

иммуномодуляторами/стимуляторами, ферментами, антиоксидантами, витаминами и т.д. получили значительное распространение. Но лечение УХ – это прежде всего борьба с инфекцией, и существующие методы антибактериальной терапии дают возможность достичь эрадикации хламидий в 95% случаев и более при всех клинических формах заболевания.

Очевидно, что одновременное назначение помимо антибиотиков многих лекарственных препаратов (например, интерферонов, иммуномодуляторов и др.) не имеет достаточных оснований. Более того, интерферон γ при некоторых обстоятельствах может способствовать возникновению персистентных форм. Точно так же вызывает вопросы назначение иммунных препаратов на фоне аутоиммунного состояния, когда образование аутоантител необходимо подавить, но не стимулировать. Во всяком случае, мы не можем привести данных РКИ, доказывающих пре-

имущества так называемых комплексных методов лечения УХ перед общепризнанными мировыми стандартами. Для стандартизации методов лечения ЗППП необходимо проведение РКИ, что сопряжено со значительными финансовыми затратами. Но есть и другой выход – использовать методы, уже отобранные на основе современных фармакоэкономических требований и успешно апробированные в зарубежной практике. Очевидно, что подобный отбор должен быть критическим и учитывать реальные собственные возможности.

После эрадикации хламидий лечение возможных остаточных явлений перенесенного воспаления или возникших осложнений потребует определенных усилий и профессионального мастерства. Именно здесь открываются значительные перспективы для творческой деятельности специалиста.

Клинико-морфологические особенности папилломавирусной инфекции гениталий у женщин

С.И.Роговская, Л.С.Ежова, В.Н.Прилепская, Н.И.Кондриков
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
(дир. – акад. РАМН В.И.Кулаков) РАМН, Москва

Вирус папилломы человека (ВПЧ) считается иницирующим фактором в генезе рака шейки матки (РШМ), занимающего 2-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин, и рассматривается в качестве причины дистрофических и злокачественных заболеваний вульвы и влагалища [1]. Возбудителем инфекции является ДНК-содержащий вирус, поражающий эпителий кожи и слизистых оболочек нижних отделов гениталий. К настоящему времени изучена структура вируса, доказана роль его онкопротенинов Е6 и Е7 в ингибировании функций онкопротекторов p53 и гена ретинобластомы в клетках эпителия, охарактеризованы другие свойства вируса, приводящие к индукции пролиферативных процессов [2].

Вместе с тем многие вопросы клиники, диагностики и тактики ведения женщин, инфицированных ВПЧ, остаются дискуссионными. Применяемая в литературе терминология нередко не отражает сути процесса, что обуславливает необходимость пересмотра диагностических параметров, классификационных критериев и тактики ведения пациенток. Разноречивая информация о патогномных морфологических критериях папилломавирусной инфекции (ПВИ), продолжается их изучение при различных клинических формах инфекции [3].

Нами проведено детальное изучение клинико-морфологических особенностей ПВИ гениталий у женщин, обратившихся в Центр акушерства, гинекологии и перинатологии в период с 1997 по 2002 г. Исследование позволило выделить разнообразную локализацию и формы инфекции, которые нередко сочетались. Признаки ПВИ выявлялись на шейке матки, влагалище, вульве, промежности, перинальной области. Клинической формой ПВИ считали проявления инфекции, видимые невооруженным глазом (экзофитные кондиломы или патологию шейки матки с выраженной симптоматикой). Субклинической формой ПВИ считали различные морфологические изменения плоского эпителия без видимого экзофитного роста. К латентной форме ПВИ относили бессимптомное ВПЧ-носительство, выявляемое только методом ПЦР, без обнаружения других клинических или субклинических признаков инфекции.

На основании собственных и литературных данных наиболее удобной и информативной для практического врача сегодня можно считать модифицированную нами клинико-морфологическую классификацию (табл. 1).

При клиническом обследовании когорты женщин, инфицированных ВПЧ, наиболее часто очаги ПВИ выявлялись в области вульвы и промежности, включая наружное отверстие уретры, и были приподняты над уровнем кожи или слизистой оболочки. Их визуально-кольпоскопическая характеристика позволила нам выделить остроконечные, папиллярные, папуловидные кондиломы и объединить их под обобщающим термином "экзофитные кондиломы". С нашей точки зрения, это является более корректным, так как многие из них не соответствуют укореившемуся

