

ВПЧ и ассоциированные с ним заболевания шейки матки у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции: лечебно-диагностическая тактика при аномальных результатах цитологии

Н.М. НАЗАРОВА, К.И. ГУСАКОВ, Е.Г. СЫЧЕВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Информация об авторах:

Назарова Нисо Мирзоевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-69-34; e-mail: grab2@yandex.ru

Гусakov Кирилл Ильич – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-14-03, e-mail: cgr.mastress@gmail.com

Сычева Елена Геннадьевна – врач Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-69-34; e-mail: el.bona@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Если у пользователей гормональных методов контрацепции, в том числе контрацептивного влагалищного кольца, диагностированы аномальные результаты цитологии, следует придерживаться диагностических мероприятий, направленных на выявление и лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Влагалищное кольцо НоваРинг является эффективным, надежным и безопасным средством гормональной контрацепции, в том числе для женщин, ранее перенесших хирургическое лечение по поводу HSIL.

Ключевые слова: влагалищное кольцо, НоваРинг, ASCUS, LSIL, цитология, ВПЧ-тест

Для цитирования: Назарова Н.М., Гусakov К.И., Сычева Е.Г. ВПЧ и ассоциированные с ним заболевания шейки матки у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции: лечебно-диагностическая тактика при аномальных результатах цитологии. *Медицинский совет.* 2019; 7: 34-38. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-34-38>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

HPV and HPV-associated cervical diseases in women, who use hormonal methods of contraception: diagnostic and treatment management of abnormal cytology test results

Niso M. NAZAROVA, Kirill I. GUSAKOV, Elena G. SYCHEVA

Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, 4 Oparina str.

Author credentials:

Nazarova Niso Mirzoevna, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-69-34; e-mail: grab2@yandex.ru

Gusakov Kirill Ilyich, a postgraduate student, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-14-03, e-mail: cgr.mastress@gmail.com

Sycheva Elena Gennadievna, a physician, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-69-34; e-mail: el.bona@mail.ru

ABSTRACT

If abnormal cytology test results are identified in the users of hormonal methods of contraception, including a vaginal ring, they should adhere to diagnostic algorithms aimed at identifying and treating HPV-associated cervical diseases. NovaRing vaginal ring is an effective, reliable and safe method of hormonal contraception, including for women who have previously undergone surgical treatment of HSIL.

Keywords: vaginal ring, NovaRing, ASCUS, LSIL, cytology, HPV test

For citing: Nazarova N.M., Gusakov K.I., Sycheva E.G. HPV and HPV-associated cervical diseases in women, who use hormonal methods of contraception: diagnostic and treatment management of abnormal cytology test results. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 7: 34-38. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-34-38>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В настоящее время наиболее эффективным методом предупреждения нежелательной беременности является гормональная контрацепция (ГК), основанная на использовании синтетических аналогов женских половых гормонов.

Среди женщин репродуктивного возраста комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются наиболее востребованными препаратами. Несмотря на появление целого ряда новых низкодозированных и микродозированных КОК с новыми высокоселективными прогестагенами, что позволило значительно снизить риск побочных реакций и осложнений, существует ряд недостатков, присущих всем КОК: необходимость ежедневного приема, что требует высокой мотивации поведения, колебание уровня гормонов на протяжении суток, метаболизм в желудочно-кишечном тракте, эффект первичного прохождения через печень и др.

Анатомо-физиологические особенности влагалища женщины обеспечивают благоприятные условия для введения различных лекарственных препаратов. Обильное кровоснабжение, иннервация и большая площадь эпителиальной поверхности влагалища делают данный путь весьма перспективным и для препаратов гормональной контрацепции.

К преимуществам влагалищного пути введения стероидных гормонов относятся: возможность использования устройств, высвобождающих стероиды на протяжении длительного периода времени с прогнозируемой скоростью; обеспечение стабильной концентрации гормонов в крови на протяжении всего периода контрацепции; отсутствие эффекта первичного прохождения через печень и всасывания компонентов препарата в ЖКТ; минимальное системное влияние и удобство применения препарата.

Несмотря на то что контрацептивное влагалищное кольцо обладает высокой контрацептивной эффективностью и приемлемостью, необходимо рассмотреть вопрос о наличии возможных «локальных» нежелательных явлений, связанных с месторасположением влагалищного кольца.

Следует отметить, что противопоказания для применения контрацептивного влагалищного кольца аналогичны КОК. Специфическими состояниями, которые затрудняют использование кольца, являются выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры. Аномальные результаты цитологиче-

ского мазка являются также противопоказанием для введения кольца и требуют более детального обследования состояния шейки матки (ВПЧ-тест, кольпоскопия, биопсия).

