

Заболевания шейки матки, вирус папилломы человека, неоплазии – управление рисками. Клинический практикум

В Екатеринбурге 29 июня 2022 г. в президентском центре Б.Н. Ельцина прошла Школа практического врача – лаборатория женского здоровья «Предраковые заболевания шейки матки, вульвы и влагалища: от диагностики до современных методов лечения». В ходе мероприятия под руководством доцента кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Ольги Евгеньевны СЕМИОШИНОЙ состоялся клинический практикум, посвященный современным методам диагностики и лечения заболеваний шейки матки, а также поиску эффективных методов профилактики развития предраковых заболеваний и начальных форм рака шейки матки.

Как отметила в начале выступления О.Е. Семиошина, несмотря на возможности современной лекарственной терапии, рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее частых злокачественных опухолей женских половых органов и основной причиной смерти женщин молодого возраста. По данным статистики, за последние десять лет отмечается уверенный рост показателей заболеваемости РШМ и смертности от него¹. Несмотря на визуальную локализацию опухоли и наличие современных методов ранней диагностики, в большинстве случаев злокачественные новообразования шейки матки диагностируются на поздних стадиях. Ежедневно в России от РШМ умирает 18 женщин, ежегодно – свыше шести тысяч. К основным причинам высокой заболеваемости и поздней диагностики РШМ прежде всего можно отнести трудности и ошибки при ведении пациенток.

Как известно, в клинической практике используют методы ранней диагностики РШМ, такие как кольпоскопия и цитология. Однако начинать обследование необходимо с цитологического исследования, поскольку в нашей стране именно онкоцитология считается основным скрининговым методом для обнаружения атипичных клеток, выявления

предраковых и раковых процессов шейки матки.

В то же время нельзя недооценивать возможности кольпоскопии. В ряде случаев расширенная кольпоскопия позволяет выявить критические участки на шейке матки – зоны трансформации. О.Е. Семиошина на наглядных примерах продемонстрировала способы определения ацетобелого эпителия и типов зоны трансформации. Она напомнила, что в ходе расширенной кольпоскопии для уточнения визуальных характеристик (зона трансформации, атипичные сосуды) поверхность шейки матки обрабатывают сначала слабым раствором уксусной кислоты, а затем раствором йода (Люголя).

Эффективным методом тестирования наличия предракового состояния или РШМ считается биопсия. К наиболее распространенным и малоинвазивным способам относятся прицельная биопсия. Одним из самых щадящих методов биопсии признается радиоволновая биопсия шейки матки (электроэксцизия, петлевая биопсия).

Забор патологических тканей матки для их последующего цитологического изучения необходимо осуществлять в зонах, в которых чаще всего происходят неопластические процессы. Необходимо помнить, что на стыке разных видов эпителия

чаще развиваются дисплазии. Особое внимание необходимо обращать на правильную технику забора материала и приготовление гистологических препаратов. От их качества во многом зависит успех цитологических исследований.

Можно безупречно проводить кольпоскопию, цитологическое исследование, биопсию, но жизненно важную для пациентки информацию потерять на этапе приготовления мазка. Приходится констатировать, что в ряде случаев поздняя диагностика рака шейки матки обусловлена ошибками ведения пациентки на определенном этапе встречи с врачом. Не случайно сегодня актуальными остаются вопросы профилактики РШМ.

Первичная профилактика, направленная на снижение риска инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ), включает санитарно-просветительскую работу, барьерную контрацепцию, своевременное выявление и адекватное лечение инфекций, передаваемых половым путем, противовирусную вакцинацию. Вторичная профилактика РШМ предполагает своевременное активное выявление и адекватное квалифицированное лечение больных с предраковыми заболеваниями шейки матки.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Цер-

¹ Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.