Таблица 1. Классификация ВПЧ-ассоциированных поражений нижнего отдела гениталий

- 1. Клинические формы** (видимые невооруженным глазом):
 - экзофитные кондиломы (остроконечные типичные, папиллярные, папуловидные);
 - симптоматические CIN.
- 2. Субклинические формы** (не видимые невооруженным глазом и бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом или гистологическом исследовании):
 - плоские кондиломы (типичная структура с множеством койлоцитов);
 - малые формы (различные поражения МПЭ и метапластического эпителия с единичными койлоцитами);
 - кондиломатозный цервицит/вагинит.
- 3. Латентные формы** (отсутствие клинических, морфологических или гистологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ).
- 4. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения):**
 - CIN–CIN I – слабо выраженная дисплазия +/- койлоцитоз, дискератоз;
 - CIN II – выраженная дисплазия +/- койлоцитоз, дискератоз;
 - CIN III или CIS – тяжелая дисплазия или карцинома in situ +/- койлоцитоз, дискератоз;
 - микроинвазивная плоскоклеточная карцинома.

Примечание. Вестибулярный папилломатоз (мелкие папилломовидные образования преддверья влагалища) следует рассматривать, как собирательное понятие, включающее в большинстве случаев плоскоклеточные микропапилломы, не имеющие признаков ПВИ, и реже – мелкие экзофитные кондиломы.

термину "остроконечные кондиломы", но имеют общую морфологическую структуру и общую характеристику – экзофитный рост. Макроскопически экзофитные формы ПВИ имеют различную величину от пятна с мелкой точечностью и низкими шиловидными выпячиваниями до обширных опухолей типа гигантских кондилом. Важно отметить, что при наличии экзофитных кондилом наружных половых органов почти у каждой 5-й (19,3%) пациентки диагностировались очаги ПВИ во влагалище и у каждой 6-й (17,2%) – на шейке матки [4].

Изучение мелких папилломовидных образований в области преддверья влагалища, которые в литературе принято обозначать "вестибулярным папилломатозом" (ВП), позволяет считать эту патологию собирательным понятием, которое характеризует пролиферативные изменения эпителия преддверья влагалища различной этиологии. Результаты клинико-морфологических исследований ВП наряду с анализом выявляемого ДНК ВПЧ показали, что в большинстве наблюдений специфические морфологические признаки ПВИ не выявляются. Только в 29,1% биоптатов были обнаружены остроконечные кондиломы, а в 50% случаев ДНК-специфические методы не позволили обнаружить ВПЧ.

С помощью ПЦР все женщины были обследованы на наличие в вагинальном и цервикальном секрете ДНК ВПЧ, при этом использовали качественную методику, позволившую выделить типы ви-

Таблица 2. Диагностическая информативность (в %) методов диагностики ПВИ

Показатель	Пап-тест (койлоциты)	Кольпоскопия	ПЦР
Чувствительность	50,5	88,4	62,1
Специфичность	97,3	43,2	86,2
Прогностическая ценность положительного теста	94,1	64,6	83,1
Прогностическая ценность отрицательного теста	70,4	70	80

руса условно высокого (16, 18, 31, 33, 45) и низкого (6, 11, 42, 43, 44) онкогенного риска. Следует отметить, что у 14,7% женщин ДНК ВПЧ обнаружить не удалось, несмотря на очевидные клинико-морфологические признаки инфекции. Высокоонкогенными типами ВПЧ были инфицированы 39,1% женщин, среди них у 62,4% диагностировали клиническую или субклиническую ПВИ шейки матки, при этом ведущим по частоте выявляемости был ВПЧ 16-го типа. При экзофитных кондиломах наружных гениталий и влагалища чаще определялись вирусы низкоонкогенных типов. Отрицательный тест ПЦР почти у каждой 7-й женщины свидетельствует о необходимости дальнейшего развития методики выявления ВПЧ и целесообразности двукратного исследования у некоторых женщин.

Поскольку шейка матки наиболее уязвима для ВПЧ, особое внимание было уделено клинико-эпидемиологическим и морфологическим исследованиям данного органа. Проведенный нами ретроспективный анализ гистологических данных лаборатории патоморфологии Центра за 6 лет показал, что среди различных заболеваний шейки матки выявляемость ВПЧ-ассоциированной патологии составляет 8,1% и остается стабильной в течение последних лет. Структура этой патологии (372 наблюдения) согласно заключениям патоморфологов в 16,9% случаев представлена плоскими и остроколючными кондиломами, в 28,2% – различными изменениями метапластического или плоского эпителия шейки матки при наличии единичных клеток с койлоцитозом, в 16,9% – CIN в сочетании с плоской кондиломой, в 27,4% – CIN разной степени тяжести, в 10,4% наблюдении – раком шейки матки.

