

© А. Ф. Урманчеева, Е. А. Ульрих

Санкт-Петербургская медицинская
академия последипломного образования:
кафедра онкологии с курсом клинической
радиологии;
НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова,
Санкт-Петербург

ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ НЕОПЛАЗИИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

■ CIN у беременных является реальным диагнозом, хотя возможна гипер- и гиподиагностика во время беременности. Лечебная тактика консервативная: наблюдение на протяжении беременности, срочные влагалищные роды, через 8 недель повторное обследование. Регресс CIN после родов возможен в 10–40–70 % случаев. При сохранении морфологической картины CIN2, 3 — конизация шейки матки. При отсутствии данных о наличии CIN — тщательный мониторинг, т. к. не исключается рецидив в течение ближайших 3–5 лет.

■ **Ключевые слова:** CIN; беременность; диагностика; лечение

Рак шейки матки остается актуальной проблемой здравоохранения. Ежегодно в мире регистрируется до 400 000 новых случаев инвазивного рака шейки матки, в России это число достигает 12 000. Прогноз заболевания во многом определяется стадией заболевания, и общая пятилетняя выживаемость в Европе составляет 60 %. Средний возраст больных инвазивным раком шейки матки 45–55 лет (от 18 до 80 лет), а умерших — 55–60 лет. Ежегодно в мире погибают до 200 000 женщин от рака шейки матки, в России — 6 000. Однако, благодаря современным достижениям медицины, возможно значительное снижение смертности от данного онкологического заболевания.

Известно, что инвазивным формам рака шейки матки предшествуют преинвазивные формы — цервикальные интраэпителиальные неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia — CIN).

Под аббревиатурой CIN1 подразумевается легкая дисплазия, CIN2 — умеренная дисплазия, CIN3 — тяжелая дисплазия и Ca in situ. В последние годы широкое распространение приобретает оценка атипичных эпителиальных мазков по системе Bethesda: ASCUS (Atypical squamous cells of undetermined significance), LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesions), HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesions), SCC (Squamous cell cancer), AGUS (Atypical glandular cells of undetermined significance), Endocervical adenocarcinoma. Практически LSIL соответствует CIN1, HSIL — CIN2, CIN3. Наибольшие трудности возникают при интерпретации ASCUS и AGUS, т. н. «неясных» мазков, которые могут быть вызваны инфекцией, атрофией, репарацией, но и интраэпителиальными неоплазиями.

Средний возраст больных CIN значительно моложе, на 15–20 лет, что указывает на стадийность опухолевого процесса. Своевременное лечение CIN в объеме органосохраняющих операций позволяет рассчитывать на практически 100 % излечение. Выявление опухоли шейки матки на стадии CIN стало возможным благодаря массовым профилактическим осмотрам с цитологическим исследованием цервикального эпителия на клеточную атипию. Эффективность цитологического скрининга рака шейки доказана многочисленными исследованиями, и признана экспертами ВОЗ, как обязательная процедура в профилактике рака шейки матки. Окончательно нерешенной проблемой цитологического скрининга остается возраст начала обследования (с 20–30 лет или возраста сексуального дебюта), а также интервалов (ежегодно или раз в 2–3 года после двух нормальных мазков). Но самой большой проблемой цитологического скрининга является его организация — трудности

с наибольшим охватом населения. К сожалению, многие женщины остаются вне цитологического скрининга из-за непосещения врача-гинеколога для профилактических онкологических осмотров. Поэтому одной из форм цитологического скрининга можно рассматривать обследование женщин, обращающихся к врачу-гинекологу по различным причинам, в том числе и молодых женщин по поводу беременности.

Выявление рака шейки матки у беременных возможно, но крайне редко. В 1980–1990 годы частота такого сочетания составляла 1,2:10 000 беременных. Внедрение цитологического скрининга снизило этот показатель в последние годы. Диагностика экзофитных или эндофитных опухолей у беременных становится казуистикой. Проведение цитологического скрининга среди беременных позволяет выявлять ранние формы рака шейки матки. Но в то же время, цитологический скрининг среди беременных имеет свои особенности. По результатам различных исследований у 5 % беременных выявляются атипичные мазки. По данным J. R. Lurain, D. G. Gallup в среднем у 1,3–2,2 % акушерских пациенток регистрируется цитологическая атипия [6]. По нашим данным, при обследовании 4 230 беременных мазки, отнесенные к III, IV классу по Папаниколау, были выявлены у 22-х беременных (0,5 %), при углубленной диагностике у 6-ти из них подтвержден CIN3, у 1-й — микроинвазивный рак [2].

