

9. Полимеразная цепная реакция (ПЦР): возможности и перспективы использования для диагностики заболеваний на генетическом уровне. / В.С. Камышиников, Н.Д. Коломиец, И.Ю. Румянцев и др. // Международные обзоры по медицинским технологиям и лечебной практике. — 1997. — № 2. — С. 25—30.
10. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. — М.: МЕДпресс, 1999. — 427 с.
11. Современные подходы к лабораторной диагностике заболеваний, передающихся половым путём / В.Ф. Ерёмин, Л.Г. Барабанов, Е.Л. Гасич, И.Г. и др. // Мед. новости. — 2001. — № 4. — С. 3—11.
12. Baer H., Allen S., Braun L. Knowledge of human papillomavirus infection among young adult men and women: implications for healths education and research // J. Community Health. — 2000. — 25, № 1. — P. 67—78.
13. Hillemans P., Kimmig R., Huttemann U. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA // J. Lancet. — 1999. — 354, № 9194. — P. 1970.
14. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. M.A. Nobbenhuis, J.M. Walboomers, T.J. Helmerhorst et al. // Lancet. — 1999. — 354, № 9172. — P.20—25.
15. Shinji S., Jun-ichi M., Kiyoshi I. Prognostic features of cervical dysplasia associated with specific types HPV DNA and cytologic features characteristic of HPV infection in dysplasia // Acta cytol. — 1998. — 42, № 6. — P. 1377—1381.

Поступила 25.03.2005

УДК 618.15-006.52-07

## СОЧЕТАНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ДИСПЛАЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

В.Н. Беляковский

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен анализ гистологических исследований и кольпоскопических проявлений у 400 больных с дисплазией I—III степени и преинвазивным раком шейки матки. У молодых женщин чаще встречаются сочетанные проявления папилломавирусной инфекции в виде дисплазии в нижних и койлоцитоза в верхних слоях эпителия. С возрастом чаще диагностируются изолированные проявления. Различный диапазон частоты рецидивов дисплазии шейки матки после применения инвазивных методов лечения можно объяснить возрастом женщин, вошедших в группу исследования. Чем моложе женщины с проявлениями папилломавирусной инфекции, тем больше риск развития рецидива в связи с сочетанием субклинических форм: дисплазии, койлоцитоза и акантоза с дискератозом.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, дисплазия I—III степени, койлоцитоз

## COMBINATION OF SUBCLINICAL FORMS OF GENITAL PAPILLOMAVIRAL INFECTION IN PATIENTS WITH DYSPLASIA OF CERVIX

V.N. Belyakovsky

Gomel State Medical University

The analysis of histological examinations and colposcopic signs in 400 patients with I—III stage dysplasia and preinvasive carcinoma cervix has been conducted. In young women the appearance of combined papillomaviral infection in the form of dysplasia in lower and koilocytosis in upper layers of epithelium is more frequently observed. With age, isolated signs are more frequently diagnosed. Various range of recurrence rate of dysplasia of cervix after surgical invasion is explicable by the age of the women who formed the surveyed group. The younger are the women with PVI signs, the higher is the risk of the recurrence development due to combination of subclinical forms: dysplasia, koilocytosis and acanthosis with dyskeratosis.

Key words: I—III stage dysplasia, papillomaviral infection, koilocytosis.

До сих пор основными методами лечения дисплазии шейки матки являются деструктивные, хирургические методы. Оценивая эффективность лечения дисплазии шейки матки инвазивными методами, многие авторы указывают на высокую частоту рецидивов [16, 21]. Некоторые авторы считают, что рецидивы могут развиваться из-за нерадикальности примененного метода лечения [18, 23, 26]. Большинство же авторов связывают высокую частоту рецидивов с наличием папилломавирусной инфекции [14, 24]. При этом наиболее высокая частота рецидивов заболевания была у больных дисплазией 3 степени (19–50%) [3, 15, 20].

Известно, что при лечении распространенных кондилом излечение достигается у 55% (после 1 курса) и 85 % после повторного иссечения [12]. Лазеротерапия дисплазии шейки матки, ассоциированной с ПВИ, позволяет прекратить рецидивирование примерно лишь у 40% больных, (по данным метода ПЦР, молекулярно-биологическое излечение наступает у 26% больных) [4, 6].

Некоторые авторы считают, что криодеструкция является идеальным методом лечения слабой и умеренной дисплазии, другие же отмечают ее недостаточную эффективность для лечения субклинических ВПЧ-поражений (эффективность 66%) [10, 11].