Более детальное комплексное обследование 112 женщин с папилломавирусными поражениями шейки матки позволило нам подробно изучить и описать гистологические особенности различных форм ПВИ. Постулировано, что наиболее специфической клеткой для ПВИ считаются койлоциты, образующиеся в тканях в результате цитопатического эффекта ВПЧ и представляющие собой клетки плоского эпителия промежуточного типа с увеличенными в разной степени ядрами, неровной складчатой мембраной и гиперхроматозом. Цитоплазма сохраняется только в периферических отделах клетки, с характерной обширной околоядерной зоной протравления за счет дегенеративных изменений и некроза разрушенных цитоплазматических органелл, и может состоять из одной или нескольких полостей. Гистологически типичная плоская кондилома представляет собой участок влагалищной части шейки матки, покрытый многослойным плоским или метапластическим эпителием с неравномерным утолщением, паракератозом, дискератозом и внедрением некоторых участков в подэпителиальную соединительную ткань (акантоз). В свою очередь стромальные папиллы с центрально расположенными капиллярами пронизывают толщу эпителия, периодически доходя почти до поверхности эпителиального пласта (именно эти взаимные прорастания и определяются в виде кольпоскопической картины "мозаика и пунктация"). При этом в промежуточном слое эпителия во всех случаях встречаются густые скопления одноядерных и двоядерных клеток – койлоцитов.

Особое внимание нами было уделено поражениям с маловыраженными признаками цитопатического действия ВПЧ, не имевшими типичной структуры плоской кондиломы, которые упоминаются в литературе другими авторами как "различные изменения плоского эпителия с койлоцитозом" [4]. Мы считаем целесообразным выделить эти поражения в отдельную группу и обозначить их термином "малые формы ПВИ", поскольку именно данная патология представляет собой наибольшие трудности в диагностике. Эти формы характеризуются наличием единичных койлоцитов на фоне различных изменений многослойного плоского или метапластического эпителия, включая парагиперкератоз, гиперплазию базальных слоев, акантоз, цервицит. Цитопати-

ческое действие вируса при малых формах ПВИ не проявляется интенсивно, как в плоской кондиломе, но данные ПЦР и наличие единичных койлоцитов позволяют поставить диагноз ПВИ. Статистически значимой разницы в выявляемости высокоонкогенных типов ВПЧ среди женщин с малыми формами ПВИ (27,7%) и типичной плоской кондиломой (31,3%) нет [4], что позволяет считать малые формы одной из стадий развития или регресса плоской кондиломы. Однако выделение малых форм в классификации ПВИ, с нашей точки зрения, позволит обратить на них внимание патоморфологов и повысить выявляемость инфекции.

У 27 из 112 детально обследованных нами женщин с признаками ПВИ шейки матки обнаружена CIN. Как известно, морфологическая картина CIN зависит от степени ее тяжести. Следует отметить, что у более чем у половины женщин с CIN обнаруживается койлоцитоз, причем гистологически можно выделить два варианта. В части наблюдений на одном участке поражения одновременно встречаются признаки плоской кондиломы и дисплазии, в других – картина плоской кондиломы определяется в участках эпителия, примыкающих к очагу CIN. Отмечена прямая корреляция между выявлением высокоонкогенных типов ВПЧ в тканях шейки матки и степенью тяжести CIN, что соответствует другим данным [6, 7]. Таким образом, выявление ДНК ВПЧ в случаях цервикальной неоплазии, обнаружение койлоцитов, специфичных для цитопатического действия ВПЧ в большинстве образцов позволяет отнести это патологическое состояние к ВПЧ-ассоциированным заболеваниям и внести, соответственно, в классификацию.

Следует подчеркнуть, что ПВИ шейки матки у 64,2% больных сочеталась с хроническим экзоцервицитом, что еще раз подтверждает трудность дифференцировки обусловленных и не обусловленных ВПЧ изменений эпителия [8, 9].

Особый интерес представляют собой случаи кондиломатозного цервицита или вагинита. Кольпоскопическую картину диффузного обсеменения плоского эпителия гениталий в виде мелких шиповидных выростов практический врач наблюдает нередко. После пробы с уксусной кислотой такие шиповидные выросты становятся беловатыми, при пробе Шиллера – четко в виде йоднегативных точек-вкраплений на фоне темно-коричневого цвета окружающего неизмененного эпителия. При гистологическом исследовании биоптатов с участков кондиломатозного цервицита/вагинита обнаруживается характерная структура многослойного плоского эпителия с мелкими остроколючными выростами («волнистостью» поверхностных отделов) и наличием койлоцитов, при этом в большинстве наблюдений выявляется ВПЧ низкоонкогенных или неклассифицированных серотипов.

