О. В., Калинина Е. А., Припутневич Т. В., Бобров М. Ю., Буяева Е. С. Хронический цервицит, ассоциированный с папилломавирусной инфекцией: диагностика и тактика ведения пациенток // *Доктор.Ру*. 2017. № 3 (132). С. 66–72.

Citation format for this article:

Bairamova G. R., Amirkhanyan A. S., Baranov I. I., Burmenskaya O. V., Kalinina Ye. A., Priputnevich T. V., Bobrov M. Yu., Bunyaeva Ye. S. Chronic Human Papillomavirus-associated Cervicitis: Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Doctor.Ru*. 2017; 3(132): 66–72.