

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», г. Барнаул

Дмитриенко К.В.¹, Игитова М.Б.¹, Дерявкина Р.С.²

Цель исследования: определить частоту заболеваний шейки матки, особенности кольпоскопической картины и гистологического исследования у женщин с бесплодием, планирующих ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии).

Материалы и методы: Проведено ретроспективное когортное исследование. В исследовании участвовали 89 женщин. Участницы были разделены на две группы. Первую группу составили пациентки с бесплодием, планирующие ВРТ (n=64), вторую группу составили здоровые женщины (n=25). В зависимости от этиологии бесплодия первая группа женщин поделена на три подгруппы: IA подгруппа – трубно - перитонеальное бесплодие (n=26), IB подгруппа - эндокринное бесплодие (n=20), IC – бесплодие неясной этиологии (n=18).

Результаты: При проведении кольпоскопии частота аномальной кольпоскопической картины 1 типа у пациенток с бесплодием выявлена в три раза чаще (в I группе 37,5% (24 пациентки), во II группе 12% (3 женщины) соответственно, $p=0,019$). При гистологическом исследовании биоптатов шейки матки дисплазия шейки матки выявлена значительно чаще среди пациенток с бесплодием (14,1% у пациенток I группы, 0% пациенток II группы, $p=0,05$).

Заключение: Пациентки с бесплодием представляют группу риска по развитию цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Ключевые слова: бесплодие, кольпоскопия, заболевания шейки матки, дисплазия шейки матки.

CLINICAL AND HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CERVICAL LESIONS IN PATIENTS WITH INFERTILITY

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Diagnostic Center of Altai Krai, Barnaul

Dmitrienko K.V.¹, Igitova M.B.¹, Deryavkina R.S.²

Objective: To determine the incidence of cervical diseases, features of the colposcopic picture and histological examination in women with infertility planning IVF.

Study design: A retrospective cohort study was conducted. 89 women were involved in the study. The participants were divided into two groups. The first group consisted of infertile patients planning IVF (n=64), the second group consisted of healthy women (n=25). The first group of women was divided into three subgroups depending on the etiology of infertility: subgroup IA - tubal - peritoneal infertility (n=26), subgroup IIB - endocrine infertility (n=20), IIC - infertility of unknown etiology (n= 8).

Results: The frequency of an abnormal colposcopic picture type 1 in patients with infertility was detected three times during colposcopy (I group is 37.5%, II group is 12%, respectively, $p = 0,019$). Histological examination of cervical biopsy revealed cervical dysplasia much more often among patients with infertility (14.1% in patients of group I and 0% of patients in group II, $p = 0,05$).

Conclusion: Patients with infertility are at risk of developing cervical intraepithelial neoplasia.

Keywords: infertility, colposcopy, lesions of the cervix, cervical dysplasia.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии, способные прогрессировать в рак шейки матки, являются часто встречаемыми заболеваниями среди пациенток репродуктивного возраста. Неоспоримым фактом является вирусная этиология развития патологии шейки матки. Ведущее место принадлежит вирусу папилломы человека, передача которого осуществляется половым путем. Исследования послед-

них лет показали, что большинство женщин инфицируется вирусом папилломы человека, и у большинства происходит его элиминация, однако у части женщин развиваются цервикальные интраэпителиальные неоплазии разной степени тяжести [1]. Формирование групп риска является перспективным направлением профилактики развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Цель исследования — определить частоту заболеваний шейки матки и особенности кольпоскопической картины и гистологического исследования у женщин с бесплодием, планирующих ВРТ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное клиническое исследование, выполненное на базе «Барнаульского центра репродукции». При создании дизайна исследования учитывались положения Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.) и «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей».

Участницы были разделены на две группы. Первую группу составили пациентки с бесплодием, планирующие ВРТ (n=64), вторую группу составили здоровые женщины (n=25). В зависимости от этиологии бесплодия первая группа женщин поделена на три подгруппы: IA подгруппа – трубно-перитонеальное бесплодие (n=26), IB подгруппа – эндокринное бесплодие (n=20), IC – бесплодие неясной этиологии (n=18).