Таким образом, клинически и структурно ПВИ гениталий представляет собой полиморфную многоочаговую патологию кожи и слизистых оболочек нижнего отдела генитального тракта, диагностика которой в ряде случаев представляет трудности не только для клинициста, но и для морфолога. В табл. 2 представлены показатели диагностической информативности трех основных методов определения ПВИ (кольпоскопии, Пап-теста и ПЦР). Как известно, диагностический метод считается эффективным в том случае, если все четыре указанных в табл. 2 критерия являются в равной мере высокими. В противном случае возникает риск ошибочных ложноположительных или ложноотрицательных диагнозов.

Как следует из табл. 2, цитологический метод исследования в диагностике ПВИ по наличию койлоцитов характеризуется высокой специфичностью (96,2%), но низкой прогностической ценностью отрицательного Пап-теста (70,4%). Вторыми после койлоцитов клетками по частоте встречаемости в тканях, пораженных ВПЧ, являются дискератоциты, т.е. клетки плоского эпителия с пикнотическими ядрами разнообразной формы и величины и интенсивно эозинофильной цитоплазмой, располагающиеся комплексами в поверхностных слоях эпителия. Чувствительность такого диагностического признака, как дискератоцитоз, несколько выше койлоцитоза и составляет 61,1%, однако специфичность и прогностическая ценность положительного и отрицательного результата ниже – 82,7; 87,8 и 65% соответственно. На аналогичные данные указывают другие авторы [10, 12].

Другие методы диагностики (кольпоскопия, ПЦР), предпринимаемые изолированно, также не позволяют безошибочно диагностировать данную генитальную инфекцию у женщин, и только комплексное применение всех перечисленных методов обследования снижает вероятность ошибочных ложнопозитивных или

ложнонегативных заключений при обследовании женщин с ПВИ и делает необходимым использование в скрининге всех трех методов диагностики. При этом внедрение в практику новой клинико-морфологической классификации ВПЧ-ассоциированных поражений гениталий может служить резервом в повышении выявляемости данной патологии.

Литература

1. Козаченко В.П. Рак шейки матки. *Совр. онкол.* 2001; 2 (2): 2–4.
2. Zur Hausen H. *Viruses in human tumors – reminiscences and perspectives. Adv Cancer Res* 1996; 68: 1–22.
3. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. *Comparison of Three Management Strategies for Patients With Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Baseline Results From a Randomized Trial. J Natl Cancer Inst* 2001; 293–9.
4. Розовская С.И. *Папилломавирусная инфекция нижнего отдела гениталий: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* 2003.

5. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. *Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-медиа.* 2001.
6. Cox JT. *Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. Clinical Ob Gyn* 1995; 9 (1): 1–34.
7. Spitzer M, Chenys A, Hirschfield L et al. *Assessment of criteria used in the histologic diagnosis of human papillomavirus disease of the female lower genital tract. Gynecol Oncol* 1990; 38 (1): 105–9.
8. Бебнева Т.Н., Прилепская В.П. *Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. Гинекология.* 2001; 3 (3): 77–81.
9. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н. *Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции. Вопр. онкол.* 2002; 48 (1): 43–6.
10. Coleman DV, Evans DMD. *Biopsy technology and cytology of the cervix. London. Chapman and hall* 1988.
11. Wagner D. *Cervical HPV Diagnosis: Colposcopy, Cytology, Histology.* 1991; p. 127–32.

Вульвовагинальный кандидоз в практике акушера-гинеколога

В.Н.Прилепская, Г.Р.Байрамова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии

(дир. – акад. РАМН В.И.Кулаков) РАМН, Москва

Среди микозов – заболеваний современной цивилизации – вульвовагинальный кандидоз (ВК) занимает ведущее место, возникая в основном у женщин репродуктивного возраста, т.е. у наиболее трудоспособной части нашего общества. Анализируя данные литературы, следует отметить, что за последние годы значительно участились случаи ВК, которые могут быть обусловлены многообразием предрасполагающих факторов экзогенного и эндогенного происхождения.

