

# ПРЕДРАКОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Истинным предраковым состоянием являются неопластические изменения эпителия (цервикальные интраэпителиальные неоплазии, CIN). Причиной развития неопластических процессов считается вирус папилломы человека.

**Ключевые слова:** предрак шейки матки, интраэпителиальные неоплазии, вирус папилломы человека, папиллома-вирусная инфекция.

E.A. MEZHEVITINOVA, MD, P.R. ABAKAROVA, PhD in medicine, Y.S. KHLEBKOVA

Scientific center for obstetrics, gynecology and perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow

PRECANCEROUS CERVICAL LESIONS. Treatment approach

Neoplastic epithelial changes (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) can be precancerous. Human papillomavirus is considered to be the cause of neoplastic processes.

**Keywords:** precancerous conditions of the cervix, intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, papillomavirus infection.

Доказано, что заболевания шейки матки, в т. ч. рак шейки матки, ассоциированы с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Именно длительная персистенция ВПЧ в тканях органов нижнего отдела генитального тракта провоцирует развитие предраковых и раковых процессов шейки матки. Раннее выявление изменений эпителия, обусловленных ВПЧ, для предотвращения развития предрака и рака шейки матки осуществляется с помощью скрининга (основные методы – цитологическое исследование и ВПЧ-тест).

### Предрак шейки матки

**Клиническая картина.** CIN шейки матки и преинвазивная карцинома не имеют характерной клинической картины, как правило, протекают бессимптомно. Жалобы обусловлены сопутствующей гинекологической патологией. Выявление CIN – сложный процесс, т. к. она может располагаться на визуально не измененной шейке матки или сочетаться с фоновыми процессами. Четкой связи обнаружения CIN с макроскопическими изменениями шейки матки, такими как, например, эктопия, не существует. Чаще отмечается сочетание CIN с лейкоплакией шейки

**CIN ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ НАРУШЕНИЯМИ В СТРОЕНИИ КЛЕТОК И СЛОЕВ ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ. ИЗМЕНЕННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ СТАНОВЯТСЯ АТИПИЧНЫМИ – КРУПНЫМИ, БЕСФОРМЕННЫМИ, С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЯДРАМИ И ИСЧЕЗНОВЕНИЕМ РАЗДЕЛЕНИЯ ЭПИТЕЛИЯ НА СЛОИ.**

**МКБ-Х – ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ N 87.0-9**

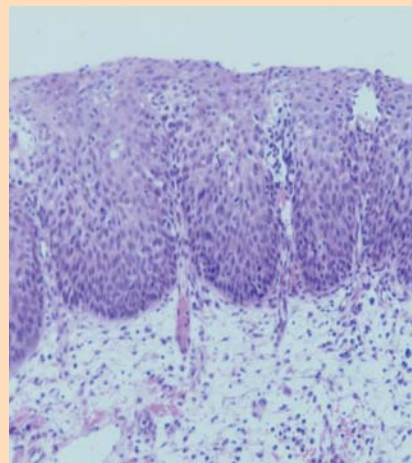
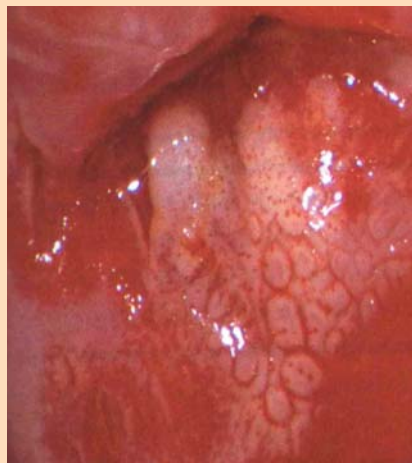
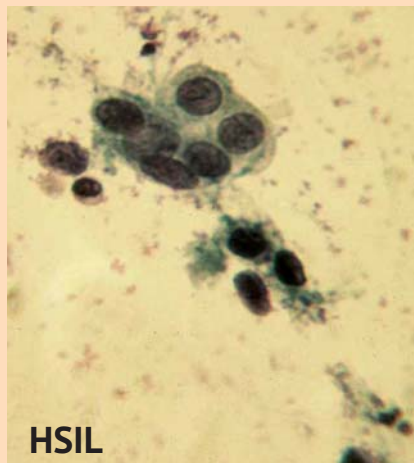
		ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ				
		Низкая степень		Высокая степень		
		Цервикальная интраэпителиальная неоплазия				
		1 ст.	2 ст.	3 ст.		
		Слабая дисплазия	Умеренная дисплазия	Выраженная дисплазия	CIS	Микроинвазивная карцинома
Норма						
Койлоцитоз						

матки, а также с плоскими и инвертированными кондиломами.

