

## ХРОНИЧЕСКИЙ ЦЕРВИЦИТ И ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

**Т. Клинышкова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**М. Буян**,  
**И. Самосудова**, кандидат медицинских наук  
Омский государственный медицинский университет  
**E-mail:** klin\_tatyana@mail.ru

Представлены результаты комплексного обследования 89 пациенток (средний возраст – 33,9±1,1 года) с цервикальной папилломавирусной инфекцией, ассоциированной с цервицитом и цервикальной интраэпителиальной неоплазией. Установлены число типов вируса папилломы человека (ВПЧ) и результаты генотипирования ВПЧ высокого риска при цервиците в сравнении с таковыми при цервикальном предраке.

**Ключевые слова:** гинекология, цервицит, вирус папилломы человека, генотипирование, цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Значимость проблемы определяется взаимосвязью генитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ) с предраком и раком нижнего отдела женских гениталий [1–3]. Большой научный и практический интерес представляют субклинические формы ПВИ – цервицит и плоские кондиломы шейки матки при инфицировании вирусом папилломы человека (ВПЧ). Актуальность ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита (ХЦ) обусловлена риском развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН), восходящей внутриматочной инфекции, а также ее последствиями для реализации репродуктивной функции [4–6]. Побуждают к изучению данной проблемы поражение женщин репродуктивного возраста, преимущественно асимптомное течение заболевания, регрессия цервицита при элиминации ВПЧ или его трансформация в предрак при персистирующем течении инфекции, влияние факторов риска. При ХЦ частота выявления ВПЧ колеблется от 14,5 до 67,3% [5–9]. Сведения об участии определенных типов ВПЧ, в том числе ВПЧ низкого и высокого риска (ВПЧ ВР) и их сочетаний, в развитии ХЦ разноречивы. Новые диагностические возможности позволяют решить эту задачу.

Нашей целью было оценить взаимосвязь цервикальной ВПЧ-инфекции и ХЦ.

В проспективное исследование были включены 89 пациенток (средний возраст – 33,9±1,1 года) с ВПЧ-инфекцией шейки матки; 1-ю группу (основную) составили пациентки с ХЦ в сочетании с ВПЧ (n=39); 2-ю (сравнения) – с ЦИН в сочетании с ВПЧ (n=50), среди которых были женщины с ЦИН I (n=19), ЦИН II (n=16) и ЦИН III (n=15).

Критерии включения в 1-ю группу: цервицит, верифицированный по данным цитологического исследования (Bethesda, 2001); положительные результаты тестирования на ВПЧ ВР; отсутствие ЦИН; информированное согласие пациентки. Критерии включения во 2-ю группу: ЦИН, верифицированная по данным гистологического исследования; положительные результаты тестирования на ВПЧ ВР; информированное согласие пациентки. Критерии исключения: латентная форма ПВИ; цитологическое заключение ASCUS, LSIL и HSIL (для 1-й группы); беременность; лактация; отказ от участия в исследовании (для обеих групп).

В число методов комплексной диагностики входили: жидкостная цитология с заключением по системе Bethesda (2001) [10]; кольпоскопическое исследование; гистологическое исследование цервикальных биоптатов и эндоцервикальных образцов при выявлении аномальных кольпоскопических картин; расширенный скрининг для дифференцированного выявления ДНК ВПЧ 14 типов, включая ВПЧ ВР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й типы) и ВПЧ низкого риска (6, 11-й), методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (тест-система «РеалБест ДНК ВПЧ ВКР генотип», Россия) с детекцией вирусной нагрузки; выявление ДНК микоплазм, хламидий (тест-система «РеалБест ДНК *Chlamydia trachomatis*»; «АмплиСенс *Chlamydia trachomatis* – Fl»; «ИнтерЛабСервис», «РеалБест ДНК *Ureaplasma urealyticum*»; «РеалБест ДНК *Ureaplasma urealyticum/Ureaplasma parvum*»; «РеалБест ДНК *Mycoplasma hominis/Mycoplasma genitalium*», Россия). Верификация ЦИН производилась по данным гистологического исследования, изолированного ХЦ – по данным жидкостной цитологии (реактивные изменения клеток, связанные с воспалением) и кольпоскопии. Для статистического анализа результатов применяли пакет Statistica 6.0 и возможности MS Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $\alpha$  принимался равным 0,05. При этом значения  $p$  могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ . Нормальность распределения проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью  $F$ -критерия Фишера. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения информационной статистики Кульбака (2I-статистика). Полученное фактическое значение 2I сравнивали с табличным значением  $\chi^2$  при соответствующем числе степеней свободы. Для оценки различий в долях 2 выборок вычисляли значимость различий (метод углового преобразования Фишера).