По данным ряда авторов (J.Sobel, 2000; D.Denning и соавт., 1995) кандидозные вульвовагиниты являются наиболее часто встречающейся генитальной инфекцией в Европе и в США. Данные отечественных авторов (Е.Ф.Кира, 2001) свидетельствуют, что среди инфекционных заболеваний влагалища ВК прочно занимает одно из ведущих мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости, уступая бактериальному вагинозу. Так, вульвовагиниты, обусловленные грибковой инфекцией, составляют 24–36% в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища (В.Н.Прилепская, А.С.Анкирская и соавт., 1997; J.Simoes и соавт., 1998). Практически у каждой второй беременной женщины встречаются признаки ВК. При этом частота кандидоза среди доношенных новорожденных за последние годы возросла с 1,9 до 15,6% (Г.А.Самсыгина и соавт., 1996). Данные Г.Н.Бусласвой и соавт. (2001 г.) свидетельствуют о том, что в этиологической структуре инфекционных заболеваний, которые явились причиной гибели плода, в 10% случаев были выявлены грибы. Кроме того, у 8–12% здоровых женщин, по данным различных авторов (Н.Н.Протекаев и соавт., 2001), выявляется кандидоносительство, которое при наличии факторов риска может привести к развитию клинически выраженных признаков заболевания.

Таким образом, повсеместно увеличивающееся число больных ВК диктует необходимость более тщательного изучения данной проблемы, своевременной постановки диагноза и проведения рациональной этиотропной терапии.

Грибы рода *Candida* относятся к представителям нормальной микрофлоры влагалища и являются условно-патогенными микроорганизмами. Однако при наличии ряда факторов (прием антибиотиков, гормональные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенного компонента, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция и др.) грибы приобретают патогенные свойства, вызывая заболевание.

Следует отметить, что адгезия является первым этапом, приводящим к развитию заболевания, и возникает вследствие специфического взаимодействия адгезинов гриба и комплементарных им рецепторов к эпителиоцитам влагалища. Наибольшей способностью к адгезии обладает *C. albicans*, вторым следует *C. tropicalis*, далее следует *C. parapsilosis* и *C. glabrata*. Адгезивная способность грибов к эпителиоцитам влагалища повышается при pH среды влагалища от 6,0 до 1,0, но они могут длительно находиться и в очень кислых средах (pH 2,5–3,0), при этом адгезивная способность грибов снижается.

ВК является наиболее частой причиной выделений из влагалища, сопровождающихся зудом. Наиболее часто женщины предъявляют жалобы на обильные творожистые или сливкообразные выделения из половых путей, сопровождающиеся зудом, жжением в области наружных половых органов и влагалища. Кроме того, нередко в патологический процесс вовлекаются кожные покровы паховой и перианальной области. Поэтому, если пациентка предъявляет вышеперечисленные жалобы, необходимо провести клиническое и лабораторное обследование, которое подтвердит или исключит наличие данного заболевания.

Различают осложненный и неосложненный ВК. По данным J.Sobel и соавт. (1998 г.), 90% всех случаев неосложненных кандидозных вульвовагинитов (легкая и средняя степень тяжести течения ВК, а также беременность) вызываются *C. albicans*, чувствительными к противогрибковым препаратам. К осложненному ВК относят его тяжелое течение, частое рецидивирование процесса (эпизоды ВК не менее 4 раза в год). Важно отметить, что к осложненному течению кандидозного вульвовагинита относят развитие ВК у женщин с экстрагенитальной патологией, в частности с сахарным диабетом, иммунодефицитными состояниями или те случаи, когда причиной заболевания является *Candida spp.*, не относящаяся к виду *C. albicans*.

Наряду с клиническими признаками при постановке диагноза ВК важное значение приобретают микробиологические методы исследования, диагностическая точность которых достигает 95% (А.С.Анкирская, 1995; В.В.Муравьева, 1997). Важно отметить, что в настоящее время многие авторы сходятся во мнении о необходимости комплексной оценки результатов культуральной диагностики и микроскопии мазков вагинального отделяемого (А.С.Анкирская, 1998; В.И.Кисина, 2003). Следует отметить, что в последние годы распространенность ВК, вызванная видами *C. ne-albicans*, увеличилась почти вдвое, что требует проведения более детального лабораторного исследования с видовой идентификацией гриба и определения чувствительности к антимикотическим средствам.

В настоящее время существует большое разнообразие противогрибковых препаратов для лечения ВК. Препараты выпускаются в различных лекарственных формах (глобули, свечи, таблетки, кремы и т.д.) и предназначены для локального и/или системного их применения.

Основные принципы терапии при неосложненном течении ВК – применение препаратов локального действия в течение 6–7 дней или использование препаратов системного действия (флуконазол 150 мг однократно, итраконазол по 200 мг 2 раза в день в течение 3 дней). Для предотвращения рецидивов заболевания ВК рекомендовано применение препаратов локального действия за 6 дней до менструации и 6 дней после (клотримазол, микогал, гино-певарил, гинезол-7, пимафуцин и др.). В случаях осложненного течения ВК, при котором заболевание носит хронический рецидивирующий характер, протекающий нередко на фоне сахар-