Известно, что форма персистенции вируса в клетке играет главную роль в прогрессии заболевания. Генетический материал ВПЧ в клетке может существовать в свободной (эписомальной) и интегрированной (в составе генома клетки) форме. Женщины с иннапарантной инфекцией ВПЧ (когда вирусная ДНК находится в эписомальной форме) могут являться носителями вируса, а их партнёры могут инфицироваться при половых контактах [25]. Вирусный геном, персистируя в эписомальной форме, может реплицироваться и продуцировать новые вирусные частицы [1, 2, 19].

При массовых исследованиях ВПЧ обнаружен у 40–50% молодых женщин, но в большинстве случаев вирус спонтанно исчезает, лишь у 5–15% из них ВПЧ вызывает хроническую инфекцию шейки матки, реже — вульвы, влагалища [8, 22].

При ПВИ в мазках из поверхностных слоев определяется койлоцитарная атипия в эпителиальных клетках. Койлоцит возникает в результате размножения вирусов в цитоплазме

клетки с дальнейшей их репродукцией и является специфической маркерной клеткой многослойного сквамозного эпителия поверхностного и промежуточного слоёв. Описаны две разновидности койлоцитов. Койлоцит первого типа характерен для клеток поверхностного слоя и характеризуется небольшими пикнотичными ядром с достаточно большой зоной просветления (гало) вокруг него, резко очерченной оксифильной цитоплазмой [7]. Данные клетки, как правило, определяются при экзофитных проявлениях ВПЧ-инфекции, а также при субклинических формах папилломавирусной инфекции [17].

Второй тип койлоцитов исходит из клеток промежуточного и частично шиповатого слоя эпителия, имеет несколько укрупнённое ядро неправильной формы с нечётко определяемой структурой хроматина и небольшой прозрачной зоной перинуклеарного гало. Они чаще встречаются при изменениях эпителия, сопряжённых с выраженной дисплазией эпителия шейки матки, поэтому эти изменения получили название — койлоцитарная атипия [13].

H.S. Stegner (1981 г.) предложил называть дисплазию, которая развилась на фоне клинических или субклинических проявлений ПВИ (койлоцитоз в верхних слоях эпителия), койлоцитарной дисплазией [4].

Учитывая неоднородность результатов лечения и широкий диапазон развития рецидивов дисплазии шейки матки, мы проанализировали полученные нами данные диагностики субклинических проявлений в виде койлоцитоза, дискератоза у женщин с дисплазией шейки матки с целью определения частоты сочетания субклинических форм папилломавирусной инфекции в различных возрастных группах.

#### **Материалы и методы исследования**

Мы исследовали 400 гистологических заключений с морфологически верифицированной дисплазией и внутриэпителиальным раком шейки матки, выполненных в гистологической лаборатории Гомельского областного клинического онкологического диспансера. Для определения особенностей анамнеза, клинических и субклинических проявлений было проведено ретроспективное изучение медицинской документации этих больных.

Больные были обследованы кольпоскопическим, цитологическим методом. Биопсии для гистологического исследова-

ния выполнялись конхотомом, электроножом при конизации шейки матки и ложечкой Фолькмана или кюреткой при выскабливании цервикального канала.

Все больные распределились в возрастном интервале от 16 до 67 лет. Из 294 больных в возрасте до 50 лет дисплазия только в эпителии цервикального канала определена у 49 ( $16,6 \pm 2,17\%$ ), из 106 женщин старше 50 лет дисплазия в цервикальном канале диагностирована у 97 ( $91,5 \pm 2,71\%$ ) больных.

Анализ результатов проведен с помощью компьютерной программы Excel

«Статистика 6,0», определялись средние величины, стандартное отклонение, достоверность показателей определялась с помощью метода Хи-квадрат с поправкой Йетса.

#### **Результаты и обсуждение**

Из 400 больных дисплазией шейки матки I–III степени у 103 были определены маркеры папилломавирусной инфекции (койлоциты), что составило  $25,8 \pm 2,19\%$ .

Мы провели анализ частоты встречаемости субклинической формы папилломавирусной инфекции (койлоцитоза) в зависимости от степени тяжести дисплазии (табл. 1).

**Таблица 1**

#### **Встречаемость дисплазий I–III степени с койлоцитозом (n-400)**

Степень тяжести	Количество	С койлоцитозом	%
Дисплазия I степени	138	42	$30,5 \pm 2,30$
Дисплазия II степени	145	38	$26,3 \pm 2,20$
Дисплазия III степени	86	17	$19,8 \pm 1,99$
Ct in situ	31	6	$19,4 \pm 1,99$
Всего	400	103	$25,8 \pm 2,19$

Койлоцитоз определяется чаще при I и II степени тяжести дисплазии, но достоверных различий мы не обнаружили ( $p > 0,05$ ).

В кольпоскопической картине визуализировались типичные изменения для субклинической формы ПВИ: остроконечные и плоские кондиломы, ацетобелый эпителий плоский и микропапиллярный, кондиломатозный цервицит (табл. 2).

