



Заболелания шейки матки и особенности кольпоскопической картины у беременных женщин

Т.Н. Бебнева^{1, 2}, Г.Б. Дикке³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить частоту заболеваний шейки матки (ЗШМ) и особенности кольпоскопической картины у беременных женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Дизайн: открытое неинтервенционное сравнительное когортное клиническое исследование.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 330 беременных женщин. Они были разделены на четыре группы: I (n = 73) — без ЗШМ и с отрицательными результатами теста на ВПЧ; II (n = 75) — с ЗШМ, но без ВПЧ; III (n = 96) — без ЗШМ и с наличием ВПЧ; IV (n = 86) — с ЗШМ и ВПЧ. Проведены тестирование на ВПЧ с определением серотипов, цитологическое исследование мазков по Папаниколу, кольпоскопическое исследование.

Результаты. ВПЧ-положительный статус выявлен у 55,2% пациенток (182/330), присутствие ВПЧ 16-го/18-го типов — у 44,5% из них (81/182). Распространенность поражений ШМ I и II степени (слабовыраженных и выраженных) на фоне ВПЧ составила 17,5% (15/86) по данным кольпоскопии и 9,3% (8/86) по данным цитологического исследования (p = 0,06). Общая их частота независимо от инфицированности ВПЧ — 9,3% (15/161) и 5,6% (9/161) соответственно (p = 0,29). Интерпретация кольпоскопической картины у беременных женщин иногда была затруднена из-за особенностей, обусловленных изменениями ШМ, в связи с чем частота несовпадений результатов кольпоскопии и цитологии в выявлении поражений ШМ составила 3,7%.

Заключение. Определение ВПЧ может быть первым скрининговым тестом у беременных женщин с последующим цитологическим тестированием у ВПЧ-положительных пациенток. Кольпоскопия может быть рекомендована только пациенткам с high-grade squamous intraepithelial lesions для исключения инвазивного рака.

Ключевые слова: беременность, вирус папилломы человека, заболевания шейки матки, факторы риска, кольпоскопия.

Вклад авторов: Бебнева Т.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, получение клинических данных и формирование электронной базы результатов, проверка критически важного содержания, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации; Дикке Г.Б. — корректировка дизайна исследования и электронной базы полученных данных, анализ результатов статистической обработки клинического материала и их интерпретация, написание первой версии статьи и ее редактирование после рецензирования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Заболелания шейки матки и особенности кольпоскопической картины у беременных женщин. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 32–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-32-39



Disorders of the Cervix and Characteristics of Colposcopy in Pregnant Women

T.N. Bebneva^{1, 2}, G.B. Dikke³

¹ Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 21 Miklouho-Maclay St., Bldg. 3, Moscow, Russian Federation 117198

² National Medical Research Center for Endocrinology (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 11 Dmitry Ulyanov St., Moscow, Russian Federation 115478

³ F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education (a Private Educational Institution of Advanced Professional Education); 22M Moskovsky Prospect, St. Petersburg, Russian Federation 190013

ABSTRACT

Study Objective: To determine the frequency of disorders of the cervix and identify characteristics of colposcopy specific to pregnant women infected with the human papillomavirus (HPV).

Study Design: This was an open-label, non-interventional, comparative, cohort clinical study.

Materials and Methods: Three hundred and thirty pregnant women participated in the study. They were divided into four groups: Group I (n = 73) was made up of women without any disorders of the cervix and with a negative test for human papillomavirus (HPV); Group II (n = 75)

Бебнева Тамара Николаевна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; врач ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. <https://orcid.org/0000-0003-1095-2008>. E-mail: bebn@mail.ru
Дикке Галина Борисовна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева». 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22М. <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>. E-mail: galadikke@yandex.ru

consisted of women with disorders of the cervix who did not have HPV; Group III (n = 96) comprised those who did not have disorders of the cervix, but had HPV; and Group IV (n = 86) consisted of patients with disorders of the cervix and HPV. Examinations performed included HPV testing with serotyping, cervical cytology (Pap smear), and colposcopy.

Study Results: HPV was detected in 55.2% of the patients (182/330), 44.5% of whom (81/182) had types 16/18 HPV. The prevalence of grades I and II disorders of the cervix (mild and moderate) in women who had HPV as well as disorders of the cervix was 17.5% (15/86) according to colposcopy data and 9.3% (8/86) detected by cytology ($p = 0.06$). The total frequency of these disorders, irrespective of HPV status, was 9.3% (15/161) and 5.6% (9/161), respectively ($p = 0.29$). Interpretation of the colposcopy data in pregnant women was difficult in some cases due to changes in the cervix, which explains the 3.7% discrepancy between colposcopy and cytology in detecting disorders of the cervix.

Conclusion: HPV screening may be done first in pregnant women, followed by cytology in HPV-positive patients. Colposcopy may be reserved for women with high-grade squamous intraepithelial lesions to exclude invasive cancer.

Keywords: pregnancy, human papillomavirus, disorders of the cervix, risk factors, colposcopy.

