

# Алгоритм діагностики захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією, на основі PAP-тесту, системи Бетезда та капсидного тесту

**М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, С.В. Домбровська, Т.Е. Дідух**  
Київський міський пологовий будинок № 5

У статті висвітлені питання діагностики захворювання шийки матки на базі проведення послідовного комплексу обстежень: кольпоскопії, цитології, HPV-тестування, а також капсидного тесту. Було сформовано власний алгоритм дій лікаря-гінеколога та ведення пацієнок з дисплазіями шийки матки та захворювань, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. Він дозволить достовірно оцінювати потенціал дисплазії відносно розвитку раку шийки матки і відповідно вибирати більш консервативну чи агресивну тактику лікування.

**Ключові слова:** дисплазія, папіломавірусна інфекція, капсидний тест.

Зростання захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією (ПВІ), в останні роки привертає особливу увагу у зв'язку зі значною контагіозністю і високим онкогенним потенціалом даного збудника. Відомий факт, що інфікування HPV (вірусом папіломи людини) пов'язане з високим ризиком розвитку передракових уражень та інвазивного раку шийки матки.

Рак шийки матки (РШМ) – це важке захворювання, що посідає 2-е місце у структурі жіночої онкологічної смертності. РШМ спричинює більше смертей, ніж туберкульоз, СНІД та материнські смерті, узяті разом, за останні 20 років. Захворювання на РШМ у віковій групі від 15 до 29 років зросло у 5 разів (Національний канцерореєстр). Кожен рік на інвазивний РШМ хворіють 500 000 жінок. Кожні дві хвилини від даної патології у світі вмирає одна жінка [1].

На сьогоднішній день відсутні ефективні методи лікування РШМ, які б дозволили жінці повернутися до повноцінного життя, відновити репродуктивну функцію. Тому загальноприйнятою у світі тактикою боротьби із РШМ є не лікування, а саме профілактика цього захворювання. Проблема діагностики полягає, з одного боку, в пізньому виявленні РШМ, а з іншого боку, в гіпердіагностиці і призначенні надмірних медикаментозних навантажень при початкових диспластичних змінах епітелію шийки матки [4].

Навіть якщо діагноз дисплазії верифікований гістологічно, вірогідність переходу дисплазії в рак становить менше 50%. Основною причиною цього є непередбачуваність перебігу дисплазії шийки матки – її регресія (часто мимовільна) у жінок молодого віку або прогресія у бік малігнізації.

Якщо консенсус у лікувальній тактиці по відношенню до важкої дисплазії та Ca in situ вже досягнутий, то у випадках помірної та легкої дисплазії багато залежить від думки лікаря. Він повинен зіставити цитологічний висновок, клінічну і кольпоскопічну картину, вік пацієнтки і т.п. і прийняти рішення (у діапазоні від спостережень без лікування до конусоподібної ексцизії шийки матки). При цьому найчастіше лікар стоїть перед нелегким вибором, тому агресивна тактика не завжди виправдана (особливо у молодих пацієнок), а необгрунтовано вибрана вичікувальна тактика загрожує розвитком раку. Ситуація ускладнюється тим, що в цьому питанні немає ні єдності в думці серед лікарів, ні певних загальноприйнятих стандартів [4].

Немає єдиної думки з приводу тактики щодо пацієнок,

які інфіковані штамми HPV високого онкогенного ризику, але у яких немає ознак дисплазії в цитологічному мазку. Думка про те, що потрібно лікувати всіх носіїв та контактних осіб, сьогодні вже дискредитувала себе, тому що більша частина носіїв ніколи не захворіє на РШМ.

Багаторічний досвід PAP-скринінгу (тест Паппаніколау) ракових захворювань довів свою ефективність. Цей метод дає інформацію про стан шийки матки на даний момент, але не допомагає оцінити онкогенний потенціал змін у тих випадках, коли не виявляється рак.

На сьогодні доступна імуноцитохімічна методика визначення експресії білка L1 (капсидний тест) у PAP-препаратах. Це прогностичний маркер, який дає можливість запідозрити ризик прогресії зворотних диспластичних змін (ASC-US-атипові сквамозні клітини з невизначеними ознаками і LSIL-сквамозні інтраепітеліальні ураження низького ступеня вираженості) у незворотні (ASC-H-атипові сквамозні клітини, не можна виключати HSIL та HSIL-сквамозні інтраепітеліальні ураження високого ступеня вираженості) і рак. Практична цінність цього тесту полягає в тому, що він дає можливість виділити зі всіх пацієнок з легкими дисплазіями саме тих, що мають високий ризик розвитку раку.