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 33,9±1,1 года, медиана и интерквартильный размах – 31 (26,0–38,8) год. Распределение пациенток по возрасту представлено в табл. 1. Возраст наибольшей подвер-

Таблица 1  
Структура ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в зависимости от возраста

Возраст, годы	ХЦ (n=39); 1	ЦИН (n=50); 2	Всего	$p_{1-2}^*$
18–25	12 (31%)	9 (18%)	21	0,124
26–35	20 (53%)	26 (52%)	46	0,558
>35	7 (16%)	15 (30%)	22	0,144
$2I=11,16; p < 0,05^{**}$				

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: \* –  $p$ , критерий Фишера; \*\* – информационная статистика Кульбака.



**Рис. 1.** Больная Г., 21 года; ХЦ, ассоциированный с ВПЧ 18-го типа (вирусная нагрузка – 4 lg на 10<sup>5</sup> клеток), ВПЧ 52-го типа (вирусная нагрузка – 5 lg на 10<sup>5</sup> клеток); зона трансформации 1-го типа; цилиндрический эпителий; воспаление; а – простая кольпоскопия; б – проба с 3% уксусом; в – проба Шиллера



**Рис. 2.** Больная Д., 22 лет. ЦИН I, ассоциированная с ВПЧ 31-го типа (вирусная нагрузка – 4 lg на 10<sup>5</sup> клеток), ВПЧ 39-го типа (вирусная нагрузка – 5 lg на 10<sup>5</sup> клеток), ВПЧ 58-го типа (вирусная нагрузка – 5 lg на 10<sup>5</sup> клеток); аномальная кольпоскопическая картина, I степень поражения; а – простая кольпоскопия; б – проба с 3% уксусом; в – проба Шиллера

женности доброкачественным ВПЧ-заболеваниям (цервицит, ЦИН) – 26–35 лет (51,7% наблюдений). Если до 25 лет частота изолированного ХЦ в 1,7 раза превышала частоту ЦИН, в интервале 26–35 лет различий не наблюдалось, то в старшем репродуктивном возрасте (после 35 лет) отмечалась противоположная тенденция: преобладание ЦИН над изолированным ХЦ (в 1,9 раза), т.е. отмечалась зависимость встречаемости ХЦ от возраста (2I=11,16; p<0,05).

По данным кольпоскопии, в 1-й группе наблюдались нормальная зона трансформации 1-го и 2-го типов с признаками метапластического эпителия (бледный ацетобелый эпителий) с единичными закрытыми (кистозные образования, покрытые тонким эпителием с расширенными сосудами) и открытыми железами; цилиндрический эпителий; призна-

ки воспаления; 2-я группа характеризовалась аномальными кольпоскопическими картинками. Состояние шейки матки при кольпоскопии (уксусная проба, проба Шиллера) инфицированных пациенток с указанием результатов генотипирования и вирусной нагрузки ВПЧ при сочетанной форме инфекции, данных гистологического исследования биоптатов представлено на рис. 1 и 2.

При количественном анализе результатов ВПЧ-типирования установлено преобладание в шейке матки одного типа ВПЧ ВР (60,7% случаев); 2 типа ВПЧ ВР выявлены у 23,6% пациенток, >2 типов – у 15,7% (табл. 2). При сравнении 2 групп мы не установили статистически значимой связи между сочетанным характером инфицирования (число типов) и тяжестью цервикальной патологии, ассоциированной с ВПЧ (p>0,05).

По данным Y. Feng, сочетанный характер ВПЧ наблюдается как при цервиците (23,1%), так и при ЦИН разной степени: при ЦИН I – у 26,1% пациенток, при ЦИН II – у 27,8%, при ЦИН III – у 27,1%, что существенно не отличалось от аналогичных показателей при ХЦ (p>0,05) [12].