Contributions: Dr. T.N. Bebneva developed the concept and design of the study, collected clinical data and created an electronic database of results, checked critically important content, and approved the final version of the manuscript before submission for publication. Dr. G.B. Dikke fine-tuned the design of the study and the electronic database of results, analyzed and interpreted the results of statistical processing of clinical data, drafted the paper and edited it after review, and approved the final version of the manuscript before submission for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Bebneva T.N., Dikke G.B. Disorders of the Cervix and Characteristics of Colposcopy in Pregnant Women. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 32–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-32-39

ВВЕДЕНИЕ

Признание того факта, что инфицирование ВПЧ — необходимое условие развития рака шейки матки (ШМ), имеет большое практическое значение, так как привело к пересмотру концепции групп риска, стратегий скрининга и профилактики этого заболевания [1, 2]. Кольпоскопическое исследование является базовым методом, определяющим дальнейшую диагностическую тактику и режим наблюдения пациенток с папилломавирусной инфекцией и заболеваниями ШМ (ЗШМ). Однако интерпретация кольпоскопической картины у беременных женщин затруднена из-за изменений, обусловленных беременностью, которые недостаточно описаны и могут приводить к гипо- или гипердиагностике интраэпителиальных поражений, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — определить частоту ЗШМ и особенности кольпоскопической картины у беременных женщин, инфицированных ВПЧ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое неинтервенционное сравнительное когортное клиническое исследование. Оно было выполнено с 2014 по 2019 г. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (женская консультация филиала «Родильный дом № 25» Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, женская консультация № 3 ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения г. Москвы).

Общее количество участниц — 330. При создании протокола исследования учитывались положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.), а также документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАУ ВО РУДН. Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор женщин производился в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения: возраст 18–45 лет, беременность в сроке 10–22 недели. Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания, отрицательный резус-фактор крови, преэклампсия, угроза прерывания беременности, психические заболевания и когнитивные расстройства.

Участницы были разделены на четыре группы: I (n = 73) — без ЗШМ и с отрицательными результатами теста на ВПЧ; II (n = 75) — с ЗШМ, но без ВПЧ; III (n = 96) — без ЗШМ и с наличием ВПЧ; IV (n = 86) — с ЗШМ и ВПЧ.

Применялись общеклинические методы исследования (изучение жалоб и анамнеза, объективное и акушерское обследование); лабораторные методы включали тестирование на ВПЧ с определением серотипов методом ПЦР в режиме реального времени (тест «Квант-21»), цитологическое исследование мазков экто- и эндоцервикса по Папаниколау с оценкой по классификации Бетесда (пересмотра 2014 г.) [3], функциональные — кольпоскопическое исследование по общепринятому протоколу с оценкой кольпоскопической картины по классификации, предложенной Международной федерацией по патологии шейки матки и кольпоскопии, принятой в 2011 г. [4] и рекомендованной российскими клиническими рекомендациями (протоколом лечения) от 02.11.2017 г. «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака».

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ Statistica 12. При анализе количественных признаков вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), качественных — фактические и процентные частоты наблюдений (n, %). Статистическую значимость различий между двумя средними показателями оценивали при помощи непарного t-теста Стьюдента с поправкой Бонферрони, различия качественных признаков анализировали с использованием критерия χ^2 (различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *таблице 1* представлена общая клиническая характеристика обследованных женщин. Средний возраст пациенток составил 29 ± 2 года, большинство из них находилось в среднем репродуктивном возрасте (25–35 лет — 68,8%). Выявлено, что среди пациенток с ВПЧ и ЗШМ было больше всего курящих или куривших до беременности и употребляющих алкогольные напитки (54,5% против 24,7% среди здоровых женщин ($p = 0,0004$) и 24,4% против 5,5% соответственно, $p = 0,006$).

Беременные с ВПЧ статистически значимо чаще были незамужними, чем ВПЧ-отрицательные, а пациентки с ЗШМ — чаще, чем женщины без них.

Общая клиническая характеристика обследованных женщин (n = 330), n (%)
Overall clinical characteristics of study participants (n = 330), n (%)

Параметры / Parameter	Группа I / Group I (n = 73)	Группа II / Group II (n = 75)	Группа III / Group III (n = 96)	Группа IV / Group IV (n = 86)
<i>Возраст, годы / Age, years</i>				
< 25	23 (31,5)	15 (20,0)	10 (10,4)*	8 (9,3)*, **
25–30	20 (27,4)	22 (29,3)	38 (39,6)	26 (30,2)
31–35	21 (28,8)	30 (40,0)	40 (41,7)	30 (34,9)
> 35	9 (12,3)	8 (10,7)	8 (8,3)	22 (25,6)*, **, ***
<i>Наличие вредных привычек / Risky behaviors</i>				
Курение / Smoking	18 (24,7)	29 (38,7)	42 (43,8)	46 (53,5)*
Употребление ранее алкоголя / Previous alcohol consumption	4 (5,5)	10 (13,3)	18 (18,8)*	21 (24,4)*
<i>Семейное положение / Marital status</i>				
Замужем / Married	38 (52,1)	19 (25,3)*	27 (28,1)	19 (22,1)*
Не замужем / Unmarried	18 (24,7)	30 (40,0)	37 (38,6)	38 (44,2)
Разведена / Divorced	17 (23,2)	26 (34,7)	32 (33,3)	29 (33,7)
<i>Наличие детей / Children</i>				
Дети есть / Yes	43 (58,9)	43 (57,3)	40 (41,7)	46 (53,5)
Детей нет / No	30 (41,1)	32 (42,7)	56 (58,3)	40 (46,5)
<i>Паритет / Parity</i>				
Первобеременные / Primigravida	32 (43,8)	21 (28,0)	29 (30,2)	29 (33,7)
Повторно беременные / Multigravida	41 (56,2)	54 (72,0)	67 (69,8)	57 (66,3)
<i>Инфекционные заболевания полового тракта в анамнезе / History of genital infections</i>				
Трихомониаз / Trichomoniasis	8 (11,0)	26 (34,7)*	29 (30,2)*	30 (34,9)*
Хламидийная инфекция / Chlamydial infection	14 (19,2)	20 (26,7)	38 (39,6)*	37 (43,0)*
Микоплазменная инфекция / Mycoplasma infection	23 (31,5)	42 (56,0)*	56 (58,3)*	48 (55,8)*
Аэробный вагинит / Aerobic vaginitis	11 (15,1)	27 (36,0)	34 (35,4)	49 (57,0)*
Кандидозный вульвовагинит / Candida vulvovaginitis	16 (21,9)	23 (30,7)	36 (37,5)	38 (44,2)*
Бактериальный вагиноз / Bacterial vaginosis	8 (11,0)	25 (33,3)	38 (39,6)*	57 (66,3)*

