



Л.И. МАЛЬЦЕВА, А.В. АХМЕТЗЯНОВА, Л.Н. ФАРАХОВА, Н.А. НИГМАТУЛЛИНА
Казанская государственная медицинская академия

УДК 618.146-006.6-07-08

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия: возможности диагностики и лечения

Мальцева Лариса Ивановна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1
420029, г. Казань, ул. Б. Красная, д. 51, тел. (843) 236-46-41, e-mail: laramalc@mail.ru

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии являются предраковыми поражениями шейки матки. Ключевым фактором развития рака шейки матки является персистенция и интеграция вируса папилломы человека высокого онкогенного риска. В обзоре представлены современные методы диагностики цервикальных интраэпителиальных неоплазий, цитологическая и кольпоскопическая классификации, методы лечения.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, цитологическое исследование, кольпоскопия, вирус папилломы человека.

L.I. MALTSEVA, A.V. AHMETZYANOVA, L.N. FARRAKHOVA, N.A. NIGMATULLINA
Kazan State Medical Academy

Cervical intraepithelial neoplasia: possibilities of diagnosis and treatment

Cervical intraepithelial neoplasia is a precancerous lesions of the cervix. A key factor in the development of cervical cancer is the persistence and integration of human papillomavirus high oncogenic risk. In the review the methods of diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia, cytological and colposcopic classification, treatments are submitted.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, cytology, colposcopy, human papillomavirus

Рак шейки матки занимает второе место по частоте среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин и первое место среди онкогинекологических заболеваний у женщин в возрасте до 30 лет [1]. Раку шейки матки предшествуют цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN). В оригинальной терминологии подобные поражения были подразделены на три стадии: CIN I, включающую недифференцированные клетки на протяжении одной трети расстояния от базальной мембраны до поверхности эпителия, соответствует легкой дисплазии, CIN II – на протяжении двух третей этого расстояния соответствует умеренной дисплазии и CIN III – на протяжении более чем двух третей толщи эпителиального пласта соответствует тяжелой дисплазии и *Cainsitu*. Объединение тяжелой дисплазии и *Cainsitu* в одну категорию было оправдано ввиду сложности их дифференцировки [2].

Диагноз интраэпителиальной неоплазии базируется на семи морфологических критериях: увеличение размеров ядра, изменение формы ядра, увеличение плотности ядерной окраски, ядерном полиморфизме, увеличение митозов, атипичных митозах, нарушении или отсутствии созревания [3].

Заподозрить CIN позволяет цитологическое исследование, обеспечивающее возможность ранней диагностики предраковых состояний рака шейки матки и позволяющее оценить в динамике эффективность проводимой терапии. Точность цитологического теста вариабельна и зависит от многих факторов, таких как методика приготовления мазков, техника приготовления мазков, квалификация лаборанта. Считается, что до 30% случаев рака шейки матки развивается у женщин, которые регулярно проходили цитологический скрининг, при этом забор материала или интерпретация результатов были ошибочными, т.е. давали ложноотрицательные результаты [4].

Цитологическое исследование в настоящее время один из экономически выгодных методов, однако, следует принимать во внимание, что чувствительность его составляет 58%, а специфичность 69% [5].

Очень важным является обнаружение в мазке как плоских, так и эндоцервикальных и метапластических клеток, это подтверждает, что была захвачена зона трансформации, являющаяся зоной максимального риска развития РШМ. В последние годы во многих странах используются цитологические классификации, включающие широкий