Применялись общеклинические методы исследования. Лабораторные методы включали в себя жидкостную цитологию, взятую с экто- и эндоцервикса по Папаниколау с оценкой по классификации Бетесда (пересмотра 2014 г.) [1, 2, 4], тестирование на ВПЧ с определением серотипов методом ПЦР в режиме реального времени (тест «Квант-21») и обследование на ИППП методом ПЦР. Функциональными методами обследования являлось кольпоскопическое исследование по утвержденному протоколу с общепринятой классификацией типа кольпоскопической картины, предложенной Международной федерацией по патологии шейки матки и кольпоскопии, принятой в 2011 г. [1, 2, 3] и рекомендованной российскими клиническими рекомендациями (протоколом лечения) от 2020 г. «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». Пациентки с бесплодием обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) от 28.12.2018 г. «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация».

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ Statistica 12. При анализе количественных признаков вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), качественно — фактические и процентные частоты наблюдений (n, %). Статистическую значимость различий между двумя средними показателями оценивали при помощи критерия t-теста Стьюдента, различия качественных признаков анализировали с использованием критерия

Фишера (F), различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст пациенток I группы составил $32,6 \pm 5,93$, II группы — $32,1 \pm 4,7$ ($p=0,942$). Все пациентки с бесплодием были обследованы на инфекции, передающиеся половым путем. У 16 женщин (25%) с бесплодием при настоящем обследовании выявлены хламидии, уреаплазма, гонорея, микоплазма, ЦМВ, и/или они ранее лечились по поводу ИППП. Среди пациенток II группы обследовано 14 человек, из которых у 2-х выявлено носительство уреаплазмы (14,2%), $p=0,501$.

Обследование на ВПЧ высокоонкогенных штаммов до выхода приказа 1130н не входило в спектр обязательных обследований. На носительство ВПЧ высокоонкогенных штаммов было обследовано 8 пациенток II группы и 41 пациентка I группы. У двух пациенток II группы и восьми женщин I группы (25% и 19,5% соответственно, $p=0,659$) выявлен ВПЧ положительный статус, однако 10 пациенток с бесплодием (24,4%, $p=0,445$) сообщили о носительстве ВПЧ высокоонкогенных штаммов в анамнезе. По данным ПЦР - диагностики у пациенток с ВПЧ положительным статусом определялись 16, 18, 39 и 45 типы. Цитологическое исследование выявило наличие дисплазии легкой степени у двух пациенток с бесплодием.

При проведении кольпоскопии частота аномальной кольпоскопической картины 1 типа у пациенток с бесплодием наблюдалась в три раза чаще (в I группе 37,5% (24 пациентки), чем у пациенток II группы (12% (3 женщины) соответственно, $p=0,019$). Среди пациенток из I группы у двоих (3,1%) выявлена другая кольпоскопическая картина: врожденная зона трансформации, что в общей популяции встречается крайне редко [5]. Пациенткам с аномальной кольпоскопической картиной было предложено выполнить биопсию шейки матки. Результаты цитоморфологического исследования биоптатов представлены в таблице 1. Патологические изменения характеризовались наличием воспалительных изменений, в том числе вызванных вирусным поражением тканей шейки матки, лейкоплакией и дисплазией шейки матки легкой и средней степени. Обращает внимание, что во II группе пациенток по результатам биопсии выявлен хронический цервицит вирусной этиологии в 4% и вирусное поражение шейки матки в 8% случаев. В группе пациенток с бесплодием по результатам цитоморфологии выявлены хронический цервицит в 2,2% (4 случая, $p=0,680$), признаки вирусного поражения шейки матки в 14% (9 пациенток, $p=0,437$), явления паракератоза и лейкоплакия шейки матки у двух пациенток. Дисплазия шейки матки ди-

агностирована только среди пациенток первой группы, легкой степени (LSIL) у 8 пациенток и у одной пациентки дисплазия шейки матки средней степени тяжести (HSIL, CIN II).

Следует отметить, что у двух пациенток с отрицательным результатом ПЦР на ВПЧ высокоонкогенных штаммов при гистологическом исследовании биоптатов шейки матки выявлены существенные изменения. Одна пациентка ра-

нее проходила противовирусную терапию и хирургическую деструкцию по поводу кондилом промежности и наружных половых органов, у нее при гистологическом исследовании обнаружена лейкоплакия и явления паракератоза, что свидетельствует о поражении шейки матки ВПЧ инфекцией. У второй пациентки с отрицательным ВПЧ статусом обнаружена дисплазия шейки матки легкой степени.