* Отличия от группы I статистически значимы (при $p < 0,05$ по критерию χ^2).

** Отличия от группы II статистически значимы (при $p < 0,05$ по критерию χ^2).

*** Отличия от группы III статистически значимы (при $p < 0,05$ по критерию χ^2).

* Differences from Group I were statistically significant ($p < 0.05$, using the χ^2 test).

** Differences from Group II were statistically significant ($p < 0.05$, using the χ^2 test).

*** Differences from Group III were statistically significant ($p < 0.05$, using the χ^2 test).

Разницы в количестве перво- и повторно беременных не было. Каждая участница исследования имела в анамнезе не менее двух инфекционных заболеваний, среди них преобладали микоплазменная инфекция (51,2%, 169/330) и бактериальный вагиноз (38,8%, 128/330). Среднее количество инфекций на одну беременную составило $2,8 \pm 0,6$.

ВПЧ-положительный статус был выявлен у 182 (55,2%) пациенток из 330. Генотипирование ВПЧ продемонстрировало присутствие вирусов 16-го/18-го типов у 44,5% из них (81/182).

Частота и структура поражений ШМ у беременных женщин, по данным кольпоскопии, приведены в таблице 2.

У ВПЧ-отрицательных женщин ЗШМ представлены только воспалительными изменениями (28%), у остальных

кольпоскопическая картина была нормальной. При наличии ВПЧ воспалительные заболевания отмечались у 80,2% ($p < 0,0001$; ОШ = 10,4; 95%-ный ДИ: 5,02–21,7). Интраэпителиальные поражения ШМ I и II степени встречались с частотой 17,5% ($p < 0,001$ при сравнении с ВПЧ-отрицательными пациентками, у которых кольпоскопических признаков поражения ШМ не было). Нормальная кольпоскопическая картина у ВПЧ-инфицированных пациенток IV группы отсутствовала.

Наличие йод-негативных зон отмечалось с равной частотой в обеих группах с ЗШМ (5,3 и 2,3% соответственно, $p = 0,56$). Цитологическое исследование ШМ подтвердило наличие LSIL у 5,8% (5/86) пациенток с ВПЧ, HSIL — у 3,5% (3/86), суммарно — у 9,3% (8/86), что оказалось

Частота и структура поражений шейки матки у беременных женщин, по данным кольпоскопического исследования (n = 330), n (%)

Frequency and types of disorders of the cervix in the pregnant women as evidenced by colposcopy (n = 330), n (%)

Характеристики / Characteristic	Группа I / Group I (n = 73)	Группа II / Group II (n = 75)	Группа III / Group III (n = 96)	Группа IV / Group IV (n = 86)
Поражение I ст., ЗТ 1-го типа / Grade I lesion, type 1 TZ	0	0	0	7 (8,1)*
Поражение I ст., ЗТ 2-го типа / Grade I lesion, type 2 TZ	0	0	0	4 (4,7)
Поражение II ст., ЗТ 1-го типа / Grade II lesion, type 1 TZ	0	0	0	3 (3,5)
Поражение II ст., ЗТ 2-го типа / Grade II lesion, type 2 TZ	0	0	0	1 (1,2)
Суммарное количество поражений I–II ст. / Total number of grade I-II lesions	0	0	0	14 (17,5)**
Йод-негативная зона / Iodine non-uptake area	0	4 (5,3)	0	2 (2,3)
Воспаление, ЗТ 1-го типа / Inflammation, type 1 TZ	0	14 (18,7)	0	46 (53,5)***
Воспаление, ЗТ 2-го типа / Inflammation, type 2 TZ	0	7 (9,3)	0	23 (26,7)***
Норма / Normal	73 (100,0)	50 (66,7)	96 (100,0)	0***

Примечания.

1. Здесь и в рисунках: ЗТ — зона трансформации.

2. Отличия от групп I–III статистически значимы (по критерию χ^2): (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,001$; (***) — $p < 0,0001$.

Notes:

1. Here and in figures: TZ = transformation zone.

2. * Differences from Groups I-III were statistically significant (using the χ^2 test): (*) — $p < 0.05$; (**) — $p < 0.001$; (***) — $p < 0.0001$.

почти в 2 раза реже, чем по результатам кольпоскопии ($p = 0,06$). У одной пациентки без ВПЧ обнаружено LSIL (1,3%, 1/75).

Таким образом, инфицированность ВПЧ оказывает существенное влияние на состояние ШМ у беременных женщин, способствуя развитию воспалительных заболеваний и интраэпителиальных поражений, характеризующихся различной интенсивностью (I и II степени).

Изучение кольпоскопических картин шейки матки у беременных женщин позволило выделить ряд особенностей.