Характерно, что у 45 ( $43,6 \pm 4,8 \%$ ) больных папилломавирусные проявления диагностировались как в зоне трансформации, так и за ее пределами (во влагиалищных сводах, на стенках влагиалища, вульве).

Мы исследовали частоту встречаемости дисплазии и внутриэпителиального рака шейки матки в сочетании с койлоцитозом в различных возрастных группах (табл. 3).

**Таблица 2**

#### **Кольпоскопические признаки субклинической формы ПВИ (n-103)**

Кольпоскопические симптомы ПВИ	Число	%
Остроконечные кондиломы	6	$5,6 \pm 2,27$
Плоские кондиломы	8	$7,8 \pm 2,64$
Ацетобелый плоский эпителий	18	$17,5 \pm 3,74$
Ацетобелый микропапиллярный эпителий	13	$12,7 \pm 3,28$
Кондиломатозный вагинит	17	$16,5 \pm 3,66$
Мозаика	18	$17,5 \pm 3,74$
Пунктация	19	$18,5 \pm 3,83$
Атипичные сосуды	4	$3,9 \pm 1,91$
Всего	103	100

Таблица 3

**Частота койлоцитарной дисплазии  
и преинвазивного рака в зависимости от возраста (n-103)**

Возраст	I	II	III	Cr in situ	%
До 20	6	4	2	1	12,6 ± 3,47
21–30	14	13	4	3	33 ± 4,63
31–40	11	10	6	2	28,2 ± 4,43
41–50	6	7	3	1	16,5 ± 3,66
51–60	4	2	2	—	7,8 ± 2,64
61–70	1	2	—	—	2,9 ± 1,65
Всего	42	38	17	6	100

По представленным данным хорошо заметно, что койлоцитарные дисплазии чаще встречаются в молодом, репродуктивном возрасте, что соответствует половой активности и возможности передачи ВПЧ (73,8%

больных в возрасте до 40 лет) ( $p < 0,05$ ).

Для нас представляло интерес исследование удельного веса больных койлоцитарной дисплазией среди всех выявленных больных в зависимости от возраста (табл. 4).

Таблица 4

**Удельный вес койлоцитарных дисплазий  
и cr in situ среди всех выявленных больных в зависимости от возраста (n-400)**

Возраст	Все дисплазии и cr in situ	С койлоцитозом	%
До 20	21	13	61,9 ± 10,60
21–30	85	34	40 ± 5,31
31–40	96	29	30,3 ± 4,69
41–50	92	17	18,5 ± 4,05
51–60	71	8	11,2 ± 3,74
61–70	35	3	8,6 ± 4,74
Всего	400	103	25,7 ± 2,18

$P < 0,05$  при сравнении больных в возрасте до 20 лет с больными в возрасте 20–30 лет;  
 $P < 0,01$  при сравнении больных в возрасте до 20 лет с остальными группами.

Представленные данные показывают, что у женщин среднего и пожилого возраста койлоцитарные дисплазии встречаются лишь в 8,6–11,2% случаев.

Признаки поражения средних слоев эпителия в виде акантоза, паракератоза и дискератоза определялись в 91 гистологическом препарате, что составило 22,8 ± 2,09%. В группе женщин с сочетанием дисплазии и койлоцитоза явления дискератоза диагностированы у 34 и соответственно, в 33 ± 4,63% случаев.

Таким образом, полученные результаты показывают, что в молодом возрасте дисплазии чаще развиваются в сочетании с

субклиническими проявлениями папилломавирусной инфекции (койлоцитоза и акантоза), в среднем и пожилом возрасте чаще отмечаются дисплазии без ПВИ. У 43,6 ± 4,8% больных койлоцитарной дисплазией имеются множественные папилломавирусные проявления как в зоне трансформации, так и за ее пределами (в сводах, на стенках влагалища, вульве). Эти данные позволяют предположить, что у молодых женщин риск развития рецидивов обусловлен в большей степени наличием сочетанных субклинических и клинических проявлений папилломавирусной инфекции, а также многоочаговым пораже-

нием эпителия шейки матки, влагиалища. У женщин старше 50 лет риск развития рецидивов связан с неадекватным объемом метода лечения, не позволяющим радикально удалить патологический очаг, расположенный в цервикальном канале.

