

Статья поступила в редакцию 26.12.2017 г.

Клинышкова Т.В., Буян М.С.

Омский Государственный Медицинский Университет,
БУЗОО Городская Поликлиника № 8,
г. Омск, Россия

ТЕЧЕНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНОГО ПРЕДРАКА В УСЛОВИЯХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Цель исследования – определение особенностей течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) при персистирующей папилломавирусной инфекции.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 63 пациентки с CIN, ассоциированной с ВПЧ. Оценка персистенции ВПЧ была основана на выявлении ВПЧ при ретестировании через 12 месяцев. В зависимости от результатов ретестирования выделено 2 группы: 1А группу (основная, n = 26), включающую пациенток с CIN после лечения и персистенцией ВПЧ 32,0 лет (26,25-39,00); 1Б группу (сравнения, n = 37) – пациентки с CIN без персистенции ВПЧ после лечения 31,0 лет (26,0-35,0).

Результаты. В начале исследования два и более типов ВПЧ ВР преобладали у пациенток 1А группы и выявлялись в 34,6 % случаев против в 16,2 % случаев среди больных 1Б группы (p < 0,05). В двух группах доминировал ВПЧ 16 типа (p > 0,05). Через 12 месяцев после лечения отмечалось 3,5-кратное преобладание пациенток с моноинфекцией ВПЧ над ко-инфекцией ВПЧ (p < 0,05). Среди пациенток с ВПЧ-ассоциированным предраком рецидив при CIN II-III и отсутствие регресса при CIN I отмечены у 6 пациенток, что составило 9,52 %, исключительно в 1А группе, тогда как в 1Б группе рецидивов не было (φ = 3,92; p < 0,01).

Заключение. Установлены особенности исходного инфекционного статуса у пациенток с CIN на фоне персистирующей ВПЧ-инфекции. Рецидивирование заболевания при CIN II-III и отсутствие регресса при CIN I отмечено при персистирующем течении ВПЧ-инфекции, что свидетельствует о риске рецидивирования цервикального предрака после лечения при отсутствии элиминации ВПЧ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВПЧ; генотипирование; вирусная нагрузка;
цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN); персистенция; рецидив.

Klinyshkova T.V., Buyan M.S.

Omsk State Medical University,
City Polyclinic N 8, Omsk, Russia

CERVICAL PRECANCER IN TERMS OF PERSISTENT HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

The aim of the research – to determine the features of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with persistent human papillomavirus infection.

Materials and methods. This prospective study included 63 patients with CIN associated with HPV. Assessment of persistence of HPV was based on detection of HPV when retesting 12 months. Depending on the results allocated to 2 groups: 1A group (main, n = 26), including patients with CIN after treatment and persistence of HPV 32.0 years (26.25-39.00); 1B group (comparison, n = 37) – patients with CIN without HPV persistence after treatment 31.0 years (26.0-35.0).

Results. In the beginning of the study two or more types of HPV HR was prevalent in patients of 1A group and were detected in 34.6 % of cases, against 16.2 % of cases among patients 1B group (p < 0.05). Two groups were dominated by HPV 16 (p > 0.05). After 12 months of treatment was 3.5-fold predominance of patients with mono-infection on HPV compared to co-infection of HPV (p < 0.05). Among patients with HPV-associated precancer recurrence with CIN II-III and absence of regression in CIN I were observed in 6 patients, made up 9.52 %, exclusively in 1A group, while in 1B group there was no recurrence (f = 3.92; p < 0.01).

Conclusion. The features of the original infection status in patients with CIN on the background of persistent HPV infection. The recurrence of the disease in CIN II-III and the lack of regression of CIN I is marked when persistent for HPV infection that indicate risk of recurrence of cervical precancer after treatment in the absence of elimination of HPV.

KEY WORDS: HPV; genotyping; viral load; cervical intraepithelial neoplasia (CIN); persistence; recurrence.

По данным ВОЗ, рак шейки матки находится на 4-м месте среди всех видов рака у женщин и является вторым по распространенности видом рака репродуктивной системы у женщин в мире [1]. Высокая распространенность предрака и ра-

ка шейки матки свидетельствует об актуальности данной проблемы как в мире, так и в России [2-4].