Отличительные особенности кольпоскопической картины у беременных женщин по сравнению с небеременными

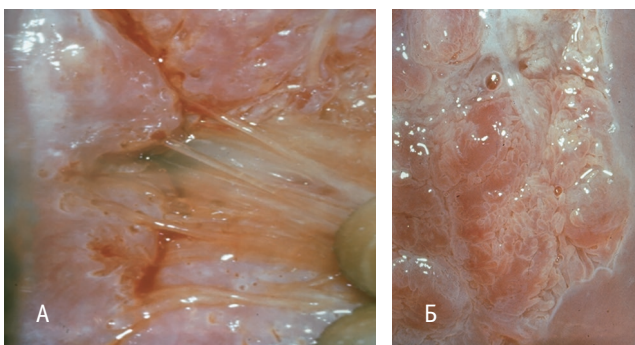
Повышенная васкуляризация эпителия и стромы обуславливали синюшную окраску ШМ (признак Чедвика), увеличение объема ШМ (за счет гипертрофии), отмечалось зияние цервикального канала, особенно у многорожавших, большое количество слизи, что иногда затрудняло визуализацию.

Усиленное кровоснабжение ШМ и выделение значительного количества слизи ослабляли выраженность ацетобелой реакции, маскируя тяжелые поражения, особенно у первобеременных, и давали кольпоскопическую картину легкой дисплазии (рис. 1А).

Физиологическое смещение зоны стыка на влагалищную часть ШМ. При беременности происходили эверсия («выворачивание») цервикального канала и формирование эктопии, что позволяло хорошо визуализировать зону стыка цилиндрического и плоского эпителиев (рис. 1Б).

Эверсия чаще всего наблюдалась и была наиболее выражена при первой беременности. Процесс эверсии эндоцервикса начинался с первых недель беременности и становился выраженным в начале второго триместра, при этом

Рис. 1. Пациентка Н., 32 г. Повторная беременность 14 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 2-го типа. А — большое количество слизи, покрывающей шейку матки. Б — хорошо визуализируется зона стыка вследствие эверсии цервикального канала. *Здесь и далее в статье иллюстрации авторов*
 Fig. 1. Patient N., age 32. Repeat pregnancy, 14 weeks. Adequate colposcopy, type 2 TZ. A — large amount of mucus covers the cervix. B. The squamocolumnar junction is well visualized because of eversion of the cervical canal. *All photos in the paper courtesy of the authors*



визуализировалась значительная по площади зона незрелой плоскоклеточной метаплазии. Физиологическая эктопия при беременности сопровождалась выраженной гипертрофией, отеком и васкуляризацией сосочков, в них были видны извитые терминальные сосуды, которые имитировали малигнизацию.

Метаплазия эпителия. Указанные выше изменения ШМ во время беременности, способствуя усилению метапласти-

ческих процессов в области зоны стыка под влиянием кислой среды влагалища, в некоторых наблюдениях демонстрируют картину интраэпителиальных поражений и имитируют LSIL (рис. 2, 3) или даже HSIL (рис. 4А), что требует дифференциальной диагностики.

Рис. 2. А — пациентка Н., 32 г. Повторная беременность 21 неделя. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 3-го типа. Шейка матки цианотичная. После обработки уксусной кислотой хорошо визуализируется широкая зона метапластического эпителия (норма). Б — пациентка Р., 25 лет. Не беременна. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 1-го типа (в обоих случаях результат цитологического исследования — отсутствие изменений)

Fig. 2. A. Patient N., age 32. Repeat pregnancy, 21 weeks. Adequate colposcopy, type 3 TZ. The cervix is cyanotic. A large zone of the metaplastic epithelium is well visualized after acetowhitening (normal). Б. Patient R., age 25, not pregnant. Adequate colposcopy, type 1 TZ (in both cases cytology revealed no abnormalities)

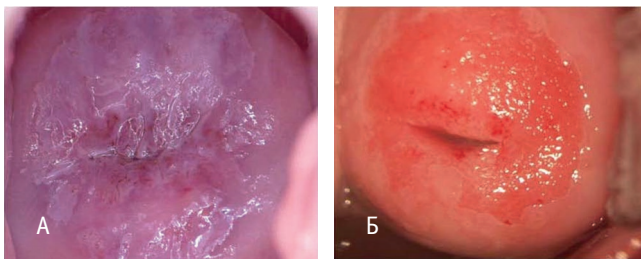
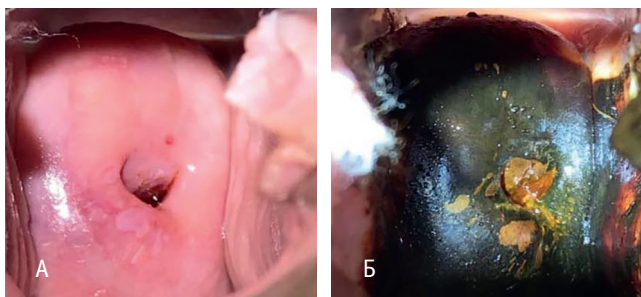


Рис. 3. Пациентка Ш., 29 лет. Первая беременность 21 неделя. Адекватная кольпоскопическая картина, стык полностью не визуализируется, ЗТ 3-го типа. А — выраженная реакция метапластического эпителия шейки матки на воздействие уксусной кислотой имитирует картину low-grade squamous intraepithelial lesions. Б — проба Шиллера с наличием йод-негативных зон небольшой площади (результат цитологического исследования — отсутствие изменений)

Fig 3. Patient Sh., age 29. First pregnancy, 21 weeks. Adequate colposcopy; the squamocolumnar junction is not fully visualized, type 3 TZ. A. A marked reaction of the cervical metaplastic epithelium to acetowhitening mimics low-grade squamous intraepithelial lesions. Б. Schiller's test shows small iodine non-uptake areas (cytology revealed no abnormalities)



Эти изменения были связаны со значительно выраженной реакцией метапластического эпителия на воздействие разбавленной уксусной кислотой. С другой стороны, обильное отделение слизи может ослаблять реакцию измененного эпителия на воздействие уксусной кислотой, маскируя их (рис. 4Б).