**Диагностика.** Диагноз предракового состояния ставится при проведении комплексного обследования: цитологического, кольпоскопического, биопсии, выскабливания цервикаль-

ного канала с последующим гистологическим исследованием. Основным методом диагностики предраковых состояний шейки матки является гистологическое исследование патологически измененных участков шейки матки.

## КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ЦИТОЛОГИЕЙ, ГИСТОЛОГИЕЙ И КОЛЬПОСКОПИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ



### Предраковые процессы и зона трансформации

Кольпоскопическое исследование дает возможность выявить изменения, позволяющие отличить норму от патологии и тяжелую патологию от легкой; причем тяжелую дисплазию легче отличить от легкой, чем легкую дисплазию от нормы. Кроме того, одна кольпоскопическая картина может по-разному трактоваться разными врачами, это зависит от их квалификации.

Нормальная зона трансформации отличается от ненормальной наличием ацетобелого эпителия, кровенос-

ных сосудов и их реакцией на обработку шейки матки раствором уксусной кислоты. Для проявления ацетобелого эпителия раствор 3–5%-ной уксусной кислоты должен действовать в течение 1–2 мин. Чем быстрее проявляется ацетобелый эпителий и чем более он плотный, тем тяжелее патология. Степень изменения ацетобелых участков – единственный критерий, статистически связанный со степенью тяжести процесса. Наиболее тяжелые поражения чаще всего выявляются в зоне перехода многослойного плоского эпителия в

цилиндрический. Зона ацетобелого эпителия после обработки 0,5%-ным раствором йода всегда йод-негативна и имеет четкие контуры

### Кольпоскопия и межкапиллярные расстояния

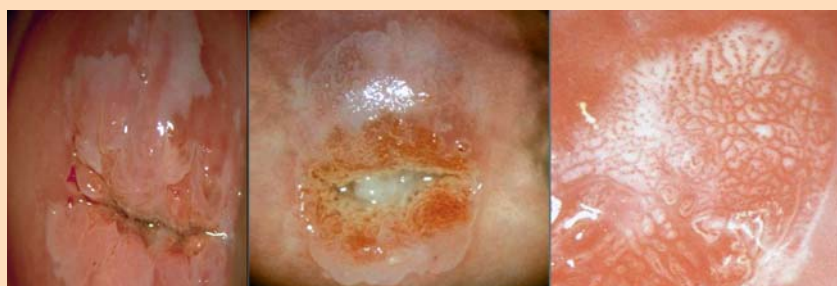
Вовлеченные в диспластический процесс сосуды формируют своеобразную сетку в виде плиточной мозаики и образуют пространства, окруженные сосудами. Эти пространства могут быть большими или маленькими, округлыми или многоугольными, одинаковой или разной формы.

### Кольпоскопия и сосудистый рисунок

В очаге CIN сосуды не сливаются между собой. Метапластический эпителий полностью заполняет складки цилиндрического эпителия. По мере пролиферации многослойного плоского эпителия участки цилиндрического эпителия и его сосуды сдавливаются. Расстояние между капиллярами увеличивается, питание эпителия нарушается. Дальнейшая пролиферация невозможна без развития васкуляризации. Наступает биологическое равновесие, и поэтому даже при отсутствии лечения CIN 3 может существовать несколько лет. Опухоль стимулирует рост капилляров, что, в свою очередь, обеспечивает ее метаболические потребности и возможность дальнейшего роста. Атипичные сосуды не ветвятся.

