

КОЛЬПОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ОНКОТРОПНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ (HPV) ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

С целью оценки кольпоскопических проявлений цервикальной онкотропной папилломавирусной инфекции при различных патологических процессах шейки матки было обследовано 693 пациентки, из них 298 — с фоновой патологией, 57 — с цервикальными дисплазиями слизистой 1–3 степеней, 50 — больных раком шейки матки, 288 — клинически здоровых женщин. Всем пациенткам проводилось бимануальное обследование, взятие цервикальных мазков для цитологического анализа, кольпоскопия шейки матки, ПЦР-диагностика HPV16/18-инфекции. Установлено большее разнообразие кольпоскопических проявлений HPV-инфекции: зоны атипичных сосудов, участки лейкоплакии, поля атипичного эпителия, йоднегативные участки. У вирус-положительных больных преобладают признаки злокачественности эпителия шейки матки, что связано с воздействием онкогенных типов папилломавирусной инфекции. У этих больных в 1,2 раза чаще наблюдаются поля атипичного эпителия, в 2,5 раза чаще — атипичные сосуды, в 10,5 раз чаще — йоднегативные зоны.

Рак шейки матки (РШМ) находится на втором месте среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов и четвертом в структуре онкологической заболеваемости женского населения, составляя около 12% злокачественных опухолей у женщин и 60–80% всех форм рака гениталий [1, 3]. Аналитический обзор публикаций по проблеме этиопатогенеза рака шейки матки свидетельствует о важной роли в данном процессе экзогенных факторов, в частности, генитальной папилломавирусной инфекции (HPV) [4, 5].

Для раннего выявления РШМ существенное значение имеет не только непосредственная диагностика HPV-инфекции, но и регистрация тех изменений, которые происходят в нормальных клетках слизистой шейки матки под влиянием онкогенных типов HPV. Патологические процессы, связанные с HPV-инфекцией и локализующиеся в генитальном тракте, имеют ряд кольпоскопических признаков. В связи с большим разнообразием проявлений папилломавирусной инфекции, их сочетанием с различными изменениями слизистой шейки матки возникает сложность однозначной трактовки поражений шейки матки.

Целью нашего исследования было выявление кольпоскопических особенностей эпителия шейки матки при фоновых, предопухолевых и опухолевых вирус-положительных процессах.

Материал и методы исследования

Было обследовано 693 женщины в возрасте 16–78 лет на наличие HPV 16/18-инфекции, об-

ратившихся на консультативный прием в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Все обследованные были разделены на 3 группы, каждая из которых подразделялась на две: вирус-положительных и вирус-негативных. Первую группу составили 298 больных с фоновыми заболеваниями шейки матки, включающие эрозии (в 12,9% случаев — рецидивирующие), лейкоплакии, эндометриальные кисты шейки матки, полипы цервикального канала, эритроплакии. Доля вирус-инфицированных в первой группе была 14%. Вторую группу составили 57 больных с предопухолевыми изменениями шейки матки. Из них 31,6% имели диспластические изменения шейки матки 1–2 степени, а 68,4% — тяжелую дисплазию. Частота встречаемости онкотропных вирусов папилломы среди обследованных этой группы составила 14%. Третью группу составили 50 больных раком шейки матки 1–4 стадий. Удельный вес вирус-положительных больных раком шейки матки — 20,5%. В контрольную группу включены 288 женщин, не имеющих клинических, цитологических, кольпоскопических изменений эпителия шейки матки. Среди них выделено 39 вирусоносителей 16/18 типов вируса папилломы.

Всем пациенткам проводилось бимануальное обследование, взятие мазков с поверхности экто- и эндоцервикса для цитологического анализа, кольпоскопия шейки матки, а также забор поверхностного эпителия с шейки матки для проведения ПЦР-диагностики HPV 16/18 типов. Для описания кольпоскопических характеристик использовались международные кольпоскопические термины, принятые

Кольпоскопическая характеристика папиллом у больных с фоновой патологией

Сосочковые локальные	Сосочковые многоочаговые	Кондиломатозный кольпит	Плоские	Остроконечные	Призматические	Другие изменения
13,5%	2,7%	7,1%	13,5%	2,7%	5,4%	55,1%

в 1990 г. на VII Всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии (Рим, 1990), а также модифицированная эндоскопически-морфологическая классификация патологических процессов шейки матки и цервикального канала, предложенная Ганиной К. П. с соавт., 1985 г. ПЦР-диагностика осуществлялась путем выделения ДНК из соскоба эпителиальных клеток с последующей амплификацией.