Школа практического врача – лаборатория женского здоровья «Предраковые заболевания шейки матки, вульвы и влагалища: от диагностики до современных методов лечения»

викальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», обновленными в 2020 г., цервикальный скрининг начинается для пациенток с 21 года, конец скрининга – с 65 лет (при условии предыдущего адекватного скрининга в течение десяти лет и отсутствия в течение 20 лет цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II стадии и выше). В возрастной группе женщин 21–29 лет проводится цитологическое исследование микропрепарата шейки матки не реже одного раза в три года, в группе 30–65 лет – цитологическое исследование микропрепарата шейки матки и ВПЧ-тест не реже одного раза в пять лет. Важно, что наличие в анамнезе положительного теста на ВПЧ увеличивает риск развития CIN II (истинного предрака), даже если текущий результат отрицателен. В отечественных клинических рекомендациях сказано, что цитологическое исследование мазков с экто- и из эндоцервикса с использованием различных методов окраски является первым и основным инструментом скрининга, несмотря на недостаточно высокую чувствительность метода для выявления CIN II+. При этом следует учитывать низкую воспроизводимость результатов повторных мазков, взятых в течение полутора месяцев после первичных. Рекомендуется пересмотр аномальных мазков. Гинекологические мазки не следует брать во время менструации, после вагинального исследования или спринцевания, ранее 48 часов после использования лубрикантов и полового контакта, в период лечения других генитальных инфекций. Для получения материала используют специальные щетки для цитологического скрининга. Для традиционной цитологии адекватным считается мазок, содержащий 8–12 тыс. клеток многослойного плоского эпителия, включая клетки метаплазированного эпителия, для жидкостной цитологии – 5 тыс. клеток. Для обоих методов количество клеток эндоцервикального и/или метаплазированного эпителия (из зоны трансформации) должно быть не менее десяти (оди-

ночных или в кластерах). Если более 75% клеток многослойного плоского эпителия покрыто эритроцитами, лейкоцитами, качество мазка считается неудовлетворительным.

По мнению экспертов, показаниями к проведению кольпоскопии являются наличие подозрительных визуальных образований, аномальные результаты цитологического исследования на фоне носительства ВПЧ высокого канцерогенного риска, а также инфицирование 16-м или 18-м типом ВПЧ независимо от результатов цитологии. Кольпоскопию выполняют с целью выбора места и метода биопсии шейки матки для верификации диагноза.

Кольпоскопические признаки CIN неспецифичны и наблюдаются как при истинной неоплазии, так и при незрелой метаплазии и реактивных изменениях эпителия. Кольпоскопические признаки, на которых акцентируют внимание при обследовании для определения наличия CIN: цвет (интенсивность и плотность побеления), рельеф изучаемого участка, края укусно-белого поражения, сосудистый рисунок, реакция на обработку Люголем. В свою очередь при интерпретации результатов цитологического метода исследования оценивают размеры и форму ядра клеток, увеличение плотности ядерной окраски, ядерный полиморфизм, митоз, наличие атипичных митозов, нарушение и отсутствие созревания клеток. Подобные клеточные изменения являются цитологическими критериями интраэпителиальных неоплазий. При оценке результатов цитологии необходимо учитывать, что воспалительный процесс имитирует картину неоплазии.

О.Е. Семиошина прокомментировала клинический случай пациентки 32 лет с цитограммой воспаления и аномальной кольпоскопией первой степени. Докладчик отметила, что задачами медикаментозной терапии при воспалительных заболеваниях влагалища и шейки матки, в том числе вагинитах смешанной этиологии, являются быстрая эрадикация возбудителей, устранение симптомов, восстановление нарушенного

равновесия микрофлоры влагалища. Состояние нормоценоза влагалища характеризуется наличием постоянной (облигатной) микрофлоры, на 95–98% состоящей из бактерий семейства *Lactobacillus* spp. Только 2–5% микрофлоры относится к транзитной. Бактерии семейства *Lactobacillus* обладают выраженной антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. В процессе метаболизма лактобактерии образуют молочную кислоту и перекись водорода, поддерживают pH влагалища < 4,5, препятствуют росту патогенных бактерий.