Таблица 1

Частота и структура поражений шейки матки у пациенток с бесплодием по данным кольпоскопического и цитоморфологического исследования

	I группа (n=64)	II группа (n=25)	P
Цитограмма	2	0	1.0
Аномальная кольпоскопическая картина 1 типа	24 (37,5%)	3 (12,%)	0,019
Результаты биопсии			
Хронический цервицит	4 (2,2%)	1 (4%)	0,680
Паракератоз	2 (3,1%)	0	0,374
Вирусное поражение	9 (14%)	2 (8%)	0,437
Хронический цервицит	4 (2,2%)	1 (4%)	0,680
Лейкоплакия	2 (3,1%)	0	0,649
LSIL, HSIL	9 (14,1%)	0	0,05

В зависимости от формы бесплодия пациентки первой группы разделены на подгруппы. По результатам жидкостной цитологии у 2-х пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием выявлена дисплазия легкой степени, причем у одной из них с признаками вирусного поражения. У остальных пациенток результаты

цитогаммы были в пределах нормы (NILM). Аномальная кольпоскопическая картина 1 типа выявлена с одинаковой частотой у пациенток в подгруппах и в 3 раза реже среди пациенток II группы. Результаты гистологического исследования в подгруппах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частота и структура поражений шейки матки у пациенток с различными формами бесплодия по данным кольпоскопического и гистологического исследования

	IA (n=26)	IB (n=20)	IC (n=18)	II группа (n=25)	IA и II	IB и II	IC и II
Цитограмма	2 (7,6%)	0	0	0	0,49		
Аномальная кольпоскопическая картина	10 (34,5%)	8 (40%)	6 (33,3%)	3(12,%)	0,065	0,041	0,133
Биопсия	10 (34,5%)	8 (40%)	6 (33,3%)	3 (12%)	0,065	0,041	0,133
Результаты биопсии:							
Хронический цервицит	1(3,8%)	3 (15%)	0	1 (4%)	1,00	0,309	1,00
Паракератоз	1(3,8%)0	1(5%)	0	0	1,00	1,00	
Вирусное поражение	4 (15,4%)	3 (15%)	4 (22,2%)	2 (8%)	0,068	0,642	0,218
Лейкоплакия	0	0	2 (11,1%)	0			0,169
LSIL, HSIL	6 (23%)	2 (10%)	1 (5,6%)	0	0,023	0,192	0,419

Хронический цервицит чаще других выявлен у пациенток с эндокринным бесплодием (15% в IB и 4%, во II группе, $p=0,309$). Признаки вирусного поражения шейки матки имели максимальные значения среди женщин с бесплодием неясной этиологии (22,2% в IC подгруппе и 8% во II группе соответственно, $p=0,218$). Явления парацератоза обнаружили у одной пациентки с трубно-перитонеальной и у одной женщины с эндокринной формой бесплодия, причем в IB подгруппе в сочетании с признаками вирусного поражения тканей шейки матки. Лейкоплакия шейки матки описана у двух