При обследовании беременных, необходимо отметить, увеличивается как число ложноположительных, так и ложноотрицательных цитологических результатов. Во время беременности под воздействием гормональных факторов на слизистую шейки матки кольпоскопическая, цитологическая и гистологическая картины несколько меняются. При кольпоскопии определяются белесоватые точечные возвышения в связи с очаговой физиологической гипертрофией эпителия, обширная сеть сосудов. Во II и III триместрах наблюдаются отечные гипертрофированные сосочки слизистой цервикального канала (физиологическая эктопия призматического эпителия), при расширенной кольпоскопии определяются белые пятна метаплазированного эпителия на фоне выраженного сосудистого рисунка, из расширенных протоков функционирующих желез выделяется вязкая слизь. При цитологическом исследовании определяется активный цитолиз клеток с наличием большого количества «голых ядер». При гистологическом исследовании, как правило, наблюдаются повышенная васкуляризация, отек, лимфоцитарная инфильтрация, децидуоподобная реакция стромы. Часто определяется смещение сквамозно-призматического стыка эпителия

в направление эктоцервикса. Многослойный сквамозный эпителий нередко гиперплазирован с нарушением дифференциации клеток, в эпителии могут быть обнаружены дополнительные кровеносные капилляры. Характерны перемещение расширенных желез на влагалищную часть шейки матки, процессы метаплазии призматического эпителия, усиление процессов секреции [1]. Выше перечисленные физиологические изменения во время беременности, регрессирующие в течение 2–4 месяцев после родов, могут привести к заблуждениям в постановке диагноза при кольпоскопическом и цитологическом обследованиях беременной женщины.

Помимо возможной гипердиагностики злокачественных процессов на шейке матки у беременных при цитологическом скрининге не менее опасным может быть гиподиагностика в связи со скептическим отношением клиницистов и морфологов к возможным малигнизированным внутриэпителиальным изменениям у беременных. Долгое время существовало мнение, что выявленный CIN во время беременности не является истинным, т. к. часто регрессирует после родов и аборт, и, следовательно, пролиферативные изменения во время беременности симулируют малигнизированный процесс. Работы, выполненные в 1950–70-е годы убедительно продемонстрировали, что малигнизированные внутриэпителиальные изменения совершенно не связаны с пролиферативными процессами, возникающими во время беременности [7]. В настоящее время факт выявления CIN при беременности не вызывает сомнений. Частота выявления CIN3 среди беременных составляет 3:10 000 [3], т. е. такая же, как среди небеременных, по данным J. F. Wanless [13] — 0,025 %, в то время N. F. Hacker et al. [4] на основании реанализа 14 исследований приводит сводную цифру 0,13 %.

Как известно, в случае цитологической картины, соответствующей HSIL (CIN2, 3) или ASCUS в алгоритм скрининга включается кольпоскопия с прицельной биопсией и при подтверждении CIN2, 3 — конизация шейки матки. Активная тактика в отношении CIN2, 3 объясняется возможной прогрессией в инвазивный рак, хотя до 30–40 % CIN2,3 могут самопроизвольно регрессировать или длительное время находиться в состоянии стабилизации.

В отношении беременных в случае выявления CIN2, 3 агрессивная диагностико-лечебная тактика последние годы сменяется консервативной. Во-первых, более консервативная тактика у беременных объясняется тем, что риск прогрессии CIN2, 3 за столь короткий временной интервал крайне минимален. Во-вторых, в нескольких ис-

следованиях отмечена высокая частота регресса CIN2, 3 после родов. По данным K. Kiguchi et al. [5], умеренная дисплазия (CIN2) регрессировала в 74,1 %, тяжелая (CIN3) — в 53,8 %. Этими же авторами прогрессия в инвазивную карциному зафиксирована в 0,4 %. Спорным остается роль вида родоразрешения на регресс CIN. В двух публикациях [8, 11] отмечен регресс интраэпителиальных неоплазий в 40 % после кесарева сечения. Тогда, как в работе D. Ahdoot et al. [12] не было зарегистрировано ни одного случая регресса после кесарева сечения, и в 60 % — после влагалищных родов, что объяснялось десквамацией диспластического эпителия вследствие родовой травмы. По данным N. P. Yost et al. [9], регресс CIN2, 3 составил 70 % независимо от вида родоразрешения. По нашим данным у 6 из 46 пациенток (13 %), которым CIN3 был установлен во время беременности, а лечение проводилось после родов или аборта, также не были выявлены элементы CIN3 в удаленном конусе шейки матки [2].