спектр патологических изменений шейки. Наиболее распространенной из них является классификация, разработанная в городе Бетесда (США) в 1988 году – The Bethesda System (TBS) (табл. 1). В классификации Бетесда выделяют плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени (squamous intraepithelial lesions low and highgrade – LSIL и HSIL) и инвазивный рак. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени включают изменения, связанные с папилломавирусной инфекцией и слабой дисплазией (CIN I), высокой степени – умеренную дисплазию (CIN II), тяжелую дисплазию (CIN III) и внутриэпителиальный рак. Для обозначения клеточных изменений, трактовка которых затруднена, введен термин ASCUS – atypical squamous cell so fun determined significance (клетки плоского эпителия с атипией неясного значения) ASCUS у женщин репродуктивного возраста характеризуется определенными критериями. Наиболее принципиальным является размер ядра в сравнении со средним размером ядра плоской клетки или плоской метаплазированной клетки. Размеры ядра клетки ASCUS в 2,5-3 раза больше среднего размера плоской клетки или в 1,5 раза больше ядра зрелой метаплазированной клетки. Если в мазке найдены клетки типа ASCUS, риск обнаружить при гистологическом исследовании CIN II– III составляет 10-20%, инвазивного рака – 0,1% [6].

Таблица 1. Терминологическая система Бетесда (2001)

<p>Адекватность образца:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Удовлетворительный (наличие или отсутствие компонента эндоцервикса/зоны трансформации); - Неудовлетворительный (указать причину). <p>Интерпретация/результат исследования:</p> <p>1. Негативный в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Микроорганизмы: Trichomonas vaginalis; Candida; изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу; бактерии, морфологически соответствующие Actinomyces sp.; клеточные изменения, соответствующие герпесвирусной инфекции; - Другие доброкачественные признаки: реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением, радиацией, ВМС; железистые клетки; атрофия. <p>2. Атипии плоских клеток:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Атипические клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US) или атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL (ASC-H); - Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL): ВПЧ-эффект, легкая дисплазия, CIN I; - Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL): умеренная дисплазия, тяжелая дисплазия, CIN II, CIN III, Cainsitu; - Плоскоклеточная карцинома. <p>3. Атипии железистых клеток:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Атипичные железистые клетки (AGC): эндоцервикальные, эндометриальные или не определенные (NOS); - Атипичные железистые клетки, похожие на неопластические: эндоцервикальные, эндометриальные или не определенные (NOS); - Эндоцервикальная аденокарцинома insitu (AIS); - Аденокарцинома.

Все большее применение в клинической практике находит жидкостная цитология — новая технология приготовления

цервикальных образцов. Преимуществом данного метода является уменьшение количества артефактов, связанных с высушиванием образцов, возможность избежать загрязнения проб эритроцитами, воспалительным экссудатом, что обеспечивает высокое качество препаратов. Жидкостная цитология улучшает качество образцов и является более чувствительным методом при более или менее идентичной специфичности по сравнению с традиционным цитологическим исследованием [7, 8].

Кольпоскопия является одним из ведущих методов обследования больных с патологией шейки матки. В настоящее время для интерпретации кольпоскопических картин используется Международная классификация кольпоскопических терминов, одобренная на 14 Всемирном конгрессе Международной федерации по кольпоскопии и цервикальной патологии (IFCPC), состоявшемся в июле 2011 года в Рио-де-Жанейро. Одним из важнейших критериев информативности кольпоскопического исследования является возможность визуализации зоны стыка эпителия. В новой номенклатуре зона трансформации (ЗТ) делится на 3 типа: ЗТ I типа визуализируется полностью; ЗТ II типа визуализируется не полностью, имеет эндоцервикальный компонент; ЗТ III типа полностью не визуализируется. В новой классификации различают тонкий и плотный ацетобелый эпителий. Тонкий ацетобелый эпителий может быть признаком как плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени, так и незрелой метаплазии, реактивных изменений эпителия. Плотный ацетобелый эпителий характерен для плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести. Пунктуация и мозаичность представляют собой проявления атипической васкуляризации эпителия и могут проявляться различными состояниями: воспаления, быстро растущего метапластического эпителия, CIN, рака шейки матки. Нежная мозаика и пунктуация очень тонкие, неинтенсивные, часто сопровождают процессы метаплазии. Грубая мозаика и пунктуация по виду напоминают бульжную мостовую и характеризуют интраэпителиальные неоплазии высокой степени тяжести. К неспецифическим признакам аномальной кольпоскопической картины относятся лейкоплакия, эрозия и характер окрашивания эпителия раствором Люголя. Атипия сосудов является основным признаком при подозрении на инвазию и проявляется в виде хаотически расположенных не анастомозирующих сосудов причудливой формы [9].