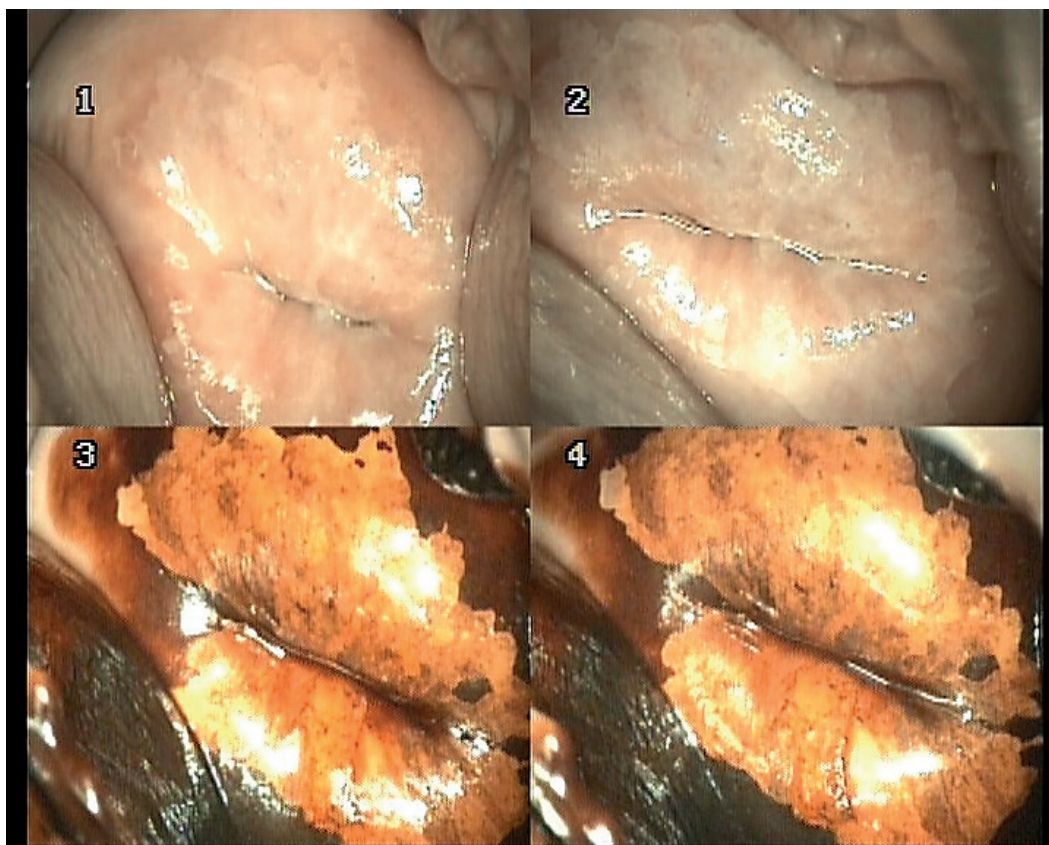
пациенток с бесплодием неясной этиологии (11,1% в IC подгруппе и 0% во II группе соответственно, $p=0,169$). Дисплазия шейки матки легкой степени обнаружены у 5 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, у двух пациенток с эндокринным и у одной женщины с бесплодием неясного генеза. В одном случае выявлена CIN II у пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием, таким образом, количество случаев дисплазии шейки матки у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием имело статистически значимые различия с группой контроля.



Пациентка В. Аномальная кольпоскопическая картина с неспецифическими признаками. ЗТ 1 типа. Патогистологический диагноз: Цервикальная эктопия. Хронический цервицит. Признаки вирусного поражения



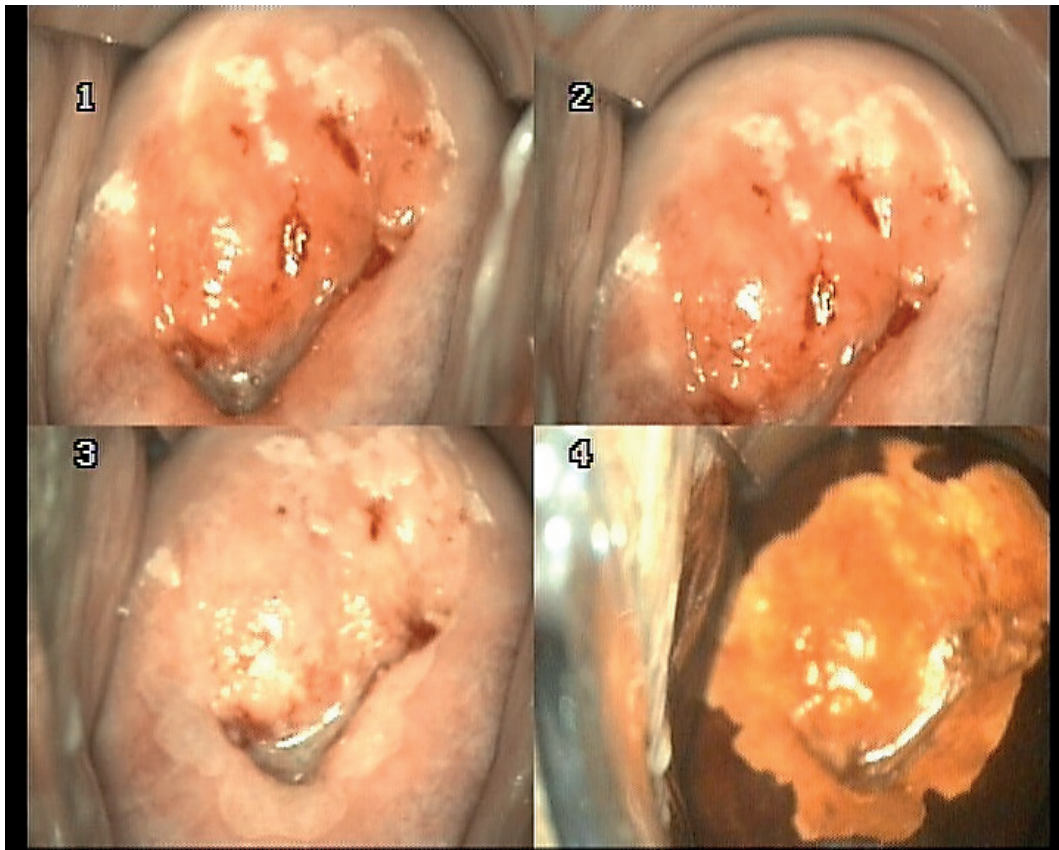
Пациентка П., 27 лет. Аномальная кольпоскопическая картина 1 типа. ЗТ 1 типа. Патогистологический диагноз: умеренная дисплазия шейки матки. Лейкоплакия