Многочисленные исследования свидетельствуют о значительной распространенности ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) среди женщин моложе 30 лет [1]. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии низкой, умеренной и тяжелой степеней (CINI/II/III) предшествуют раку шейки матки (РШМ). РШМ является одной из наиболее часто встречаемых болезней в мире. По данным ВОЗ, распространенность злокачественных новообразований репродуктивных органов у россиянок в возрасте от 15 до 44 лет РШМ занимает второе место [2]. Ежегодно в России регистрируется 15342 случая РШМ, из них 7371 заканчивается смертельным исходом. В настоящее время выделен и описан 201 тип ВПЧ. По данным метаанализа, определенные типы ВПЧ, относящиеся к α -филогенетической группе, являются причиной возникновения канцерогенеза. Данную группу подразделяют на две подгруппы: ВПЧ низкоонкогенные, вызывают доброкачественные изменения (остроконечные кондиломы) и ВПЧ высокоонкогенные, которые являются главным этиологическим фактором развития предрака и рака шейки матки. В соответствии с Международными эпидемиологическими исследованиями выделяют 18 высокоонкогенных типов ВПЧ, а именно: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82, связанных с развитием рака шейки матки. Низкоонкогенными типами являются ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 и 81 [3, 4].

В 2012 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) выделило следующие категории ВПЧ: высокого канцерогенного риска – группа 1, вероятно канцерогенного риска – группа 2A, возможно канцерогенного риска – 2B (табл. 1).

● **Таблица 1.** Риски канцерогенеза в зависимости от типовой принадлежности ВПЧ согласно классификации IARC, 2012 г.

● **Table 1.** Risks of carcinogenesis depending on the HPV type according to the IARC list, 2012

Группа канцерогенного риска	Типы ВПЧ
1	ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
2A	ВПЧ 68
2B	ВПЧ 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85 97

По данным международных исследований, РШМ был диагностирован в 96% случаев при наличии хотя бы одного из 13 типов ВПЧ (группы 1 и 2А) [5, 6].

Как известно, структура диагностических мероприятий, направленных на выявление ВПЧ-ассоциированных заболеваний, включает в себя цитологическое исследование мазков с шейки матки, ВПЧ-тестирование, расширенную кольпоскопию, биопсию (по показаниям) и гистологическое исследование биопсийного материала. Первоочередным из вышеперечисленных методов, согласно нормативной документации Российской Федерации, в настоящее время является цитологическое исследование (Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. № 15-4/10/2-7676 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака»).

В настоящее время продолжают оставаться актуальными вопросы периодичности наблюдения пациенток с выявленными ВПЧ высокоонкогенных типов при нормальных результатах цитологического мазка (NILM), а также тактика ведения женщин с аномальными результатами цитологического мазка (ASCUS, LSIL, HSIL), у женщин применяющих гормональные контрацептивы, в том числе контрацептивное влагалищное кольцо.

Многочисленные исследования свидетельствуют о значительной распространенности ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) среди женщин 30 лет [7–9].

Тактика ведения ВПЧ-позитивных женщин с цитологическим заключением NILM (отсутствие интраэпителиального поражения или злокачественности), использующих влагалищное кольцо, предусматривает повторное обследование с помощью двойного теста (цитология и ВПЧ-тест) через 12 месяцев. Если повторный двойной тест отрицательный, пациентка возвращается на рутинный скрининг, если положительный – рекомендовано выполнить кольпоскопию [7].

Когортные исследования показали, что в большинстве случаев транзитная инфекция элиминируется самостоятельно в течение 12 месяцев, что позволяет проводить пациентке рутинный скрининг. Если по цитологии обнаруживается ASCUS или ВПЧ остается положительным, пациентке рекомендуется проведение расширенной кольпоскопии.

Тактика ведения пациенток с цитологическим заключением ASCUS (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) является самым распространенным результатом среди аномальной цитологии, но обладает самым низким риском развития CIN III. По результатам ВПЧ-генотипирования у 1/3 таких пациенток с ASCUS ВПЧ ВР не выявлен [8, 9]. Проведен анализ частоты встречаемости цитологического заключения ASCUS среди женщин различных возрастных групп. Выявлено, что цитологическое заключение ASCUS достоверно выше в группе ВПЧ-позитивных женщин младше 30 лет. У женщин с отрицательным ВПЧ-тестом такой закономерности не выявлено [10]. Однако проведена взаимосвязь между частотой цитологического заключения ASCUS и наличием