Типы ВПЧ и их сочетания представлены в табл. 3. При

Таблица 2

Количественная характеристика моно- и сочетанных форм ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки				
Число типов ВПЧ	ХЦ (n=39); 1	ЦИН (n=50); 2	Всего (n=89)	p <sub>1-2</sub> *
1	22 (56%)	32 (64%)	54 (60,7%)	>0,05
2	10 (26%)	11 (22%)	21 (23,6%)	>0,05
≥3	7 (18%)	7 (14%)	14 (15,7%)	>0,05
2I=3,79; p>0,05**				

ХЦ чаще наблюдалось инфицирование 16, 39, 52, 58-м типами ВПЧ, при ЦИН преобладали 16, 31, 33-й типы. При сравнении 1-й и 2-й групп установлены различия в частоте встречаемости 39, 45, 52-го типов (доминировали при ХЦ;  $p < 0,05$ ), 33, 35-го типов (доминировали при ЦИН;  $p < 0,05$ ); частота 16-го типа ВПЧ при этих заболеваниях не имела существенных различий. ВПЧ 6-го и 11-го типов сопутствовал ВПЧ ВР в 3 наблюдениях 1-й группы в отличие от группы сравнения. Сопутствующая микрофлора в цервиковагинальном биотопе наблюдалась в основной группе в единичных случаях, включая *Chlamydia trachomatis* (2 случая), *Mycoplasma genitalium* (2), *Ureaplasma* spp. в клинически незначимом титре ( $< 10^3$  КОЕ/мл).

Следует отметить ограниченное число исследований, посвященных анализу типирования ВПЧ при изолированном ХЦ, так как ХЦ и ЦИН часто сочетаются. Так, по данным литературы, самые распространенные типы ВПЧ при ХЦ – 16-й и 18-й [11], 16, 52, 53-й и 61-й [7], по другим данным – 16, 18-й и 58-й [5], в то время как при ЦИН – 16, 33, 39, 52-й и 58-й [7]. Китайские исследователи, изучавшие соотношение в провинции Сычуань числа инфицированных больных с цервицитом и предраком (ЦИН I–III), обследованных на 23 типа ВПЧ, получили такие данные: 16-й тип при цервиците – 11%, при ЦИН I – 20,3%, при ЦИН II – 20,2%, 58-й тип при цервиците – 15,9%, при ЦИН I – 21,4%;  $p < 0,05$  [12]. В другой провинции Китая при обследовании 217 женщин ВПЧ-инфекция зафиксирована в контроле у 16,7%, в группе больных цервицитом – у 51,9%, в группе больных раком шейки матки – у 84,4%. Преобладающий 16-й тип ВПЧ при цервиците выявлен в 17,3% случаев, при цервикальной карциноме – в 55,8%, в группе здоровых женщин – у 6,3%. Занимающий 2-е место по частоте 58-й тип ВПЧ был обнаружен у 8,6% женщин при цервиците, у 9,1% – при раке, у 4,2% – в группе контроля [6]. Эти данные демонстрируют распространенность ВПЧ

в популяции (включая здоровых женщин), частоту встречаемости типов ВПЧ, распространенных при ЦИН (16, 58-й) как у пациенток с цервицитом, так и при латентной ПВИ; варибельность встречаемости типов ВПЧ отмечается даже в рамках одной страны.

В. Ну и соавт. (2014) установили, что у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом вероятность развития рака шейки матки зависит не только от социальных факторов риска (уровень образования, возраст первых родов), но и от генетических. Так, наличие HLA-DRB1\*13-2 и HLA-DRB1\*3(17) повышает риск развития цервикального рака при цервиците [13].

Итак, увеличение встречаемости и числа типов ВПЧ при ХЦ, сопоставимое с таковыми при ЦИН, позволяет рассматривать данную субклиническую форму ПВИ как промежуточную между латентной формой ПВИ и предраком шейки матки. Фактором, определяющим переход в ЦИН, является персистирующий характер течения ПВИ; в то же время спонтанная регрессия ХЦ вероятна при элиминации ВПЧ. Частое сочетание ХЦ с вагинитом по данным мазков в практике гинекологов сопровождается широким использованием с целью санации антибактериальных препаратов местного действия, неэффективных при ПВИ и удлиняющих период лечения. Своевременное выявление вирусной природы цервицита и этиотропное противовирусное лечение ХЦ, ассоциированного с ВПЧ, направлено на предотвращение его прогрессирования в цервикальный предрак.