Пациентке был назначен препарат Гайномакс, представляющий собой комбинацию противомикробного и противопротозойного средства и противогрибкового препарата – тинидазола и тиоконазола. Трех- и семидневный режимы применения комбинированного препарата Гайномакс в свечах при вагинитах характеризуются сопоставимой эффективностью. В качестве средства для восстановления естественной микрофлоры влагалища пациентке назначили препарат Лактожиналь, содержащий лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini*. Препарат обладает антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий, улучшает местные обменные процессы, восстанавливает микрофлору и нормализует pH влагалища, а также способствует восстановлению местного иммунитета. Таким образом, применение препарата Лактожиналь показано для восстановления нормальной микрофлоры влагалища при бактериальном вагинозе с первого дня антибактериальной терапии или сразу после ее завершения, при подготовке к проведению плановых гинекологических операций и других патологиях.

Итак, алгоритм ведения пациентки включал эрадикацию возбудителей воспалительного процесса, восстановление нарушенного равновесия микрофлоры влагалища. По словам О.Е. Семиошиной, после лечения пациентке было проведено кольпо-

**Школа практического врача – лаборатория женского здоровья
«Предраковые заболевания шейки матки, вульвы и влагалища:
от диагностики до современных методов лечения»**

скопическое обследование шейки матки, продемонстрировавшее значительное улучшение состояния эпителиального покрова шейки матки, отсутствие аномальных зон.

Результаты современных исследований свидетельствуют о терапевтической эффективности Гайномакса у пациенток с вульвовагинальным кандидозом. По данным метаанализа, терапия препаратом Гайномакс значительно повышает шансы излечения от вульвовагинального кандидоза. Установлены ассоциации между приемом препарата и статистически значимым снижением патологических вагинальных выделений и симптомов воспаления в ходе лечения².

Препарат Лактожиналь эффективен в целях профилактики рецидивов бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. Назначение Лактожиналя на втором этапе лечения бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза позволяет снизить риск рецидива заболевания до нуля. Препарат Лактожиналь может применяться при беременности и в период грудного вскармливания.

О.Е. Семиошина подчеркнула, что, согласно современным рекомендациям, у молодых и/или планирующих беременность пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени» (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) с признаками ВПЧ-инфекции, койлоцитозом, CIN I предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 месяцев в виде цитологического контроля один раз в шесть месяцев и ВПЧ-тестирования один раз в 12 месяцев.

Докладчик акцентировала внимание слушателей на проблеме влияния хронического патологического процесса на состояние органов женской репродуктивной системы. Хронический патологический процесс приводит прежде всего к эпигенетическим нарушениям, закреплению

хронизации патологии на генетическом уровне и, как следствие, нарушению физиологии органов. Как известно, соотношение метаболитов эстрогенов определяет степень пролиферации клеток. Эстрадиол в клетке метаболизируется в эстрон, а последний – в 16-альфа-гидроксиэстрон, ответственный за подавление апоптоза и активацию пролиферации клеток, и 2-гидроксиэстрон, который, наоборот, контролирует апоптоз, уменьшает пролиферацию. В ВПЧ-инфицированных клетках конверсия агрессивного 16-альфа-гидроксиэстрогена в десятки раз выше, чем в норме. Это неблагоприятно сказывается и на соседних неинфицированных клетках. Соответственно в практике ведения пациенток с хронической патологией, в частности ВПЧ-инфекцией, необходимо средство, снижающее пролиферацию, вызывающее активацию апоптоза, способствующее восстановлению нормального соотношения метаболитов эстрадиола. Дииндолилметан (ДИМ) способен блокировать множественные молекулярные механизмы, приводящие к патологической клеточной пролиферации и опухолевой трансформации в гормонзависимых тканях, в том числе в ВПЧ-инфицированных тканях цервикального эпителия. Препарат Цервикон-ДИМ в качестве действующего вещества содержит ДИМ, который, действуя локально, проникает внутрь вирус-инфицированных и уже трансформированных клеток. Через активацию молекулярно-генетических механизмов запускается процесс их физиологической гибели – апоптоз. Препарат Цервикон-ДИМ – единственный на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов с прямым показанием – лечение дисплазии шейки матки. На фоне применения препарата ускоряется элиминация ВПЧ-инфицированных клеток. Цервикон-ДИМ обладает противоопухолевой активностью в отношении ВПЧ-инфицированных клеток, значительно