воспалительного процесса или изменением гормонального статуса пациенток. Реактивные и дистрофические процессы вызывают трудности в оценке и интерпретации цитологического заключения. По данным Katki H. A. и соавт., у ВПЧ-негативных пациенток в возрасте от 30 лет и старше с цитологическим заключением ASCUS риск прогрессирования заболевания в течение 5 лет до CINIII составил 0,43%, РШМ – 0,05%. Данные значения достоверно выше по сравнению с группой женщин с отрицательным результатом комбинированного исследования (0,08% и 0,011% соответственно) [11]. Результаты метаанализа (ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS) Group, 2003) показали, что у ВПЧ-позитивных женщин с цитологическим заключением ASCUS часто встречающимися типами ВПЧ были 16 (22,9%), 52 (10,1%), 31 (9,4%), 51(8,8%), 18(8,4%), 58 (7,8%). Таким образом, пациенткам с цитологическим заключением ASCUS рекомендуется обследование на генитальные инфекции, проведение санации выявленных инфекций, ВПЧ-тестирование и контроль цитологии через 6–12 месяцев в зависимости от возраста и результатов ВПЧ-теста. Если по цитологии обнаруживается ASCUS и ВПЧ-тест положительный, пациентке рекомендуется проведение расширенной кольпоскопии.

Тактика ведения пациенток с цитологическим заключением LSIL (поражение многослойного плоского эпителия легкой степени). Диагностируется при цитологическом исследовании соскобов шейки матки и указывает на цервикальную интраэпителиальную неоплазию 1-й степени тяжести (CIN I). При цитологической диагностике LSIL пораженные вирусом клетки эпителия не всегда попадают в мазок, что снижает эффективность диагностики. Так, по данным метаанализа, у женщин с цитологическим заключением LSIL морфологически верифицирован HSIL (CINII 17%, CINIII 12%) [11]. Риск возникновения CINIII у пациенток с ВПЧ 16/18 типов значительно выше при цитологическом заключении LSIL (19%) по сравнению с пациентками с другими высокоонкогенными типами ВПЧ (5%) [12].

В связи с тем что в 12–16% случаев существует риск прогрессирования, рекомендуется проведение кольпоскопии с последующей биопсией. Известно, что LSIL (CIN I) может спонтанно регрессировать в течение 2 лет, в связи с чем основная тактика ведения пациенток с LSIL является выжидательной с обязательным динамическим наблюдением. Показаниями для активного лечения LSIL являются: большая зона поражения на шейке матки, длительная персистенция ВПЧ-инфекции, женщины 35 лет и старше, пациентки, не имеющие возможности проходить регулярные контрольные осмотры, неудовлетворительная кольпоскопия (экцизионный метод).

Если наблюдается прогрессирование LSIL в более тяжелую степень, лечение должно проводиться обязательно. Лечение включает в себя удаление пораженной ткани путем электрической петлевой эксцизии, криохирургии, ножевой конизации или лазерной абляции.

По данным Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors (2012), женщинам с цитологиче-

ским заключением LSIL и при наличии ВПЧ рекомендовано проведение кольпоскопии, биопсии (по показаниям). В случае динамического наблюдения, если при комбинированном тесте (ко-тест) (цитология и ВПЧ-тест) выявляется отрицательный ВПЧ, желательно проведение контрольного ко-теста и кольпоскопии через 12 месяцев. Если по результатам ко-теста ВПЧ отрицательный и цитологическая картина NILM, то тест рекомендуется повторить через три года. Женщинам с LSIL должно производиться цитологическое исследование шейки матки 1 раз в 12 месяцев. Женщины, у которых 2 негативных результата подряд по цитологии, должны подвергаться рутинному скринингу рака шейки матки.

Тактика ведения пациенток с цитологическим заключением HSIL. Женщины старше 30 лет, ВПЧ-положительные с HSIL составляют группу повышенного риска по развитию рака шейки матки, поэтому в этой группе оправданно проведение немедленной эксцизионной биопсии. Конусовидная биопсия ШМ у женщин данной группы проводится в случае неудовлетворительной кольпоскопии [13]. В России алгоритм ведения женщин с дисплазиями шейки матки тяжелой степени (HSIL) определен Приказом Министерства РФ от 07.11.2012 г. № 599н. В соответствии с ним, при выявлении HSIL по цитологии, пациенткам проводится ВПЧ-генотипирование и расширенная кольпоскопия с последующим выполнением прицельной биопсии шейки матки и кюретажем цервикального канала (по показаниям).

Интегрированные данные о выборе лечебно-диагностического подхода на основании данных цитологического исследования представлены в *таблице 2*.

- **Таблица 2.** Тактика на основании цитологического заключения
 ● **Table 2.** Management based on cytological test results

Цитологическое заключение	Тактика
NILM	Скрининг в соответствии с возрастом
ASCUS	Скрининг в соответствии с возрастом. Для ВПЧ-положительных – кольпоскопия
ASC-H	ВПЧ-тестирование, проведение кольпоскопии с биопсией
LSIL	Повторное цитологическое исследование через 6 месяцев. Для ВПЧ-положительных – кольпоскопия, биопсия (по показаниям)
HSIL	ВПЧ-тестирование, проведение кольпоскопии с биопсией. Консультация онколога (по показаниям)
Атипия цервикальных клеток (AGS/AGS favor neoplastic)	Кольпоскопия с конусовидной радиоволновой эксцизией или гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки. Консультация онколога (по показаниям)

Женщины с HSIL (CIN II-III), подтвержденной биопсией, имеют повышенный риск развития инвазивного рака и должны быть пролечены.