Итак, результаты исследования позволяют заключить:

- установлен возраст-зависимый характер субклинических проявлений ВПЧ-инфекции: относительное преобладание изолированного ХЦ у пациенток до 25 лет в сравнении с ЦИН I–III, преобладающей у женщин после 35 лет ( $p < 0,05$ );
- ХЦ не отличается от ЦИН как по частоте сочетанной ВПЧ-инфекции ( $\geq 2$  типов), так и по частоте выявления большинства генотипов ВПЧ ВР (16, 18, 31, 51, 56, 58, 59-го;  $p > 0,05$ ); исключение составляют 45-й и 52-й типы ВПЧ (преобладают при ХЦ) и 33-й и 35-й типы ВПЧ (преобладают при ЦИН;  $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Качественная характеристика типов ВПЧ при цервикальной патологии

Тип ВПЧ	ХЦ; 1	ЦИН; 2	Всего	$p_{1-2}^*$
6-й	2	0	2	$>0,05$
11-й	1	0	1	$>0,05$
16-й	14	15	29	$>0,05$
18-й	3	2	5	$>0,05$
31-й	6	10	16	$>0,05$
33-й	1	10	11	$<0,001$
35-й	3	7	10	$<0,05$
39-й	7	2	9	$<0,01$
45-й	6	0	6	$<0,001$
51-й	6	3	9	$>0,05$
52-й	10	4	14	$<0,05$
56-й	7	4	11	$>0,05$
58-й	10	7	17	$>0,05$
59-й	5	3	8	$>0,05$

**Примечание.** \* – метод углового преобразования Фишера.

## Литература

1. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Папилломавирусная инфекция – от ранней диагностики к рациональной терапии // Акуш. и гинекол. – 2013; 2: 101–7.
2. Tota J., Chevarie-Davis M., Richardson L. et al. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies // Prev. Med. – 2011; 53 (1): 12–21.
3. Клинышкова Т.В., Каратюк Т.И., Турчанинов Д.В. Факторы риска развития предрака шейки матки // Врач. – 2012; 11: 56–8.
4. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический цервицит и хронический эндометрит: общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012; 6: 40–5.
5. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н., Ахметзянова А.В. и др. Оценка ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита, как фактора риска развития рака шейки матки // Практическая медицина. – 2012; 9: 73–6.
6. Shen X., Liu S. Human papillomavirus genotypes associated with mucopurulent cervicitis and cervical cancer in Hangzhou, China // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2013; 14 (6): 3603–6.
7. Ding X., Liu Z., Su J. et al. Human papillomavirus type-specific prevalence in women referred for colposcopic examination in Beijing // J. Med. Virol. – 2014; 86 (11): 1937–43.
8. Nwachokor F., Forae G. Morphological spectrum of non-neoplastic lesions of the uterine cervix in Warri, South-South, Nigeria // Niger J. Clin. Pract. – 2013; 16: 429–32.

9. Абрамовских О.С., Алехина К.А., Савочкина А.Ю. и др. Микробный пейзаж репродуктивного тракта женщин с папилломавирусной инфекцией // Вестник Челябинского гос. университета. – 2013; 7: 46–7.

10. Ангар Б.С., Броцман Г.Л., Шпицер М. Клиническая кольпоскопия. Практическое руководство. Пер. с англ. Под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебновой / М.: Практическая медицина, 2014; 384 с.

11. Свердлова Е.С. Дианова Т.В. Каменщикова Н.В. Вирусные заболевания шейки матки // Сибирский мед. журн. (Иркутск). – 2011; 6: 135–7.

12. Feng Y., Peng Y., Zhu L. et al. 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.

13. Hu B., Tao N., Zeng F. et al. A risk evaluation model of cervical cancer based on etiology and human leucocyte antigen allele susceptibility // Int. J. Infect. Dis. – 2014; 28: 8–12.

---

## **CHRONIC CERVICITIS AND PAPILLOMAVIRUS INFECTION**

*Professor T. Klinyshkova, MD; M. Buyan; I. Samosudova, Candidate of Medical Sciences*

*Omsk State Medical University*

*The paper gives the results of a comprehensive examination in 89 patients (mean age 33.9±1.1 years) with cervical papillomavirus infection associated with cervicitis and cervical intraepithelial neoplasia. The number of human papillomavirus (HPV) types and the results of genotyping for high-risk HPV in cervicitis as compared with that in cervical precancer were established.*

**Key words:** gynecology, cervicitis, human papillomavirus, genotyping, cervical intraepithelial neoplasia.