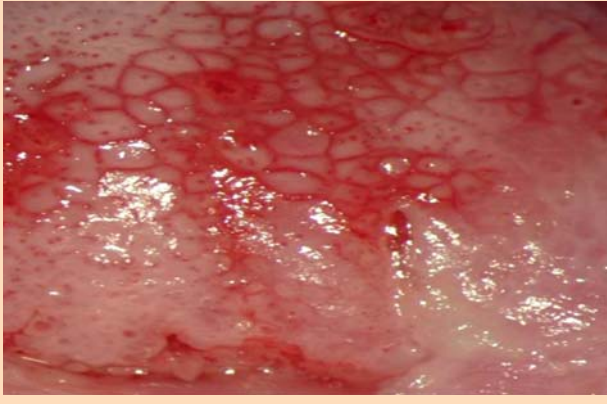
### КОЛЬПОСКОПИЯ И МЕЖКАПИЛЛЯРНЫЕ РАССТОЯНИЯ

- Сосуды могут быть нежными и слегка извитыми или грубыми и сильно извитыми
- При CIN 1 изменения могут не визуализироваться или появляться нежной мозаикой с одинаковыми по форме межсосудистыми участками

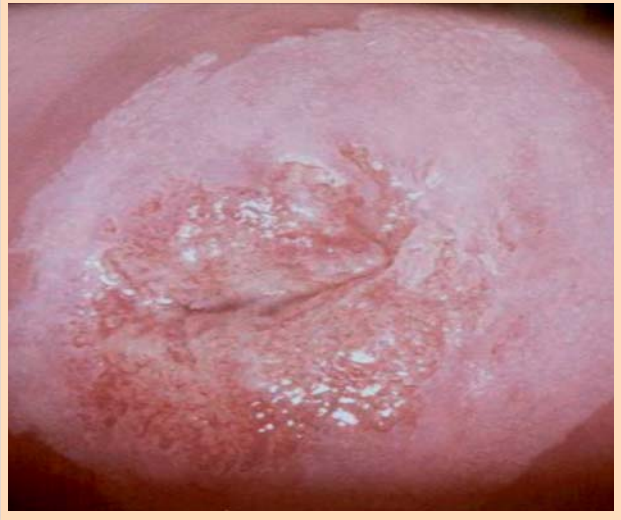




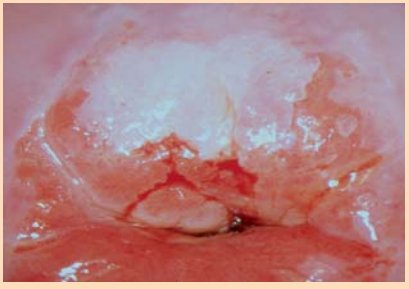
- CIN 2 и CIN 3 представляют собой мозаику с грубыми разнокалиберными сосудами и разными по форме межсосудистыми участками
- Пунктация (нежная и грубая) и мозаика (нежная и грубая) обусловлены некоторыми интраэпителиальными изменениями без малигнизации



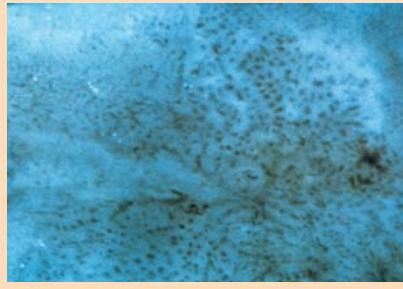
Ацетобелый эпителий при HSIL (CIN 2)



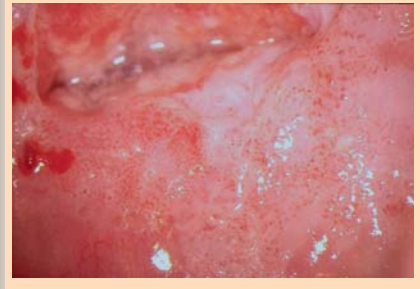
Ацетобелый эпителий при HSIL (CIN 3)