Кольпоскопическое исследование обладает невысокой прогностической ценностью – 64,6% при чувствительности 88,4%, специфичности 43,2%. Наиболее специфичными признаками являются ацетобелый эпителий (прогностическая ценность – 91,7%), йодопозитивная мозаика и пунктуация (77,8%), атипическая зона трансформации (77,4%) [10].

Биопсия шейки матки при кольпоскопии необходима во всех случаях, поскольку гистологическому исследованию экзоцервикса в диагностике предраковых процессов принадлежит решающее значение. Для получения достоверных результатов рекомендуется проводить прицельную биопсию под контролем кольпоскопа из пораженных участков шейки матки. Считается, что кольпоскопическая ориентированная биопсия повышает точность диагностики ЦИН на 25%. Некоторые авторы рекомендуют брать несколько образцов ткани шейки матки, особенно при наличии множественных кольпоскопически неоднородных очагов. Эндоцервикальный соскоб исследуется наряду с биопсией шейки матки при ряде патологических состояний, когда требуется дополнительная информация о состоянии цервикального канала



(неудовлетворительная кольпоскопия, во всех случаях HSIL) [10].

Существует биопсия двух видов: точечная (прицельная, punch-biopsy) и эксцизионная (расширенная, excisional biopsy). При этом показано, что чувствительность прицельной биопсии ниже на 50% по сравнению с петлевой электроэксцизией. В то же время, прицельная биопсия вызывает меньше осложнений последующей беременности, чем петлевая электроэксцизия [11].

Подтверждение этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ привело к тому, что диагностика папилломавирусной инфекции стала рассматриваться как важнейший элемент скрининга и профилактики этого заболевания [12].

В скрининговых программах можно использовать только стандартизованные тесты, удовлетворяющие определенным требованиям чувствительности, специфичности, воспроизводимости. ВПЧ-тест должен выявлять по меньшей мере 13 типов ВПЧ высокого онкогенного риска. Разработаны и внедряются ВПЧ-тесты на основе новых технологий: ПЦР в реальном времени – метод, позволяющий определять концентрацию вируса в цервикальном эпителии; технология амплификации нуклеиновых кислот – выявляет мРНК генов E6 и E7 ВПЧ.

Одним из первых отечественных ВПЧ-тестов является тест «Апмли-Сенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL», который был разработан специально для скрининга и основан на ПЦР с детекцией в режиме реального времени. Тест позволяет выявлять и определять концентрацию ДНК 12 типов ВПЧ [9].

На основании данных, полученных во многих крупных международных исследованиях, были сформулированы следующие рекомендации по применению теста на ВПЧ в скрининге рака шейки матки:

- в первичном скрининге у женщин старше 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием или в качестве самостоятельного теста;
- при ведении пациента с ASCUS;
- для мониторинга терапии цервикальных поражений высокой степени- CIN II, CIN III, Cainsitu, инвазивный рак [9].

Обзор исследований, проведенных с целью оценки диагностических характеристик цитологического исследования и тестирования на ВПЧ, показал, что:

- чувствительность ВПЧ-тестирования (88-100%) значительно превышает чувствительность цитологического метода (68-86%);
- специфичность ВПЧ-тестирования (68-97% немного уступает специфичности цитологического исследования (78-99%);
- чувствительность и прогностическая значимость отрицательного теста на ВПЧ в сочетании с отрицательным результатом цитологического теста приближаются к 100% [9].

Попытки усовершенствовать раннюю диагностику рака шейки матки в настоящее время сосредоточены на поиске генов зараженной вирусом клетки – хозяина, экспрессия которых в дисплазиях и карциномах необратимо меняется под действием онкобелков вируса.