Пациентка А., 28 лет. Аномальная кольпоскопическая картина 1 типа. Зт 2 типа. Патогистологический диагноз: Лейкоплакия шейки матки. Морфологические признаки вирусного поражения



Пациентка Х., 32 года. Врожденная зона трансформации, Аномальная кольпоскопическая картина 1 типа. Зт 2 типа. Патогистологический диагноз: лейкоплакия



Пациентка П., 30 лет. Атипичическая кольпоскопическая картина 2 типа. ЗТ 1. Гистология: Цервикальная эктопия шейки матки с умеренной дисплазией плоского эпителия. CIN 2. Морфологические признаки вирусного поражения

Обсуждение

В настоящее время неоспоримым фактом является вирусная этиология развития патологии шейки матки. Ведущее место принадлежит вирусу папилломы человека, передача которого осуществляется половым путем. Однако остается не до конца понятным, в течение какого времени и у какой группы женщин, чаще и быстрее других развивается дисплазия шейки матки. Другим дискуссионным вопросом является следующий: остается ли женщина в группе риска после элиминации вируса папилломы человека.

Настоящее исследование показало более высокую частоту патологии шейки матки у пациенток с бесплодием. Бесплодие является полиэтиологическим заболеванием по причинам его вызвавшим, и ожидаемо повышение частоты инфекционного поражения шейки матки у пациенток с инфекционным генезом бесплодия. По нашим данным аномальная кольпоскопическая картина встречалась в три раза чаще у пациенток с разными формами бесплодия по сравнению со здоровыми женщинами. Частота дисплазий шейки матки у пациенток с бесплодием значительно превышает частоту таковых среди здоровых женщин. Пациентки с тубо-перитонеальным бесплодием пред-

ставляют особую группу риска по развитию патологии шейки матки в связи с возможным ранее не диагностированным инфицированием вирусом папилломы человека высокоонкогенных штаммов. К тому же, по данным Miralpeix E. и соавторов, инфицирование *Chlamydia trachomatis* совместно с носительством ВПЧ высокоонкогенных штаммов повышает риск развития дисплазии шейки матки [6].

Нерешенным является вопрос лечения таких пациенток, учитывая предстоящие вспомогательные репродуктивные технологии. Впервые van Hamont D и соавторы отметили снижение фертильности в 2 раза у женщин с ВПЧ индуцированным поражением шейки матки в программах ВРТ [6]. Рядом исследователей описано влияние носительства ВПЧ на фертильность женщин и мужчин, а также на исходы ВРТ [7, 8, 9]. Так, неудачи ВРТ у ВПЧ инфицированных пациентов разных стран составили от 40 до 76%.