Совершенствование лечебно-диагностических подходов при цервикальной патологии на фоне инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ), этиологического фактора цервикального рака, является приоритетным вопросом современной гинекологии [5-8]. Результаты исследований последних лет показывают, что персистенция ВПЧ не только способствует возникновению предрака и рака шейки матки, но и рецидива цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и злокачественного поражения шей-

Корреспонденцию адресовать:

КЛИНЫШКОВА Татьяна Владимировна,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3812) 23-02-93; +7-913-617-44-25.
E-mail: klin_tatyana@mail.ru

ки матки после лечения [9-12]. Факт персистенции подтверждается данными повторного выявления ВПЧ в цервикальном эпителии через 12 месяцев и более [11].

Цель исследования – определение особенностей течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) при персистирующей папилломавирусной инфекции (ПВИ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены 63 пациентки с CIN, ассоциированной с ВПЧ. Оценка персистенции ВПЧ была основана на выявлении ВПЧ при ретестировании через 12 месяцев. В зависимости от результатов ретестирования пациентки были разделены на 2 группы: 1А группу (основную), включающую пациенток с CIN после лечения и персистенцией ВПЧ ($n = 26$); 1Б группу (сравнения) – пациентки с CIN без персистенции ВПЧ после лечения ($n = 37$). Средний возраст пациенток 1А группы составлял $33,69 \pm 1,92$ лет, медиана и интерквартильный размах – 32,0 года (26,25-39,00). Средний возраст пациенток 1Б группы составил $34,43 \pm 2,09$ года, медиана и интерквартильный размах – 31,0 год (26,0-35,0).

Критерии включения в исследование: гистологическая верифицированная CIN, позитивный цервикальный тест на ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР), тестирование на вирусную нагрузку, контроль взятия материала более 10^4 копий в образце, информированное согласие пациентки. Критерии исключения: латентная и субклиническая форма ПВИ, беременность и лактация, отказ от участия в исследовании. Критерии включения в 1А группу (основную): CIN в сочетании с персистирующей ПВИ (положительный ВПЧ-тест при ретестировании на ДНК ВПЧ 14 типов через 12 месяцев). Критерии включения во 2-ю группу (сравнения) – CIN без персистенции ВПЧ (отрицательный ВПЧ-тест при ретестировании на ДНК ВПЧ 14 типов через 12 месяцев).

Комплексная диагностика включала жидкостную цитологию с заключением по системе Bethesda (2001); кольпоскопическое исследование; гистологическое исследование цервикальных образцов при выявлении аномальных кольпоскопических картин, расширенный скрининг для дифференцированного выявления ДНК ВПЧ 14 типов (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й типы) методом ПЦР в режиме реального времени (тест-система РеалБест ДНК ВПЧ ВКР-генотип) с детекцией вирусной нагрузки; вы-

явление ДНК микоплазм, ДНК хламидий.

В двух группах пациентки с CIN II и CIN III подвергались комбинированному лечению: медикаментозная терапия инозин пранобексом (изопринозин) из расчета 50 мг/кг тела в течение 10 дней по 3 курса с перерывом 14 дней и хирургическое лечение (эксцизия или конизация) [8]. При CIN I тактика комбинированной терапии применялась в зависимости от возраста (старше 35 лет), невозможности регулярного наблюдения, кольпоскопической картины (неудовлетворительная, зона трансформации 3, большая площадь поражения и смешанные аномальные картины), в остальных случаях – медикаментозная терапия.

Статистический анализ данных проводился с применением пакета STATISTICA-6, возможностей MS Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро-Уилки, 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 χ^2 при соответствующем числе степеней свободы. Для оценки различий в долях двух выборок использован метод вычисления значимости различий долей (метод углового преобразования Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе ВПЧ-типирования больных исследуемых групп доминировал ВПЧ 16 типа как в 1А группе, так и в 1Б группе – 39,5 % и 39,1 %, соответственно (табл. 1). Другим наиболее часто встречающимся типом был ВПЧ 31 – 15,8 % и 15,2 %, соответственно. При сравнительном анализе частоты встречаемости типов ВПЧ в двух группах статистически значимых различий не установлено.

При анализе количества типов ВПЧ у инфицированных больных с CIN до лечения установлено, что доминировали пациентки с одним типом ВПЧ, как в 1А, так и во 1Б группе и составляли 65,4 % и 83,8 %, соответственно (табл. 2). Один тип ВПЧ определялся у пациенток в 1Б группе в 1,3 раза чаще, чем в 1А группе. Два и более типов ВПЧ преобладали у пациенток 1А группы и выявлялись в 34,6 % случаев

Сведения об авторах:

КЛИНЫШКОВА Татьяна Владимировна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии ПДО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: klin_tatyana@mail.ru

БУЯН Мария Сергеевна, врач акушер-гинеколог, зав. женской консультацией, БУЗОО «ГП № 8», г. Омск, Россия. E-mail: mam_agata@mail.ru

Information about authors:

KLINYSHKOVA Tatyana Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: klin_tatyana@mail.ru

BUYAN Mariya Sergeevna, obstetrician-gynecologist, head of women's consultation, City Polyclinic N 8, Omsk, Russia. E-mail: mam_agata@mail.ru

против в 16,2 % случаев среди больных 1Б группы ($p < 0,05$).