[illegible]

Для лечения CIN II/III используют эксцизионные (иссечение) и аблятивные методы лечения. Целью вмешательства является полное удаление атипичного эпителия шейки матки.

Эксцизионный метод является наиболее эффективным в виду того, что позволяет взять фрагмент измененной ткани для гистологического исследования. Петлевая эксцизия шейки матки (LLETZ, large loop excision of the transformation zone и LEEP, loop electrosurgical excision procedure) является одним из основных методов лечения CIN II/III [14]. Показаниями для петлевой эксцизии шейки матки при CIN II/III также являются: неудовлетворительная кольпоскопическая картина при неоднократно выявленной цитологической патологии, поражения шейки матки, распространяющиеся в цервикальный канал, несоответствие цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований, подозрение на микроинвазивный рак, а также рецидив HSIL после ранее проведенного лечения. Следует отметить, что размер и способ эксцизии планируют только на основании кольпоскопического осмотра, проводимого опытным специалистом. При проведении эксцизии или конизации шейки матки необходимо удалить очаг поражения полностью единым блоком с зоной трансформации на глубину не менее 7 мм. Если поражение распространяется на цервикальный канал, после эксцизии проводят его выскабливание. Необходимо сохранить целостность пораженной ткани экзоцервикального и эндоцервикального образцов (эксцизия фрагментами осложняет гистологическое исследование). Гистологическое заключение должно содержать информацию о размере образца и состоянии резецированных краев о наличии интраэпителиального или инвазивного поражения.

Алгоритм наблюдения после хирургического лечения HSIL (CINII\III) включает цитологическое исследование каждые шесть месяцев в течение первых двух лет и каждый год в течение последующих пяти лет. В Европейском руководстве по обеспечению качества цервикального скрининга рекомендуется одновременное применение цитологического исследования и ВПЧ-тестирования. При отрицательном ВПЧ-тесте через шесть месяцев после лечения CIN II/III или трех последовательных негативных цитологических результатов, полученных с шестимесечным интервалом, пациентку переводят на ежегодное цитологическое исследование. При наличии положительного ВПЧ-теста или аномальных результатов цитологии рекомендована расширенная кольпоскопия. Если кольпоскопия оказалась удовлетворительной и патологии не выявлено, рекомендовано ежегодное цитологическое исследование. Для лечения рецидива CIN II/III предпочтительным методом является эксцизия. Женщинам, имеющим в анамнезе лечение CIN и не планирующим беременность, использование влагалищного кольца не противопоказано.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что контрацептивное влагалищное кольцо НоваРинг не оказывает отрицательного влияния на микробиocenоз влагалища и эпителий шейки матки. Однако, если у пользователей контрацептивного кольца диагностированы аномальные результаты цитологии, следует придерживаться диагностических мероприятий, направленных на выявление и лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. НоваРинг является эффективным, надежным и безопасным средством гормональной контрацепции, в том числе для женщин, ранее перенесших хирургическое лечение по поводу CIN.



Поступила/Received 04.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tang Y., Zheng L., Yang S. et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Virology Journal*. 2017;14:84.
2. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2016 (2016.12.15) [<http://www.hpvcentre.net>].
3. Wheeler C.M., Hunt W.C., Joste N.E. et al. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:475–87.
4. De Sanjose S. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11:1048–56.
5. Arbyn M., Tommasino M., Depuydt C., Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol*. 2014;234(4):431–5.
6. Halec G., Alemany L., Lloveras B. et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. *J Pathol*. 2014;234(4):441–51.
7. <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>.
8. <http://www.cancer.org/cancer/analcaner/detailedguide/anal-cancer-what-is-key-statistics>.
9. Cancer Statistics. Surveillance Epidemiology and End Results, National Cancer Institute. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>. Retrieved October 22, 2013.
10. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(4):516–42.
11. Katki H.A., Schiffman M., Castle P.E. et al. Five-year risk of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17:36–42.
12. Gagea J.C., Huntb W. C., Schiffmana M. et al. Risk Stratification using Human Papillomavirus Testing among Women with Equivocally Abnormal Cytology: Results from a State-wide Surveillance Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):36–42.
13. Arbyn M., Xu L., Verdoodt F. et al. Genotyping for Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Women With Minor Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166(2):118–127.
14. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:147–72.