Обычно участки метаплазии выглядели более бледными и с менее четкими контурами, чем очаги истинной дисплазии. Однако обширные участки незрелой метаплазии иногда трудно отличить от предраковых поражений.

Децидуализация стромы. По мере прогрессирования беременности иногда наблюдалась децидуализация стромы. Макроскопическая картина децидуальной реакции ШМ — это разрастание децидуальной ткани, обусловленное гормональной перестройкой, которое спонтанно исчезает в течение нескольких недель после родов. При кольпоскопии децидуоз выглядел как плотные ацетобелые бляшкообразные очаги с паутинообразным поверхностным сосудистым рисунком, сопровождался эктопией и иногда кровотечением. Децидуальные изменения были похожи на HSIL и рак (рис. 5).

Согласно международной классификации кольпоскопических терминов, децидуоз при беременности относят к нормальной кольпоскопической картине.

Рис. 4. А — пациентка С., 27 лет. Повторная беременность 18 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 3-го типа (стык полностью не визуализируется). Выраженная реакция метапластического эпителия шейки матки на уксусную пробу имитирует картину high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) (цитологическое исследование — отсутствие изменений). Б —

пациентка М., 35 лет. Повторная беременность 18–19 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 1-го типа. Слабая реакция на уксусную пробу имитирует картину low-grade squamous intraepithelial lesions (цитологическое исследование — HSIL)

Fig 4. A. Patient S., age 27. Repeat pregnancy, 18 weeks. Adequate colposcopy, type 3 TZ (the squamocolumnar junction is not fully visualized). A marked reaction of the cervical metaplastic epithelium to acetowhitening mimics high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) (cytology revealed no abnormalities). Б. Patient M., age 35. Repeat pregnancy, 18-19 weeks. Adequate colposcopy, type 1 TZ. A slight reaction to acetowhitening mimics low-grade squamous intraepithelial lesions (cytology revealed HSIL)

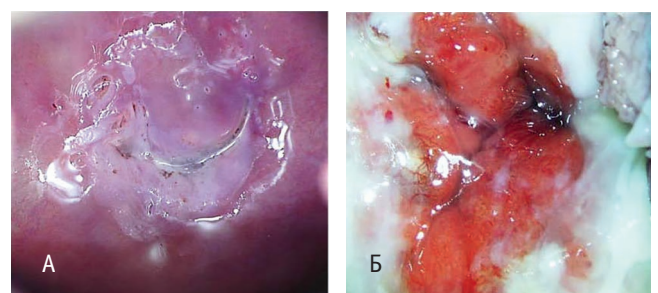
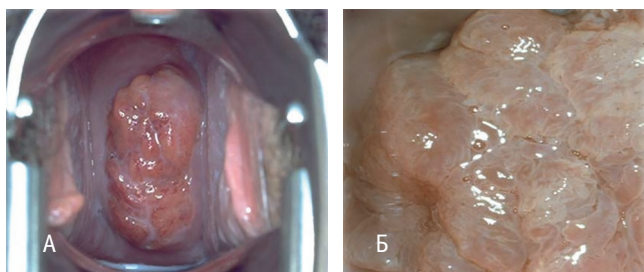


Рис. 5. Пациентка А., 27 лет. Первая беременность 16 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 1-го типа. А и Б — децидуоз шейки матки (результат цитологического исследования — отсутствие изменений)

Fig 5. Patient A., age 27. First pregnancy, 16 weeks. Adequate colposcopy, type 1 TZ. A and B. Deciduous of the cervix (cytology revealed no abnormalities)



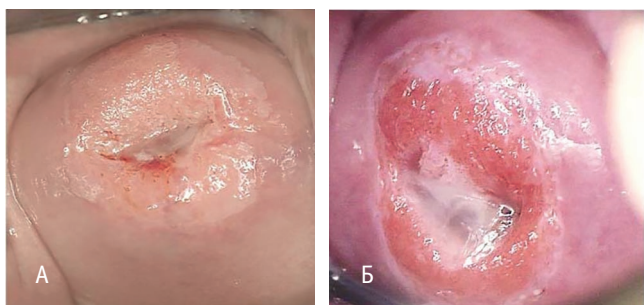
Кольпоскопическая картина патологических изменений шейки матки во время беременности и ее интерпретация

Интраэпителиальные поражения ШМ. Выявляемые изменения, характерные для LSIL и HSIL, обычно имеют те же признаки, что и у небеременных женщин (рис. 6–8).

Воспаление ШМ. Кольпоскопическая картина при воспалении имела характерные признаки — рыхлость и отечность тканей ШМ, при этом цилиндрический эпителий был отечным, легко травмируемым, иногда незначительно кровоточил (рис. 9, 10).