повышает вероятность наступления регрессии дисплазии шейки матки. Установлено, что на фоне лечения в течение 12 месяцев препаратом Цервикон-ДИМ регрессия CIN I отмечается у 91,7% пациенток.

Перед использованием Цервикон-ДИМ следует убедиться в отсутствии у пациентки инфекций мочеполовой системы в фазе активного воспаления (за исключением ВПЧ) либо провести соответствующее лечение. Таким образом, препарат Цервикон-ДИМ служит эффективным инструментом управления риском неоплазии, персистенции и прогрессирования патологических процессов в шейке матки.

С целью профилактики прогрессирования при сохранении поражения, соответствующих CIN I, свыше 18–24 месяцев рекомендуется деструктивное или эксцизионное лечение. Деструкция проводится только у молодых пациенток (до 35 лет) с отсутствием аномалий в мазках из цервикального канала, с минимальными рисками поражения эндоцервикальных крипт, при соответствии результатов цитологического, кольпоскопического и патологоанатомического исследований. В остальных случаях и при сохранении CIN I даже в возрасте моложе 24 лет показана эксцизия. По мнению европейских экспертов, эксцизия наиболее предпочтительна в связи с лучшей гистологической оценкой материала. Кроме того, женщинам старше 40 лет с CIN I в биоптате эктоцервикса целесообразно проводить петлевую эксцизию зоны трансформации из-за риска синхронных тяжелых поражений, скрытых в канале, вследствие длительной персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска. При подозрении на High SIL (CIN II, CIN III) рекомендуется проводить хирургическое лечение – электроэксцизию шейки матки или конизацию в зависимости от типа зоны трансформации с последующим выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса.

² Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Баранов И.И. и др. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиоконазола в лечении вагинальных инфекций. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 214–222.



Школа практического врача – лаборатория женского здоровья
«Предраковые заболевания шейки матки, вульвы и влагалища:
от диагностики до современных методов лечения»

В настоящее время руководствуются принципами иссечения патологического участка на шейке матки. При CIN II, CIN III канал шейки матки обычно поражен на глубину 1–15 см от наружного зева. Если высота удаленного конуса шейки матки составляет от 1,5 см, вероятность отсутствия опухолевых клеток в краях резекции достигает 99%. Гистологическое заключение должно содержать информацию о размере образца и статусе его краев.

О.Е. Семиошина рассмотрела клинический случай ведения пациентки 18 лет, которая обратилась к специалисту по поводу контрацепции. У пациентки прошло шесть месяцев от начала половой жизни. Жалоб на момент приема не предъявляла. При бактериоскопии – лейкоциты 5–10 в поле зрения, флора смешанная. Цитология – умеренно выраженный воспалительный компонент, косвенные признаки папилломавирусной инфекции. Наличие подозрительных аномальных образований послужило поводом для проведения расширенной кольпоскопии. Обнаружен метаплазированный эпителий, определен третий тип зоны трансформации. Аномальная картина кольпоскопии первой степени.