Одним из таких генов является ген INK4a (синонимы CDKN2A, MTS1, INK4a/ARF). Он кодирует белок p16ink4a, являющийся ингибитором циклин-зависимых киназ Cdk 4/6. На клеточных структурах было установлено следующее. Онкобелок E7 вируса папилломы высокого онкогенного риска связывается с Rb. При этом распадается комплекс Rb с транскрипционными факторами E2F. Освобождение E2F – сигнал к переходу клетки из стадии G1 в стадию репликации ДНК. Существует негативная обратная связь между наличием и функциональной полноценностью Rb и транскрипционной

активностью гена, кодирующего p16INK4a: активный Rb подавляет транскрипцию INK4a. Нарушение функции Rb и гиперэкспрессия p16INK4a коррелируют на уровне белка, наличие полноценного Rb приводит к исчезновению p16INK4a, а отсутствие Rb вызывает гиперпродукцию p16INK4a. Эти результаты получили подтверждение и на первичных дисплазиях и на карциномах шейки матки. Содержание E7 в CINIII и инвазивных РШМ увеличено, а содержание Rb резко снижено; в подавляющем большинстве клеток РШМ Rb отсутствует [14].

Установлено, что окрашивание p16INK4a-специфическими антителами в дополнение к традиционному гистологическому анализу значительно превышает вероятность совпадения мнений гистологов при решении вопроса о стадии дисплазии. Использование p16INK4a как иммуногистохимического маркера может способствовать уменьшению ложноотрицательной и ложноположительной интерпритации биопсии, и таким образом, значительно повысить эффективность гистологического метода исследования в отношении раннего выявления РШМ [14].

Важный метод профилактики рака шейки матки – проведение тотального цитологического скрининга женского населения. Основываясь на опыте различных стран по организации скрининга рака шейки матки, предлагаются следующие рекомендации для проведения профилактических программ в России: возраст начала скрининга – 25 лет; возраст, в котором нецелесообразно продолжать скрининг – 65 лет; интервалы проведения скрининга – каждые 3 года у женщин моложе 50 лет и каждые 5 лет у женщин в возрасте 50-65 лет [9].

Тактика лечения CIN зависит от результатов клинических, кольпоскопических, морфологических методов исследования. Если при CIN I существует возможность как диспансерного наблюдения, так и деструктивного лечения, то при CIN II, CIN III проводится хирургическое лечение ввиду высокого риска прогрессирования заболевания.

Из хирургических методов лечения бесспорное преимущество имеют методы эксцизии, поскольку позволяют удалить ткань шейки матки на контролируемую глубину, а главное позволяют провести гистологическое исследование всего удаленного образца, т.е. выполнить расширенную биопсию и исключить инвазивный рак. У молодых нерожавших женщин объем удаляемой ткани должен быть минимальным. Деструктивные процедуры (лазерная вапоризация, криоабляция) могут быть проведены у женщин, планирующих беременность, у которых поражение имеет небольшие размеры, расположено на эктоцервиксе и полностью визуализируется при кольпоскопии [15].

В последние годы для лечения патологии шейки матки используется метод фотодинамической терапии, который обладает рядом преимуществ: селективная деструкция патологических участков, которая достигается как за счет преимущественного накопления фотосенсибилизатора в опухолевых и патологических тканях, так и за счет направленности светового воздействия; минимальное повреждение здоровой ткани; отсутствие резистентности и токсичности к повторным циклам; возможность многокурсового лечения и отличное заживление тканей с хорошими косметическими результатами. О.И. Трушина и соавт. (2008) проанализировали результаты фотодинамической терапии: противовирусный эффект был получен в 90,4% случаев [16].