Результаты нашего исследования показывают высокую самостоятельную ценность койлоцитоза в качестве маркера ПВИ, позволяющего определять тактику лечения больных с дисплазией шейки матки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев Ф.Л. Вирус папилломы человека как этиологический фактор рака шейки матки: значение для практического здравоохранения. // *Вопр. вирусол.* — 1997. — № 6. — С. 248—250.
2. Киселев Ф. Молекулярные механизмы РШМ. // *Врач.* — 1997. — № 8. — С. 32—33.
3. Мареев Е.В., Попков С.А., Ланец Н.Е. Опыт применения лазерной хирургии в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки на фоне её деформации // *Акушерство и гинекология.* — 1993. — № 4. — С. 45—47.
4. Новикова Е.Г., Антипов В.А. Физические факторы воздействия в лечении начальных форм РШМ. // *Вопр. Онкол.* — 1995. — № 41. — С. 139—140.
5. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки. — Мн.: Вышэйшая школа, 1998. — 367 с.
6. Ciavattini A., Chiri A., Grechi G. Infezione persistente da HPV e carcinoma cervicale early stage: un nuovo fattore nella valutazione del rischio di recidiva. // *G/ ital. ostet. E ginecol.* — 2000. — № 4. — P. 203—211.
7. Cuzick J., Szarewski A., Terry G. Human papillomavirus testing in privfry cervical screening. // *Lancet.* — 1995. — № 8964 — P.1533—1536.
8. Daling J., Sherman K.J. Relationship between human papillomavirus infection and tumours of anogenital sites other than the cervix. // *J Epidemiol. Cervical Cancer and Hum. Papillomavirus.* — Lyon, 1992. P. 223—241.
9. Dargent D., Blan G. Radical cousevativ treatment at CIN of cervix uteri // *Contrasept. Fertil. Sexual.* — 1987. — Vol. 15 — № 9. — P. 867—871.
10. Dinsmore W. Analysis of human genital warts for human papillomavirus // *Venereal. Dis.* — 1997. — № 57. — P. 208—209.
11. Elnert Y. Cryosurgical treatment CIN 1—3 // *Acta. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 41 — № 4. — P. 390—396.
12. Greenberg M.D., Rutledge L.H., Reid R. Cervical and vaginal pathology in women with vulvar condylomata // *Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 77 — № 5. — P. 735—739.
13. Hartveit F., Thunold S. Koilocytosis suggests viral involvement in the aetiology of neoplasia of the urinary bladder. // *Pathol.* — 1992. — № 167 — P. 129—132.
14. Heinrich J. Diagnosis and treatment of pre- and early cervical carcinoma. // *Intern. Congr. of Colposcopy, Krakow, 05-08.06.2003.* — P. 63.
15. Higgins R.V., Donaldson E.S., Gallion H.H. The efficacy of laser therapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia // *Gynecol. Oncol.* — 1989. — Vol. 36 — № 1. — P. 79—81.
16. Hulman G., Pickles C., Gie C. Frequency jf cervical intraepithelial neoplasia following large loop exision of the transformation zone. // *J. Pathol.* — 1998. — 186, № 1. — P. 25.
17. Kai J., Noda S., Toji T. Cytological follow for koilocytosis of the cervix. // *11 th Int. Congr. Cytol., Melbourne, May 3—7, 1992.* — P. 81.
18. Kodawa S., Kase H., Tanaka K. The indicanion and evalution of diagnostic conization of the uterine cervical neoplasia. // *Acta. Med. et biol.* — 1996. — № 1. — P. 31—36.
19. Korey A., Mc Carty J.M., Miller B.H. Human papillomavirus and cancer // *Int. Cohgr. Clin. Dermatol.* — Vancouver: Progr & Book Abstr., 1996. — 154 p.
20. Matsuco N., Iwasaco T., Hayashi Y. Clinical appraisal of application of conisation by means of CO2 laser in treating early stage tumors of cervix uteri. // *Acta Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 42, № 1. — P. 93—94.
21. Mele G.A. Puolo della conizzazione ambulatoriale con ansa diatermica nella diagnosi e nel trattament della CIN. // *Minerva ginecol.* — 1996 — № 4. — P. 155—157.
22. Morrison Ellen A.B. Naturae History of cervical infection with human papillomaviruses. // *Clin. infec. diseases.* — 1994. — 18, № 2. — P. 172—180.
23. Sharp F., Cordiner I. CIN treatment: conic biopsy and hysterectomy // *Clinic. Obstet. Gynecol.* — 1985. — Vol. 12, № 1. — P. 133—148.
24. Value of human papillomavirus DNA testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. C. Lin, C. Tseng, C. Lai et al. // *J. Obstet. Gynecol.* 2001. — 184, № 5. — P. 940—945.
25. Wilson J., Broun C., Wakker P. Factors invoved in clearance of genital warts. // *J. STD AIDS.* — 2001. — 12, № 12. — P. 789—792.
26. Woodman C. B., Jordan J.A., Mylotti M. CIN treatment by coagulative electrodiatermy // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* — 1985. — Vol. 2, № 7. — P. 751—755.