Рис. 6. А — пациентка Н., 26 лет. Повторная беременность 14–15 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 1-го типа. Б — пациентка Р., 27 лет. Не беременна. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 1-го типа. В обоих случаях после обработки уксусной кислотой имеет место тонкий ацетобелый эпителий с неровной географической границей (I степень/слабовыраженное поражение) (результат цитологического исследования — low-grade squamous intraepithelial lesions)

Fig 6. A. Patient N., age 26. Repeat pregnancy, 14-15 weeks. Adequate colposcopy, type 1 TZ. B. Patient R., age 27, not pregnant. Adequate colposcopy, type 1 TZ. Thin acetowhite epithelium with irregular, geographical border (grade I, mild lesion) is seen in both cases after acetowhitening (cytology revealed low-grade squamous intraepithelial lesions)



В некоторых случаях воспалительная реакция ШМ способствовала усилению реакции эпителия на воздействие уксусной кислотой с образованием плотного ацетобелого

Рис. 7. А — пациентка Н., 26 лет. Повторная беременность 17–18 недель. Неадекватная кольпоскопическая картина за счет кровянистых выделений, ЗТ 2-го типа. Б — пациентка С., 29 лет. Не беременна. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 2-го типа, однако стык полностью не визуализируется. В обоих случаях после обработки уксусной кислотой имеет место грубый ацетобелый эпителий (поражение II степени) (результат цитологического исследования — high-grade squamous intraepithelial lesions)

Fig 7. A. Patient N., age 26. Repeat pregnancy, 17-18 weeks. Inadequate colposcopy due to spotting, type 2 TZ. B. Patient S., age 29, not pregnant. Adequate colposcopy, type 2 TZ; however, the squamocolumnar junction is not fully visualized. Rough acetowhite epithelium (grade II lesion) is seen in both cases after acetowhitening (cytology revealed high-grade squamous intraepithelial lesions)

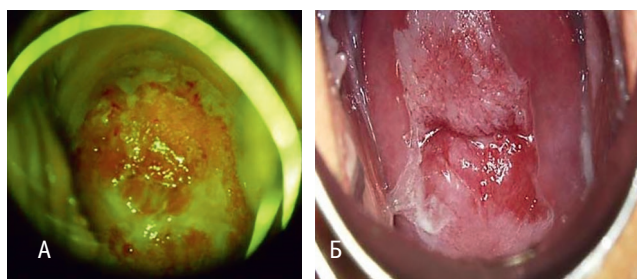


Рис. 8. Пациентка П., 29 лет. Повторная беременность 11–12 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 2-го типа. А — после обработки уксусной кислотой имеет место грубый ацетобелый эпителий в области стыка (поражение II степени). Б — проба Шиллера (йод-негативное окрашивание эпителия в области стыка) (результат цитологического исследования — high-grade squamous intraepithelial lesions)

Fig 8. Patient P., age 29. Repeat pregnancy, 11-12 weeks. Adequate colposcopy, type 2 TZ. A. Rough acetowhite epithelium is seen in the squamocolumnar junction region after acetowhitening (grade II lesion). B. Schiller's test shows iodine non-uptake by the epithelium in the squamocolumnar junction region (cytology revealed high-grade squamous intraepithelial lesions)

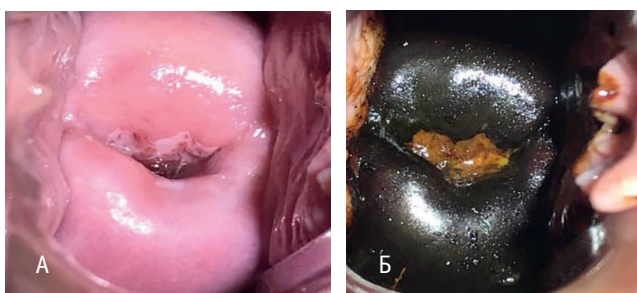


Рис. 9. Пациентка С., 26 лет. Первая беременность 14–15 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 1-го типа, стык визуализируется полностью. Поражение I степени. Воспаление.

А — проба с уксусной кислотой (участки ацетобелого эпителия с нечеткой границей). Б — проба Шиллера (слабое неравномерное окрашивание)

Fig 9. Patient S., age 26. First pregnancy, 14-15 weeks. Adequate colposcopy, type 1 TZ; the squamocolumnar junction is fully visualized. Grade I lesion. Inflammation. A. Areas of acetowhite epithelium with poorly defined borders are seen after acetowhitenig. B. Schiller's test shows slight nonuniform staining

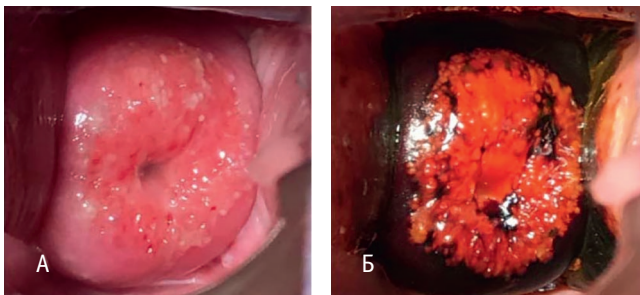
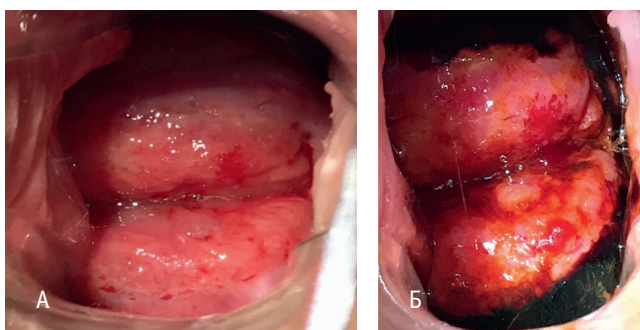


Рис. 10. Пациентка М., 36 лет. Повторная беременность 17–18 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, стык визуализируется полностью, ЗТ 1-го типа. Воспаление (цилиндрический эпителий отечный, контактное кровотечение незначительное).