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют, что все пациентки с бесплодием относятся к группе риска развития патологии шейки матки, несмотря на полиэтиологические факторы его наступления, демонстрируя высокую частоту аномальных кольпоскопических картин при

обследовании. Женщины с трубно-перитонеальным бесплодием относятся к группе высокого риска по развитию дисплазии шейки матки. Возможно, обследование и лечение ВПЧ высокоонкогенных штаммов необходимо проводить супружеским парам с бесплодием для снижения количества неудач ВРТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Nayar R., Wilbur D.C., eds. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. New York: Springer; 2015.
2. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. 5-е издание исправленное и дополненное. М.: «Геотар-Медиа». 2019;90:118с.
3. Bornstein J., Bentley J., Bösze P. et al. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120(1): 166–72. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c
4. Park K.J. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification. *Histopathology.* 2020; 76(1): 112-127. Doi: 10.1111/his.13995.
5. Бебнева Т.Н., Петренко С.И. под ред. В.Е.Радзинского. Кольпоскопия Атлас. М.; Status Praesens. 2019:18с.
6. Miralpeix E., Solé-Sedeño J., Agramunt S. et al. Role of Chlamydia trachomatis serology in conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019. 147(1):43-48. doi: 10.1002/ijgo.12903.
7. Hamont D.V., Nissen LHC, Siebers A.G. et al. Abnormal cervical cytology in women eligible for IVF. *Hum Reprod.* 2006. 21(9): 2359-63. Doi: 10.1093/humrep/del132.
8. Zacharis K., Messini C.I., Anifandis G. et al. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. *Medicina (Kaunas).* 2018; 27;54(4):50. Doi: 10.3390/medicina54040050.
9. Souho T., Benlemlih M., Bennani B. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review. *PLoS One.* 2015. 18; 10(5). Doi: 10.1371/journal.pone.0126936.

References

1. Nayar R., Wilbur D.C., eds. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. New York: Springer; 2015
2. S.I. Rogovskaya. Practical Colposcopy. 5th edition revised and enlarged. Moscow: Geotar-Media. 2019;90:118p.
3. Bornstein J., Bentley J., Bösze P. et al. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy.

Obstet. Gynecol. 2012; 120(1): 166–72. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c

4. Park K.J. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification. *Histopathology.* 2020; 76(1): 112-127. Doi: 10.1111/his.13995.

5. T.N. Bebnava, S.I. Petrenko. eds. by V.E. Radzinsky. Colposcopy Atlas. Moscow; Status Praesens. 2019:18p.

6. Miralpeix E., Solé-Sedeño J., Agramunt S. et al. Role of Chlamydia trachomatis serology in conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019. 147(1):43-48. doi: 10.1002/ijgo.12903.

7. Hamont D.V., Nissen LHC, Siebers A.G. et al. Abnormal cervical cytology in women eligible for IVF. *Hum Reprod.* 2006. 21(9): 2359-63. Doi: 10.1093/humrep/del132.

8. Zacharis K., Messini C.I., Anifandis G. et al. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. *Medicina (Kaunas).* 2018; 27;54(4):50. Doi: 10.3390/medicina54040050.

9. Souho T., Benlemlih M., Bennani B. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review. *PLoS One.* 2015. 18; 10(5). Doi: 10.1371/journal.pone.0126936.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Дмитриенко Ксения Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, врач акушер-гинеколог второй категории, г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Молодежная, 9.

E-mail: tishkovakseni@mail.ru

Телефон: +7 (3852) 566-888 656038

Информация об авторах

Игитова Марина Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, г. Барнаул.

656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Попова, 29.

E-mail: igitova-2011@mail.ru

Телефон: +7 (3852) 54-23-60

Дерявкина Римма Сергеевна, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, КГБУЗ Диагностический центр Алтайского края, г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Комсомольский 75а.

E-mail: tishkovakseni@mail.ru

Поступила в редакцию 10.03.2022

Принята к публикации 12.04.2022

Для цитирования: Дмитриенко К.В., Игитова М.Б., Дерявкина Р.С. Особенности клинико-гистологической характеристики поражения шейки матки у пациенток с бесплодием. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 4-11.

Citation: Dmitrienko K.V., Igitova M.B., Deryavkina R.S. Clinical and histological characteristics of cervical lesions in patients with infertility. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 4-11. (In Russ.)