Капсидний білок HPV – L1 є основним імуногеном, що стимулює розвиток противірусного імунітету. HPV презентує цей білок на поверхні ядра епітеліальних клітин, що приводить до вироблення антитіл до вірусу. Активація вірусними антигенами імунних механізмів, яка відбувається під час продуктивної фази інфекції HPV, у переважній більшості випадків приводить до елімінації вірусу та регресії диспластичних змін. Але у деяких випадках взаємодія між вірусом та імунною системою не приводить до утворення ефективної імунної відповіді, диспластичні процеси прогресують до важкої дисплазії, яка в решті решт переходить у рак [5].

Наявність експресії білка L1 при ASC-US і LSI дозволяє прогнозувати ймовірність (від 70% до 85% за різними джерелами) регресії змін сквамозного епітелію і мимовільної елімінації вірусу, особливо у молодих жінок. Ранні диспластичні зміни з негативною експресією білка L1 несуть в собі великий ризик посилення процесу з імовірністю виникнення злоякісної пухлини. У цих випадках рекомендується ретельний моніторинг разом з кольпоскопією і гістологічним обстеженням.

**Мета дослідження:** формування принципів діагностичної тактики цервікального скринінгу на базі проведення послідовного комплексу обстежень: кольпоскопії, цитології, HPV-тестування, а також капсидного тесту.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі Київського міського пологового будинку № 5 було проведено обстеження 33 пацієнок віком від 26 до 50 років. Пацієнтки без скарг, первинна явка. Скринінгове обстеження включало рідинну цитологію, HPV-тестування і кольпоскопію. Рідинна цитологія є чутливою методикою, але характери-

зується низькою специфічністю. Для збільшення специфічності скринінгу ми проводили HPV-тестування. За допомогою кольпоскопії оцінювали розмір ураження, локалізацію залежно від зони стику епітеліїв (задовільна чи незадовільна),

Забір цитологічного матеріалу одноразовими цервікальними щіточками (cervix-brush) виконували за загальноприйнятою методикою. Щіточку з матеріалом вміщували в віалу Biotyne CellPrep Cervical з рідким транспортним середовищем. Маркірований контейнер доставляли у лабораторію протягом трьох днів. Усі дослідження проводили у клініко-діагностичному центрі «CSD Health Care» (м. Київ). Лабораторний етап тривав від 3 до 5 днів.

У лабораторії спеціальний процесор автоматично виготовляв скельця і PAP-тесту. Решта матеріалу для додаткових тестів, у разі їхньої потреби, зберігається протягом трьох місяців. Разом з цитологічним дослідженням в усіх жінок визначали HPV у режимі реального часу (Real-time) з урахуванням вірусного навантаження.

Висновок включає два підрозділи: оцінювання цитології за системою Бетезда і HPV-тестуванням (позитивний чи негативний). Залежно від результатів обстеження жінок розподіляли на групи – здорові та ті, що потребують дообстеження і/або лікування. У випадку позитивного HPV-тесту і атипової цитології (ASC-US, LSIL) додатково проводили капсидний тест.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі 33 пацієнтки після обстеження були розподілені на чотири групи:

**Алгоритм діагностики захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією, на основаних PAP-тесту, системи Бетезда і капсидного тесту**  
**М.В. Макаренко, Д.А. Говсєєв, С.В. Домбровская, Т.Э. Дидух**

В данной статье освещены вопросы диагностики заболевания шейки матки на базе проведения последовательного комплекса обследований: кольпоскопии, цитологии, HPV-тестирования, а также капсидного теста. Был сформирован собственный алгоритм действий врача-гинеколога и ведения пациенток с дисплазией шейки матки и заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Он позволит достоверно оценивать потенциал дисплазии относительно развития рака шейки матки и соответственно выбирать более консервативную или агрессивную тактику лечения.