В настоящее время вирусная нагрузка рассматривается как маркер персистенции заболевания. Многие авторы считают, что пациентки с низкой вирусной нагрузкой менее склонны к длительному течению инфекции. Исходно при количественном определении ВПЧ выявлено, что у пациенток 1А группы чаще определялась вирусная нагрузка выше порога клинической значимости (52,6 %) в сравнении с 1Б группой (38,1 %) ($p < 0,05$).

При анализе результатов обследования на ИППП и условно-патогенную микрофлору пациенток 1А и 1Б групп отмечалось наличие абсолютного патогена *Chlamydia trachomatis* только у пациенток 1А группы ($p < 0,01$). По данным Н.Ж. Vriend [13], инфицирование *Chlamydia trachomatis* повышает риск заражения ВПЧ высокого риска и может усилить персистенцию некоторых типов ВПЧ.

Динамика изменений данных генотипирования оценивалась через 12 месяцев после лечения. При сравнении изменения количества моно- и сочетанного инфицирования отмечалось преобладание одного типа ВПЧ в 1,8 раза над сочетанной формой ВПЧ-инфекции, тогда как через год пациенток с одним типом ВПЧ стало больше в 3,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 3). До начала исследования пациенток с двумя типами ВПЧ было 6 (23 %), с тремя типами – 3 (11,5 %), через 12 месяцев два типа ВПЧ обнаруживались в 5 случаях (19 %) и у одной пациентки (3,8 %) определялось три типа ВПЧ. Вирусная нагрузка ниже порога клинической значимости до лечения определялась в 9 случаях (23,7 %), после лечения – в 5 случаях (16 %).

На следующем этапе исследования проводилась оценка рецидивирования CIN после лечения. В целом, среди пациенток с ВПЧ-ассоциированной CIN рецидив отмечен у 6 пациенток, что составило 9,52 %, исключительно в 1А группе (23 %), тогда как во 1Б группе рецидивов не было ($\phi = 3,92$; $p < 0,01$). Период наблюдения пациенток с CIN I составил 12 месяцев, пациенток с CIN II-III – от 24 до 36 месяцев после лечения. При рецидивировании CIN все пациентки были старше 26 лет, отмечалось преобладание пациенток с множественной ВПЧ-инфекцией и вирусной нагрузкой выше порога клинической значимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены следующие особенности исходного инфекционного статуса пациенток с CIN и последующим развитием персистирующей ВПЧ-инфекции: двукратное преобладание случаев с двумя и более типами ВПЧ ВР, клинически значимой величиной вирусной нагрузки ВПЧ, сопутствующей генитальной инфекцией в сравнении с пациентками без персистенции ВПЧ.

Среди пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, рецидивирование заболевания при CIN II-III и отсутствие регресса CIN I отмечено в 9,5 % слу-

Таблица 1
Результаты исходного ВПЧ-типирования пациенток с CIN до лечения

Table 1
Results of the baseline HPV typing of patients with CIN before treatment

Типы ВПЧ	Группа 1А (n = 26, случаев 38)		Группа 1Б (n = 37, случаев 46)		Статистическая значимость различий	
	абс.	%	абс.	%	p	ϕ
6 тип	0	0	1	2,2	> 0,05	1,350
11 тип	0	0	0	0	> 0,05	0
16 тип	15	39,5	18	39,1	> 0,05	0,032
18 тип	1	2,6	0	0	> 0,05	1,487
31 тип	6	15,8	7	15,2	> 0,05	0,072
33 тип	3	7,9	4	8,7	> 0,05	1,133
35 тип	2	5,3	2	4,3	> 0,05	0,195
39 тип	2	5,3	2	4,3	> 0,05	0,195
45 тип	0	0	0	0	> 0,05	0
51 тип	2	5,3	2	5,3	> 0,05	0,195
52 тип	0	0	1	2,2	> 0,05	1,350
56 тип	3	7,9	2	4,3	> 0,05	0,682
58 тип	2	5,3	6	13,0	> 0,05	1,259
59 тип	2	5,3	1	2,2	> 0,05	0,762