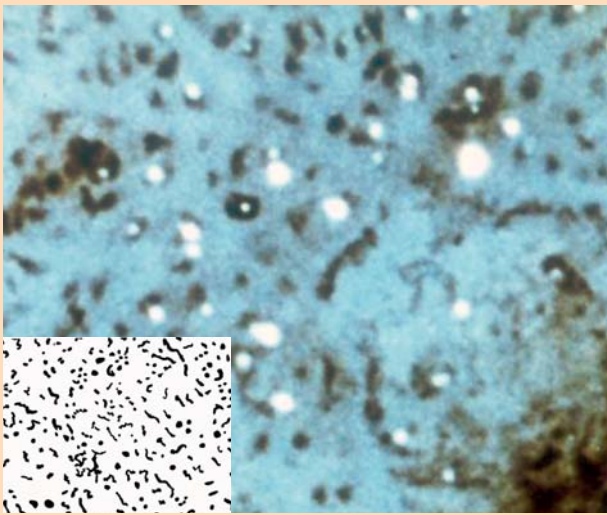
Пунктация при CIN 1 и CIN 2



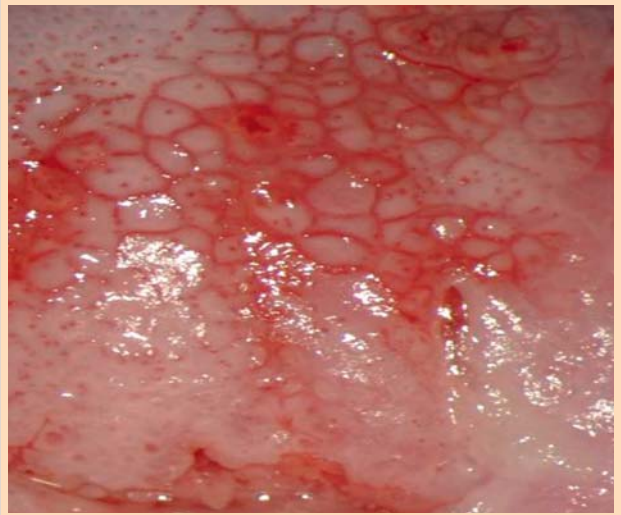
Ацетобелый эпителий при HSIL (CIN 3)



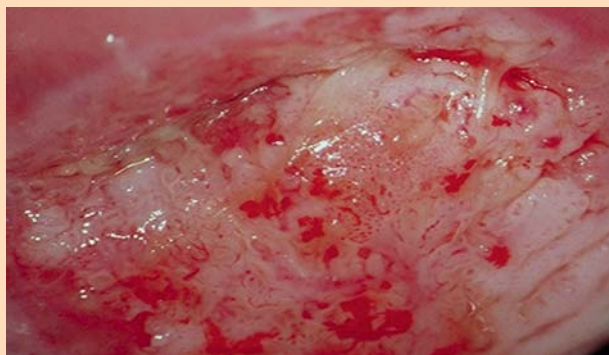
Пунктация при CIN 1 и CIN 2



HSIL (CIN 3)



### АТИПИЧЕСКИЕ СОСУДЫ ПРИ РАКОВОМ ПОРАЖЕНИИ ШЕЙКИ МАТКИ



#### Предраковые процессы и кольпоскопическая картина

Главная задача врача при проведении кольпоскопии – выявить участки измененного эпителия, взять биопсию из очагов, где предполагается CIN 2–3 или инвазивный рак и определиться в необходимости выскабливания цервикального канала.

Еще недавно существовало противоречие по нескольким аспектам диагностики и ведения цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Вопрос о необходимости хирургического лечения при CIN 3 не ставился. Активно обсуждался вопрос о возможности консервативного лечения женщин с CIN 2 и тактике ведения женщин при CIN 1. В структуре цервикальной патологии граница между предраковыми и доброкачественными поражениями может быть проведена между CIN 1 и CIN 2–3.