Статистическая обработка полученных данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакета стандартных программ приложения Excel 7.0. Достоверность различий между выборками оценивали при помощи критерия Стьюдента-Фишера. Различия считали достоверными при уровне надежности не менее 95% ($p < 0,05$). При не связанных попарно выборках использовался непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Среди пациенток с фоновой патологией шейки матки кольпоскопическая картина в основном характеризовалась эктопией (47%) и зоной трансформации (44,6%). Кольпоскопическая картина папилломавирусной инфекции у этих больных была полиморфна и сами папилломатозные образования отличались гораздо большим разнообразием, чем папилломы в других группах исследуемых. Типичные папилломы, выявляемые либо кольпоскопически, либо визуально были обнаружены у 44,9% больных. Остальные больные кольпоскопических признаков папилломавирусной инфекции не имели. Характер папиллом, наблюдаемых в этой группе, представлен в таблице.

Папилломы из плоского эпителия (сосочковые локальные и очаговые, ворсинчатые или кондиломатозный кольпит, плоские) имели различный вид: розовый или чаще блестящий белый цвет, шероховатую или плоскую поверхность. Розовый цвет встречался

преимущественно у сосочковых папиллом и был обусловлен развитой капиллярной сетью папилл. Сосудистая сеть в микропапиллярном эпителии была распределена равномерно, что являлось отличительным признаком от опухолевого поражения, где наблюдается атипичное и хаотичное расположение капиллярных сосудов. Рисунок в каждом из сосочков наблюдался идентичный. В большинстве случаев папилломы носили очаговый характер.

Плоские и остроконечные папилломы имели вид плоских или возвышающихся над поверхностью очагов поражения, имели пальцеобразные выпячивания, нечеткие границы и блестящий белый цвет, обусловленный ороговением клеток плоского эпителия. На пробу с уксусной кислотой папилломатозные участки принимали более бледную окраску, границы папиллом становились более четкими, сосуды адекватно сокращались. Подобный ацетобелый эпителий отмечался у трех пациенток. Йоднегативные поверхности выявлены в 24,3% среди вирус-позитивных больных с фоновыми процессами шейки матки.

У двух человек были обнаружены кондиломы шейки матки из призматического эпителия. Папиллы были четко выраженными, в виде «гроздьев винограда», обладали хорошей васкуляризацией, сосуды локализовались в апикальной части папилл. У одной пациентки данные папилломы сочетались с кондиломатозом влагалища, что составило 6,3% случаев среди проявлений папилломавирусной ин-

фекции. Среди обследованных пациенток у трех папилломы были в виде белых точек — верхушек папилл на неизменном плоском эпителии.

Выявлено, что папилломы шейки матки в 50% случаев сочетались с такими кольпоскопическими картинами, как эктопия и зона доброкачественной трансформации, в 18,7% — с наличием ацетобелого эпителия и в 56,3% — с йоднегативными зонами. В 4,7% «немые зоны» были обусловлены наличием лейкоплакии шейки матки. Остальные кольпоскопические картины у вирус-позитивных больных были представлены воспалительным процессом (11,9%) и имеющейся на этом фоне атипией сосудов у одной женщины, телеангиэктазиями (10,8%).

В группе больных с предопухолевыми процессами шейки матки наблюдается усугубление тяжести кольпоскопических изменений эпителия. При сравнении кольпоскопических картин вирус-негативных и вирус-позитивных пациенток среди последних выявлены более тяжелые изменения, чем среди вирус-негативных. Выявлено, что йоднегативные зоны отмечались в 1,6 раз чаще у вирус-инфицированных женщин, чем у вирус-неинфицированных, у этих же больных в 7 раз чаще наблюдалась пролиферирующая лейкоплакия, в 2 раза — участки атипических сосудов.

Папилломатозные образования у инфицированных пациенток были представлены плоскими (42,8%) и остроконечными (14,3%) кондиломами. Выявлено, что папилломы

изолированно не встречались, наблюдалось сочетание последних с полями атипичного эпителия, атипичными сосудами, йоднегативными зонами, пролиферирующей лейкоплакией. Папилломы по своему виду не отличались от описанных в группе больных с фоновой патологией шейки матки, обладали плоской поверхностью и имели неправильную форму в виде «лепестков», нечеткие контуры и неравномерно поглощали раствор Люголя. Поля атипичного эпителия были представлены как мозаикой, так и пунктацией, однако первая наблюдалась чаще — в 77,7%. Сочетание кольпоскопически определяемых папиллом с цервикальной неоплазией наблюдалось в 57,1%.