Таким образом, принимая во внимание выше изложенное, при проведении цитологического скрининга среди беременных в случае выявления в мазках картины, соответствующей умеренной или тяжелой дисплазии и даже *Ca in situ* (CIN2, 3) возможно избежать травматичной процедуры, как конусовидной биопсии, которая может вызвать кровотечение, спонтанный аборт, преждевременные роды, инфекции. Необходимым является выполнение кольпоскопии, и при подозрении на инвазивный процесс производство прицельной биопсии. Все дополнительные диагностические и лечебные мероприятия при исключении инвазивного рака откладываются на послеродовой период, не ранее, чем через 2 месяца. Несмотря на приведенные данные о значительной частоте регресса интраэпителиальных неоплазий непосредственно после родов, данная категория пациенток требует тщательного мониторинга, т. к. по данным R. J. Kaplan et al. [10] сохраняется высокий риск рецидива интраэпителиальных неоплазий в течение ближайших 2–5 лет, не только HSIL, но и LSIL.

Литература

1. Коханевич Е. В. Кольпоцервикоскопия : атлас / Коханевич Е. В., Ганина К. И., Суменко В. В. — Киев: Вища школа, 1997. — 49 с.
2. Урманчеева А. Ф. Рак шейки матки и беременность / Урманчеева А. Ф. // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 183–193.
3. Cancer detecting during pregnancy / Jones F. G., Schwinn C. P., Bullock E. R. [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1968. — Vol. 10. — P. 298–307.
4. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy / Hacker N. F., Berek J. S., Lagasse L. D. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1982. — Vol. 59. — P. 735–746.
5. Dysplasia during pregnancy: A cytologic follow-up study / Kiguchi K., Bibbo M., Hasegawa T. [et al.] // J. Reprod. Med. — 1981. — Vol. 26. — P. 66–72.
6. Lurain J. R. Management of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy / Lurain J. R., Gallup D. G. // Obstet. Gynecol. — 1979. — Vol. 53. — P. 484–488.
7. Marsch N. Carcinoma in situ of the human uterine cervix in pregnancy, prevalence and postpregnancy persistence / Marsch N., Fitzgerald P. J. // Cancer. — 1956. — Vol. 9. — P. 1195–1207.
8. Parity as a risk factor for cervical cancer / Brinton L. A., Reeves W. C., Brenes M. M. [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 1989. — Vol. 130. — P. 486–496.
9. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions / Yost N. P. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 93, N 3. — P. 359–362.
10. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy / Kaplan K. J., Dainty L. A. [et al.] // Cancer. — 2004. — Vol. 102, N 4. — P. 228–232.
11. Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain / Bosch F. X., Munoz N., de Sanjose S. [et al.] // Int. J. Cancer. — 1992. — Vol. 52. — P. 750–758.
12. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period / Ahdoot D. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 178. — P. 1116–1120.
13. Wanless J. F. Carcinoma of the cervix in pregnancy / Wanless J. F. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1971. — Vol. 110. — P. 173–177.

Статья представлена А. Г. Савицким
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

CIN AND PREGNANSY

Urmancheeva A. F., Ulrikh E. A.

■ **Summary:** CIN in pregnant women is a realistic diagnosis, though it able to be hyper and hypo diagnosis. Conservative management is proposed during gestation. Reexamination should be done since 8 weeks after vaginal delivery. Post pregnancy regression of CIN is documented in 10–40–70 %. The conization is performed in cases with CIN2, 3 in postpartum period. The follow-up should be for all patients because of high rates of recurrence CIN during 2–5 years after the diagnosis of CIN in the ante partum.

■ **Key words:** CIN; pregnancy; diagnosis; treatment