При наличии смешанной микрофлоры и косвенных признаков ВПЧ пациентке необходимо назначить терапию, направленную на нормализацию вагинальной микрофлоры. Исследования по изучению микрофлоры влагалища и наличие ВПЧ-инфекции методом секвенирования нового поколения выявили у ВПЧ-позитивных женщин более выраженное разнообразие патогенной и условно-патогенной микрофлоры влагалища в отличие от ВПЧ-негативных женщин. С таким сообществом связана более высокая вероятность прогрессирования инфекции.

Более тяжелые поражения шейки матки чаще протекают на фоне дисбиоза влагалища.

По данным метаанализа, у женщин с бактериальным вагинозом в 1,5 раза повышается относительный риск ВПЧ-инфекции, а следовательно, и неоплазии шейки матки³. Согласно зарубежным рекомендациям, в первой линии терапии комбинированного вагиноза используют метронидазол и миконазол. Комбинированный препарат Нео-Пенотран, содержащий метронидазол и миконазол, оказывает противогрибковое, противопротозойное и антибактериальное действие. Таким образом, комбинация компонентов в препарате перекрывает спектр потенциальных возбудителей вагинальных инфекций. Применение комбинации метронидазола и миконазола позволяет купировать симптомы вагинита у 97% пациентов и снизить их выраженность у оставшихся 3%. Общий показатель клинического излечения для смешанных инфекций достигает 92%.

О.Е. Симеошина подчеркнула, что метронидазол характеризуется наилучшим профилем безопасности для лактобактерий среди всех представленных вагинальных форм действующих веществ. Лактобациллы и бифидобактерии имеют внутренний механизм сниженной чувствительности к метронидазолу. Нео-Пенотран Форте Л содержит миконазол с противогрибковым эффектом, метронидазол, оказывающий антибактериальное и антитрихомонадное действие, а также лидокаин, обеспечивающий местный анестезирующий эффект. Нео-Пенотран Форте Л быстро устраняет симптомы, уничтожает максимум возбудителей генитальных инфекций и предотвращает рецидивирование вагинальных инфекций. Важно, что в состав вагинальных суппозиториев входит

основа Витепсол, которая обеспечивает большую дисперсность и высвобождение увлажняющих веществ, интенсивное увлажнение слизистых оболочек и лучшую адгезию компонентов. Кроме того, физиологичная форма суппозиториев обеспечивает максимальную площадь соприкосновения и равномерное распределение действующих веществ по слизистой оболочке, комфортное введение.

Продолжив рассмотрение клинического случая, О.Е. Семиошина отметила необходимость назначения пациентке на первом этапе лечения препарата Нео-Пенотран, на втором – вагинальных капсул, содержащих лактобактерии. Лактобактерии (*L. casei rhamnosus*) в составе препарата Лактожиналь способны вырабатывать молочную кислоту в шесть раз сильнее, чем обычные лактобактерии⁴.

Штамм *L. casei rhamnosus* в составе препарата Лактожиналь демонстрирует резистентность в отношении ряда антибактериальных препаратов, а также феномен потенцирования действия антибиотиков. В связи с этим препарат Лактожиналь можно назначать не только на втором этапе терапии, но и одновременно с антибактериальным препаратом. Использование интравагинальной пробиотической терапии препаратом Лактожиналь улучшает исходы ВПЧ-инфекции⁵.

В заключение О.Е. Семиошина еще раз подчеркнула необходимость своевременного назначения препарата Цервикон-ДИМ для эффективной профилактики и лечения дисплазии шейки матки. Она подчеркнула, что одной из важных задач гинекологической практики является рациональный выбор методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний шейки матки в соответствии с современными клиническими рекомендациями. ❁

³ Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. BMC Infect. Dis. 2011; 11: 10.

⁴ Nivoliez A., Camares O., Paquet-Gachinat M., et al. Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35°. J. Biotechnol. 2012; 160 (3–4): 236–241.

⁵ Олейник В.В., Кремлева Е.А., Семенов А.В., Сгибнев А.В. Интравагинальная пробиотическая терапия как способ управления ВПЧ-инфекцией женских гениталий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (3): 37–41.