А — проба с уксусной кислотой (слабая реакция). Б — проба Шиллера (неравномерное слабое окрашивание)

Fig 10. Patient M., age 36. Repeat pregnancy, 17-18 weeks. Adequate colposcopy, the squamocolumnar junction is fully visualized, type 1 TZ. Inflammation (columnar epithelium is edematous, mild bleeding to the touch). A. Mild reaction to acetowhitenig. B. Schiller's test shows slight nonuniform staining



пласта эпителия и имитировала поражение II степени при нормальной цитологической картине (рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что среди носительниц ВПЧ была больше доля беременных старшего возраста, аналогичные результаты получены М. Усук и соавт. [5]. Не обнаружено влияние паритета на частоту ВПЧ, однако

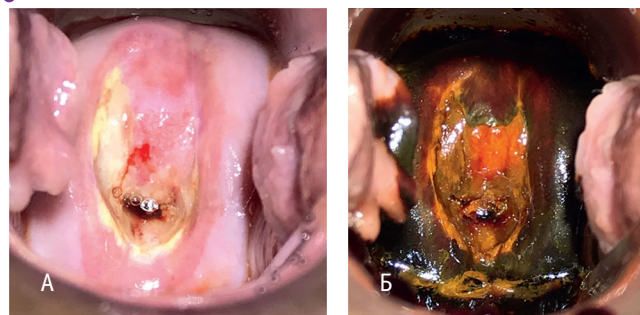
Рис. 11. Пациентка Н., 25 лет. Первая беременность 18 недель. Адекватная кольпоскопическая картина, ЗТ 2-го типа, стык полностью не визуализируется.

Поражение II степени. Воспаление (участки с некротическим эпителием). А — проба с уксусной кислотой (имеются участки ацетобелого эпителия с четкой границей). Б — проба Шиллера (неравномерное окрашивание) (цитологическое исследование — воспаление)

Fig 11. Patient N., age 25. First pregnancy, 18 weeks.

Adequate colposcopy, type 2 TZ, the squamocolumnar junction is not fully visualized. Grade II lesion.

Inflammation (areas with necrotic epithelium). A. Areas of acetowhite epithelium with well-defined borders are seen after acetowhitenig. B. Schiller's test shows nonuniform staining (cytology revealed inflammation).



некоторые исследователи отмечают, что паритет имеет обратную связь с папилломавирусной инфекцией [6].

Выявлено, что носительство ВПЧ сопровождается значимо большей частотой воспалительных ЗШМ (80,2% (69/86) против 28% (21/75) среди неинфицированных женщин, $p < 0,0001$). Статистически значимо выше была также частота интраэпителиальных поражений различной степени тяжести ($p < 0,001$). Однако при цитологическом исследовании распространенность LSIL составила 5,8%, HSIL — 3,5% у пациенток с ВПЧ и 1,3% — без ВПЧ. По данным других авторов, аномальные результаты теста Папаниколау встречаются у беременных с частотой от 3,4% до 10% [7], HSIL — 0,7% [8].

О связи инфекционного процесса и персистенции ВПЧ может свидетельствовать тот факт, что практически каждая участница исследования имела не менее двух инфекционных заболеваний в анамнезе, среди них преобладающими были микоплазменная инфекция (51,2%, 169/330) и бактериальный вагиноз (38,8%, 128/330). Исследование свидетельствует о высоком риске папилломавирусной инфекции среди женщин, ранее перенесших ИППП (ОШ = 3,4; 95%-ный ДИ: 1,1–12,4) и бактериальный вагиноз (ОШ = 4,0; 95%-ный ДИ: 1,4–12,6) [9].

У пациенток с одним-двумя половыми партнерами и отсутствием ИППП в анамнезе в 5,6 раза чаще наблюдалась элиминация папилломавируса через 6 месяцев, чем у женщин с тем же количеством партнеров, но с ИППП в анамнезе [10].

Особенности кольпоскопической картины у беременных женщин в литературе описаны недостаточно. Я.Э. Коган и соавт. (2017) отмечают, что кольпоскопия при беременности осложняется анатомическими особенностями ШМ, которые могут имитировать ее поражения [11]. А. Ciavattini и соавт. обнаружили совпадение результатов кольпоскопии и гистологического исследования в 68,1% случаев,

«кольпоскопическое завышение» — в 14,5% и «занижение» — в 17,4% [12]. В настоящем исследовании общая частота несовпадений результатов кольпоскопии и цитологии у пациенток с ЗШМ независимо от инфицированности ВПЧ была значительно ниже и составила 3,7%.

Исследователями обнаружена более высокая надежность кольпоскопии у женщин в первых двух триместрах, в частности при сроке менее 20 недель беременности (коэффициент каппа Коэна — 0,65) [12]. К аналогичному заключению пришли T. Freeman-Wang и соавт., указав, что кольпоскопия может быть более сложной в интерпретации при увеличении срока беременности [13], что совпадает с результатами настоящего исследования.