Применение иммуномодулирующих препаратов в сочетании с деструкцией приводит к значительному улучшению состояния системы интерферона в крови. Лечение противовирусными и иммуномодулирующими препаратами



может проводиться вторым этапом после деструкции, так как переход от инфицирования к дисплазии происходит при нарушенном иммунитете, что приводит к длительной персистенции инфекции и является ключевым фактором для возникновения последующего рецидива заболевания [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России, заболеваемость и смертность. — М., 2010.
2. Richart R.M. Cervical Intraepithelial neoplasia // *Pathol. Ann.* — 1973. — Vol. 8. — P. 301-328.
3. Reagan J.W., Seiderman I.L., Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma In situ and dysplasia or typical hyperplasia of the uterine cervix // *Cancer.* — 1983. — Vol. 6. — P. 224-235.
4. Nuovo J., Melnikow J., Howell L.P. New tests for cervical cancer screening / *J. Nuovo // Am. Fam. Physician.* — 2001. — Vol. 64, № 5. — P.780-786.
5. World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. — Geneva: WHO, 2006. — http://www.who.int/reproductive-health/publications/cervical_cancer_gcp/text.pdf.
6. Solomon D., Davey D., Kurman R. et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology // *JAMA.* — 2002. — Vol. 16. — P. 2114-2118.
7. Arbyn M., Bergeron C., Klunkhamer P. et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 111, № 1. — P. 167-177.

8. Ronco G., Segnan N., Giorgi-Rossi P. et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2006. — Vol. 98, № 11. — P. 765-774.
9. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 192 с.
10. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 240 с.
11. Фролова И.И., Бабиченко И.И. Клинико-морфологические исследования дискератозов и предрака шейки матки // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 19-24.
12. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — М., 2004. — 179 с.
13. Narisawa-Saito M., Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins // *Cancer Sci.* — 2007. — Vol. 98, № 10. — P. 1505-1511.
14. Omori M., Hashi A., Nakazawa K. et al. Estimation of prognoses for cervical intraepithelial neoplasia 2 by p16INK4a immunorexpression and high-risk HPV in situ hybridization signal types // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2007. — Vol. 128, № 2. — P.208-217.
15. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. В помощь практикующему врачу. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 192 с.
16. Аполихина И.Н. и др. Фотодинамическая терапия у женщин с папилломавирусной инфекцией // *Рос. вестн. акушер-гинеколога.* — 2007. — № 1. — С. 28-34.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ЗАГРЯЗНИТЕЛИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ЗАТРУДНЯЮТ БЕРЕМЕННОСТЬ

«Супружеские пары, которые подвержены воздействию высоких уровней веществ, известных как полихлорированные бифенилы (ПХБ) и другие аналогичные загрязнители окружающей среды, чаще сталкиваются с трудностями, желая забеременеть и родить здорового ребенка», — отмечается в новом исследовании американских ученых. ПХБ представляют собой химические вещества, которые используются в качестве охлаждающих жидкостей и смазочных материалов в электрооборудовании. Они накапливаются в окружающей среде, и в районе городов их концентрация является повышенной. Во многих случаях соединения присутствуют в почве, воде, а также в пищевой цепи.

Тестовая группа из 501 пар с четырех округов в штате Мичиган и 12 округов в штате Техас пытались забеременеть в период с 2005 по 2009 год. Химический анализ в лаборатории продемонстрировал, что высокие уровни свинца и кадмия в крови потенциально способны вызывать трудности при желании забеременеть. У пар в ходе исследования регулярно брались образцы крови для анализа хлорорганических соединений (ПХБ) и перфторирования (ПФУ).

В результате исследования было установлено, что в 167 парах, где женщины подвергались воздействию загрязняющих веществ, вероятность забеременеть была равна 0,79, а в 138 парах, где аналогичному воздействию подвергались мужчины, эта цифра составляла 0,71. Наиболее опасным для репродуктивной системы был признан перфтороктановый сульфонамид. При долгосрочном воздействии загрязняющих веществ в среднем пары на 26% чаще будут испытывать проблемы при желании забеременеть, и на 13% чаще будут более подвержены бесплодию, если они живут в городах. Если они проживают в районе загрязняющих объектов (заводов, фабрик, станций и т.д.), то они примерно на 62% чаще будут испытывать проблемы при желании забеременеть и на 22% чаще будут подвержены бесплодию.

Источник: Medlinks.ru