Необходимо отметить, что кольпоскопические картины и у вирус-негативных пациенток дисплазиями были достаточно разнообразными и имели признаки атипичного эпителия. Наблюдались самые разнообразные сочетания: наиболее часто поля атипичного эпителия обнаруживались с атипичной зоной превращения и йоднегативными участками (10%); у одной больной наряду с описанными изменениями выявлялся и ацетобелый эпителий, в 6% случаев зона трансформации атипичного эпителия сочеталась с йоднегативными участками и ацетобелым эпителием, в остальных случаях отмечались весьма разнообразные сочетания атипичного эпителия.

Среди кольпоскопических характеристик вирус-негативных пациенток встречались и доброкачественные изменения, чего не отмечалось у вирус-позитивных больных цервикальными неоплазиями. В 6% выявлялась эктопия, в 14% — доброкачественная зона трансформации с наличием ретенционных кист и расширенными сосудами. Воспалительные изменения имелись у 16% пациенток. Как правило, такие доброкачественные изменения наблюдались одновременно с полями атипичного эпителия и атипичной зоной

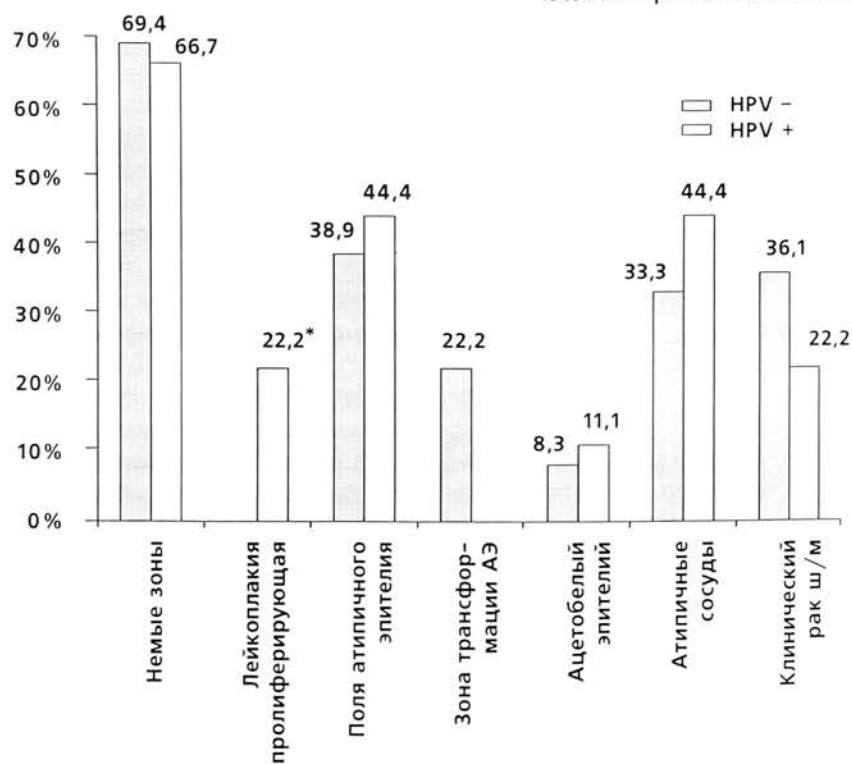
трансформации. У двух больных определялись участки простой лейкоплакии в виде участков с четкими контурами, неправильной формы, расположенные в I и III кольпоскопических зонах, у одной больной визуализировался одиночный железистый полип шейки матки, имеющий розовый цвет, овальную форму и гладкую поверхность.

Наиболее выраженные кольпоскопические признаки злокачественности эпителия шейки матки наблюдались в группе больных раком шейки матки. В данной группе встречались разнообразные кольпоскопические картины, представленные атипичным эпителием, атипичной зоной превращения, зоной атипичных сосудов, ацетобелым эпителием. Наблюдались сложные сочетанные кольпоскопические картины. Клинически выраженный рак, не требующий дополнительного кольпоскопического исследования, был выявлен у двух больных с вирус-позитивным раком шейки матки и у 15 больных с вирус-негативным раком

шейки матки. Визуально рак шейки матки в виде экзофитной опухоли с некротическими массами и кровоточащими крупными, хрупкими сосудами был выявлен у 7 больных, у 10 больных — в виде кратерообразной язвы с подрытыми краями. Поверхность очагов имела неровную, бугристую поверхность.