Современные данные о естественном течении интраэпителиальных неоплазий, подтвержденные гистологическим исследованием в послеродовом периоде (объединенный анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований), свидетельствуют о том, что регресс, устойчивость и прогрессирование CIN наблюдается у 46,8%, 43,6% и 9,6% беременных женщин соответственно [14]. В обзоре уточняется, что некоторые авторы сообщают о показателях регресса от 37% до 74% после родов и о прогрессии лишь в 5,9% и 14,3% случаев в группах CIN I и CIN II соответственно [14].

В исследовании M. Mailath-Pokorny и соавт. частота прогрессирования CIN была низкой (3,9%), прогрессирование до инвазивного рака не наблюдалось [14]. Л.И. Короленкова и соавт. на основании собственного исследования пришли к выводу, что при CIN II–III, включая преинвазивный рак, донашивание беременности не ухудшает прогноз заболева-

ния [15]. Эти данные позволили изменить тактику ведения беременных женщин на консервативную и отложить любые манипуляции на ШМ до послеродового периода, если инвазивный процесс исключен [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая отсутствие статистически значимой разницы между результатами кольпоскопии и цитологического исследования в выявлении интраэпителиальных неоплазий, низкую частоту их прогрессирования во время беременности и отсутствие заболеваний шейки матки (ШМ) у большинства ВПЧ-отрицательных женщин, мы считаем достаточным выполнение ВПЧ-тестирования у всех беременных, теста Папаниколау — у ВПЧ-инфицированных. Кольпоскопическое исследование (опытным врачом) должно осуществляться только в случаях выявления HSIL и при подозрении на более тяжелое поражение, что позволит избежать ненужных манипуляций у беременных с низким риском рака ШМ.

Распространенность поражений на фоне ВПЧ составляет 17,5%, по данным кольпоскопии, и 9,3%, по данным цитологического исследования ($p = 0,06$). Интерпретация кольпоскопической картины у беременных женщин иногда затруднена из-за особенностей, обусловленных изменениями ШМ в этот период. Определение ВПЧ может быть первым скрининговым тестом у беременных женщин с последующим цитологическим тестированием у ВПЧ-положительных. Кольпоскопия может быть рекомендована только пациенткам с HSIL для исключения инвазивного рака.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. *Global cancer observatory: cancer today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018.
2. Роговская С.И., Липова Е.В., ред. *Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция*. М.: изд-во журнала StatusPraesens; 2016. 308 с. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V. (eds.). *The uterine cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic corrective procedures*. M: Publishing House of StatusPraesens; 2016. 308 p. (in Russian)]
3. Nayar R., Wilbur D.C., eds. *The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes*. New York: Springer; 2015.
4. Bornstein J., Bentley J., Bösze P. et al. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120(1): 166–72. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c
5. Usyk M., Zolnik C.P., Castle P.E. et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog.* 2020; 16(3): e1008376. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008376
6. López-Hernández D., Beltrán-Lagunes L., Brito-Aranda L. et al. Human papillomavirus infection and its correlates with clinically relevant gynecological and obstetric conditions: a cross-sectional study. *Med. Clin. (Barc.)*. 2016; 147(3): 101–8. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.04.018
7. Khaengkhor P., Mairaing K., Suwannaruk K. et al. Prevalence of abnormal cervical cytology by liquid, based cytology in the antenatal care clinic, Thammasat University Hospital. *J. Med. Assoc. Thai.* 2011; 94(2): 152–8.
8. Ciavattini A., Sopracordevole F., Di Giuseppe J. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Interference of pregnancy status with p16 and Ki-67 protein expression. *Oncol. Lett.* 2017; 13(1): 301–6. DOI: 10.3892/ol.2016.5441
9. Mbulawa Z.Z.A., van Schalkwyk C., Hu N.-C. et al. High human papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0190166. DOI: 10.1371/journal.pone.0190166
10. Туранова О.В., Белокрыницкая Т.Е., Белоцерцева Е.П. и др. ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции. *Доктор.Ру.* 2019; 4(159): 31–5. [Turanova O.V., Belokrinitskaya T.E., Belozertseva E.P. et al. HPV infection: a prospective follow-up study of virus elimination with an assessment of risk factors for persistence. *Doctor.Ru.* 2019; 4(159): 31–5. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-31-35
11. Коган Я.Э., Гафарова А.А. Кольпоскопические изменения шейки матки при беременности. *Практическая медицина.* 2017; 7(108): 18–21. [Kogan Ya.E., Gafarova A.A. Colposcopic changes in the cervix during pregnancy. *Practical Medicine.* 2017; 7(108): 18–21. (in Russian)]
12. Ciavattini A., Serri M., Di Giuseppe J. et al. Reliability of colposcopy during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 229: 76–81. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.029
13. Freeman-Wang T., Walker P. Colposcopy in special circumstances: Pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25(5): 653–65. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.05.008
14. Mailath-Pokorny M., Schwameis R., Grimm C. et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histopathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16: 74. DOI: 10.1186/s12884-016-0861-8
15. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN II–III/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных. *Акушерство и гинекология.* 2011; 5: 68–73. [Korolenkova L.I., Bryuzgin V.V. Severe cervical intraepithelial neoplasias (CIN II–III/carcinoma in situ) and microcarcinoma of the cervix uteri in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology.* 2011; 5: 68–73. (in Russian)]
16. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K. et al. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121(4): 829–46. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34
17. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Современные и инновационные возможности кольпоскопии в диагностике заболеваний шейки матки. М.; 2018. 72 с. [Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K. Contemporary and innovative potentials of colposcopy in the diagnosis of disorders of the cervix. М.; 2018. 72 с. (in Russian)]

Поступила / Received: 05.10.2020

Принята к публикации / Accepted: 15.10.2020