Таблица 2
Количественная характеристика типов ВПЧ ВР у пациенток с CIN до лечения

Table 2
Quantitative characterization of HPV HR in patients with CIN before treatment

Количество типов ВПЧ	Группа 1А (n = 26)	Группа 1Б (n = 37)	Статистическая значимость различий	
	абс.	абс.	p	ϕ
1	17	31	< 0,05	1,677
≥ 2	9	6	< 0,05	1,677

Таблица 3
Количественная характеристика типов ВПЧ ВР у пациенток с CIN при персистенции ВПЧ

Table 3
Quantitative characteristics of HPV HR in patients with CIN with HPV persistence

Количество типов ВПЧ	Группа 1А до лечения (n = 26, случаев 38)	Группа 1А ч/з 12 мес. (n = 26, случаев 31)	Статистическая значимость различий	
	абс.	абс.	p	ϕ
1	17	20	< 0,05	1,653
≥ 2	9	6	> 0,05	0,436

чаев и наблюдалось при персистирующем течении ВПЧ-инфекции, в отличие от группы больных без персистенции ВПЧ.

Полученные данные свидетельствуют о риске рецидивирования цервикального предрака после лечения при отсутствии элиминации ВПЧ и обосновывают необходимость диагностики персистирующей формы ВПЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. The international Agency for research on cancer. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
2. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, Gretsova OP, Aleksandrova LM. Malignant neoplasms of female genital organs in Russia: situation and problems. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2014; 1(2): 44-47. (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., Грецова О.П., Александрова Л.М. Злокачественные новообразования женских половых органов в России: ситуация и проблемы // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. Т. 1, № 2. С. 44-47.)
3. Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Samosudova BI. Epidemiological aspects of cervical precancer in the female population of Omsk (according to the data of a randomized study). *Russian Bulletin of Obstetrician-gynecologist*. 2013; 13(4): 13-17. (Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Самосудова И.Б. Эпидемиологические аспекты цервикального предрака у женского населения г. Омска (по материалам выборочного исследования) // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. Т.13, № 4. С. 13-17.)
4. Prilepskaya VN., Nazarova NM. Sulamanidze LA., Burmenskaya OV., Trofimov DYU, Pavlovich SV. Anogenital diseases associated with HPV infection. *Gynecology*. 2015; 17(1): 4-7. (Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Суламанидзе Л.А., Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю., Павлович С.В. Заболевания аногенитальной области, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией // Гинекология. 2015. Т. 17, № 1. С. 4-7.)
5. Klinyshkova TV, Samosudova IB. Correlation of colposcopic indices with P16INK4 KI-67, and E7 expression in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 3: 80-84. (Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б. Взаимосвязь кольпоскопических индексов с экспрессией P16INK4, M-67, E7 у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией // Акушерство и гинекология. 2013. № 3. С. 80-84.)
6. Mariani L, Sandri MT, Preti M, Origoni M et al. HPV-Testing in Follow-up of Patients Treated for CIN2+ Lesions. *J Cancer*. 2016 Jan 1; 7(1): 107-114.
7. Pirtea L, Grigoraе D, Matusz P et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surg*. 2016 Oct 6; 16(1): 70.
8. Klinyshkova TV, Samosudova BI, Turchaninov DV. Results of treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasms of high severity associated with human papillomavirus. *Gynecology*. 2012; 14(4): 23-26. (Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б., Турчанинов Д.В. Результаты лечения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени тяжести, ассоциированными с вирусом папилломы человека // Гинекология. 2012. Т. 14, № 4. С. 23-26.)
9. De Vivar AD, Dawlett M, Wang JP et al. Clinical performance of hybrid capture 2 human papillomavirus testing for recurrent high-grade cervical/vaginal intraepithelial neoplasm in patients with an ASC-US Papanicolaou test result during long-term posttherapy follow-up monitoring. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 Feb; 139(2): 219-224.
10. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer*. 2016 May 15; 138(10): 2428-2438.
11. Chang Y, Duan Y. Analysis of factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014 Dec; 94(47): 3751-3754.
12. Rodriguez-Manfredi A, Alonso I, del Pino M et al. Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. *Gynecol Oncol*. 2013 Feb; 128(2): 271-276.
13. Vriend HJ, Bogaards JA, van Bergen JE et al. Incidence and persistence of carcinogenic genital humanpapillomavirus infections in young women with or without Chlamydia trachomatis co-infection. *Cancer Med*. 2015 Oct; 4(10): 1589-1598.