**Ключевые слова:** дисплазия, папилломавирусная инфекция, капсидный тест.

I група – 7 жінок з нормальною цитологічною картиною (кольпоскопія без особливостей) і негативним HPV-тестом;

II група – 6 жінок з результатами ASC-US і LSIL і позитивним HPV-тестом;

III група – 18 жінок з результатами ASC-US і LSIL і негативним HPV-тестом;

IV група – 2 жінки з результатами ASC-H і HSIL і позитивним або негативним HPV-тестом.

Жінки з I групи здорові, їм рекомендовано обстеження згідно з протоколом через 1 рік.

Жінкам з II групи додатково був проведений капсидний тест. У двох із них результат негативний (L1-). Їм рекомендований PAP-тест через 3 міс з можливою ексцизійною біопсією. Решті – 4 жінкам з позитивним тестом (L+) – контрольний PAP-тест через 6 міс.

Жінкам з III групи після проведення курсу протизапальної терапії рекомендували контроль PAP-тесту через 6 міс.

Жінкам з IV групи необхідно проведення ексцизійної біопсії. Подальша тактика залежить від результату гістологічного дослідження.

### ВИСНОВКИ

Було сформовано власний алгоритм ранньої діагностики захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. Він дозволить достовірно оцінювати потенціал дисплазії відносно розвитку раку шийки матки і відповідно вибирати більш консервативну або агресивну тактику лікування.

**Algorithm for diagnosis of diseases associated with cervical human papillomavirus infection from PAP test, systems of Bethesda and capsid test**  
**M.V. Makarenko, D.A. Govseev, S.V. Dombrowskaya, T.E. Didukh**

This article highlights the issue of diagnosis of cervical disease, based on a consistent set of examinations, colposcopy, cytology, HPV testing and test capsid. We have formed their own algorithm of actions gynecologist and maintenance of patients with cervical dysplasia and diseases associated with papilloma viral infection. It will reliably assess the relative potential of dysplasia cervical cancer and therefore choose more conservative or aggressive treatment strategy.

**Key words:** dysplasia, human papillomavirus infection, capsid test.

### Сведения об авторах

Макаренко Михаил Васильевич – Киевский городской роддом № 5, 03118, г. Киев, Краснозвездный проспект, 2

Говсєєв Дмитрий Александрович – Киевский городской роддом № 5, 03118, г. Киев, Краснозвездный проспект, 2

Домбровская Светлана Викторовна – Киевский городской роддом № 5, 03118, г. Киев, Краснозвездный проспект, 2

Дидух Татьяна Эдуардовна – Киевский городской роддом № 5, 03118, г. Киев, Краснозвездный проспект, 2;

тел.: (044) 275-83-88

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Vorobeva LI. Cervical cancer: WAYS Improvement of treatment and diagnosis of health // Ukraine. 2009, 1/1.: 15.
2. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russel P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011 IFCCP colposcopic nomenclature.
3. Melsheimer P, Kaul S, Dobeck S, Bastert G. Immunocytochemical detec-

- tion of human papillomavirus high risk type L1 capsid proteins in LSIL and HSIL as compared with detection of HPV L1 DNA. Acta Cytol 2003, 47: 124–128.
4. Maltsev LI, Ruskin GA, Fatûhova LN, Ahmetzyanova AV, Petrov VS, Hasanov R.SH. Opportunities early diagnosis of cancer cervix // Practical medicine obstetrics and gynecology. In assistance praktykuyuschemu doctor. 23.05.2009.

5. Griesser H., Sander H., Helfrich R. Journal VDA – Verband Deutscher Cytologischer Tatiger Assistenten (Union of German tsytolohov). Identify Ymmunohymycheskoe capsid protein L1 HPV hynekolohycheskyh preparations 2007, 26, 1.
6. Voloshin N. Modern aspects of screening cervical pathology //female doctor 2008, 23: 16.

7. Androsov L.D., Kontorschykova K.N., Kachalova O.V. Kolychestvenniy approach to the diagnosis of infection papillomavirusnoy patsyentok with HPV-associated cervical pathology // of medical almanac, UDC: 618.146:616.988-07.
8. Ershov V.A., Ylynskaya E.V., Kapsydnûy L1 protein HPV 16 genotypes in cervical epithelium yzmenenom // Questions oncologists, 2013.

Статья поступила в редакцию 17.03.2016