Характеристика кольпоскопических изменений в группах вирус-негативных и вирус-позитивных больных раком шейки матки представлена на рисунке. Из представленных на рисунке данных видно, что у вирус-позитивных больных чаще наблюдались лейкоплакические участки, в 1,4 раза — поля атипичного эпителия, в 1,3 раза — ацетобелый эпителий, в 1,3 раза — атипичные сосуды. Клинически выраженный рак почти в 7,5 раз чаще выявлялся у вирус-негативных пациенток. Типичные плоские папилломы были выявлены лишь у одной вирус-позитивной больной, у остальных больных этой группы

Рисунок. Кольпоскопические проявления у HPV-позитивных и HPV-негативных больных раком шейки матки



* Достоверность различий у вирус-позитивных по сравнению с вирус-негативными больными раком шейки матки ($p < 0,05$)

признаки папилломавирусной инфекции были неспецифическими и представлены выше описанными изменениями. У этой же пациентки плоская папиллома сочеталась с такими признаками атипичного эпителия, как атипичные сосуды, которые характеризовались обрывистостью, имели форму «штопора» и не реагировали на пробу с уксусом и с пролиферирующей лейкоплакией. Патологические участки были йоднегативными.

Среди вирусоносителей и контрольной группы визуальных изменений шейки матки обнаружено не было, однако при кольпоскопии выявлялись воспалительные изменения: в 15,4% и в 11,2%, телеангиэктазии 2,6% и 2,4% соответственно. Воспалительные изменения у этих женщин исчезли после курса противовоспалительной терапии и не отмечались при повторной кольпоскопии. При цитологическом исследовании изменений у этих пациенток выявлено не было.

Сравнительный анализ кольпоскопических картин вирус-позитивных и вирус-негативных больных выявил большое разнообразие кольпоскопических характеристик в обеих группах. В основном наблюдались сочетанные поражения шейки матки. Установлено, что

у вирус-позитивных больных преобладают признаки злокачественности эпителия шейки матки, что связано с воздействием онкогенных типов папилломавирусной инфекции. У этих больных в 1,2 раза чаще наблюдаются поля атипичного эпителия, в 2,5 раза чаще — атипичные сосуды, в 10,5 раз чаще — йоднегативные зоны. Кольпоскопические признаки папилломавирусной инфекции были представлены типичными папилломами различного вида, причем если среди пациенток с фоновой патологией отмечались все разновидности папиллом, то у больных с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки преобладали плоские кондиломы, представляющие наибольшие трудности для диагностики.

Таким образом, кольпоскопическая папилломавирусная инфекция имеет широкий спектр проявлений, причем по мере усугубления тяжести морфологических изменений эпителия шейки матки, нарастают кольпоскопические признаки его злокачественности, затрудняющие диагностику цервикальной HPV-инфекции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что для своевременного выявления предопухолевой патологии и ранних стадий рака шейки матки пациентки, инфицированные онкогенны-

ми вирусами папилломы, должны обязательно пройти кольпоскопическое обследование.

Литература

1. Вишневская Е. Е., Бохман Я. В. Ошибки в онкогинекологической практике. — Минск, 1994.
2. Иванова И. М., Ганина К. П., Исакова Л. М. Кольпоскопические признаки патологических процессов шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 2. — С. 38–42.
3. Козаченко В. П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки / Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. Прилепской В. Н. — М.: МЕДпресс. — 2000. — С. 139–152.
4. Paz-Combes G, Zaitzman M, Cirac A, Alvarado PA. Treatment (Rx) of recurrent human papilloma virus (HPV) infection of the uterine cervix (UC) with recombinant interferon alpha 2b (INF) and as immune prevention of cervical carcinoma (CC) (Meeting abstract). — Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. — 1997. — 16: A1340
5. Zur Hausen H. Papillomaviruses as carcinomaviruses // In: Klein G, ed. Advances in viral oncology. — 1989. — Vol. 8. — New York: Raven Press. — P. 1–26.