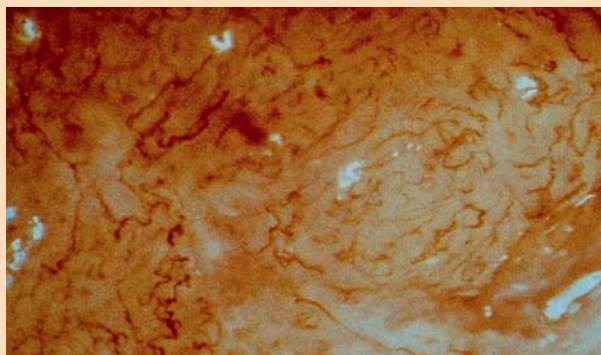
В классификации Бетесда, разработанной в 1988 г., выделяют плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени (squamous intraepithelial lesions low and highgrade – L-SIL и H-SIL) и инвазивный рак. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени включают изменения, связанные с папиллома-вирусной инфекцией (ПВИ) и слабой дисплазией (CIN 1), а высокой степени – умеренную дисплазию (CIN 2), тяжелую дисплазию (CIN 3) и внутриэпителиальный рак.

#### Поражения легкой степени (L-SIL)

Подавляющее большинство L-SIL развивается на фоне инфицирования высокоонкогенными типами ВПЧ, чаще всего ВПЧ 16. Большинство женщин с L-SIL инфицированы более чем одним типом ВПЧ. На ранних стадиях своего развития L-SIL является обратимым заболеванием, у большей части женщин (91%) может произойти регресс в течение последующих 3 лет. CIN 1 чаще всего представляет собой проявление продуктивной вирусной инфекции, обладает низким злокачественным потенциалом и редко требует лечения. Риск CIN 2 или более тяжелых изменений невелик и составляет примерно 28%.

Рекомендовано консервативное лечение и контроль цитологического мазка 1 раз в 6 мес. или/и ДНК ВПЧ 1 раз в год. При трижды отрицательных результатах проводится стандартный скрининг.

### ШТОПОРООБРАЗНЫЕ СОСУДЫ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ



#### Консервативная терапия

Антибактериальные средства назначаются местно, парентерально и перорально. Обязательна коррекция нарушенного биоценоза влагалища при проведении антибактериальной терапии. С этой целью назначаются зубитики (бактериальные биологические препараты), содержащие живые культуры микроорганизмов из флоры человека, например бифидобактерии бифидум, лактобактерии ацидофильные и др.

Течение ПВИ во многом зависит от состояния иммунной системы. В 70–80% случаев оно может быть транзитным, и тогда наблюдается спонтанное очищение пораженной ткани от ВПЧ. Столь благоприятный исход возможен у молодых женщин с нормальным состоянием иммунной системы. В 20–30% случаев при ВПЧ-инфекции наблюдается прогрессирование заболевания. После элиминации вируса у части женщин сохраняются субклинические проявления инфекции, которые могут переходить в клиническую фазу у женщин с нарушением иммунитета. Наиболее неблагоприятное течение – персистирующее. При этом ВПЧ «обманывает» иммунную систему макроорганизма, что позволяет ему длительно персистировать ввиду своих эволюционно приобретенных особенностей – репликационный цикл ограничен эпителием, нет виремии, цитолиза воспаления, имеется локальная иммуносупрессия за счет вирусных белков.

Персистенция ПВИ – выявление одного и того же высокоонкогенного типа ВПЧ (трехкратно) на протяжении длительного периода времени (3 года) опасна в отношении развития CIN. При нарушениях механизмов контроля пролиферации ВПЧ-инфекция переходит в субклиническую и клиническую стадию. Так как состояние иммунной системы во многом определяет характер течения ВПЧ-инфекции, для повышения эффективности лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний целесообразным является применение медикаментозной противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Используются такие препараты, как Изопринозин, полисахариды побегов *Solanum tuberosum* и др. Изопринозин обладает противовирусным, иммуномодулирующим действием и может использоваться как самостоятельный препарат при легкой степени CIN. Из местных комбинированных антибактериальных средств применяются вагинальные суппозитории, таблетки (метронидазол, тиоконазол, миконазола нитрат и др.).

## ИЗОПРИНОЗИН ДЕЙСТВУЕТ В ТРЕХ НАПРАВЛЕНИЯХ:



Источник: Инструкция по медицинскому применению Изовопринозина РУ П №015167/01 от 11.02.2010.

Для лечения и ликвидации CIN нет преимущественного метода консервативной терапии. Тщательный цитологический контроль и возможное последующее кольпоскопическое наблюдение без активного лечения – предпочтительная тактика ведения пациенток с CIN 1. Но она не лишена некоторого риска, т. к.:

- существует возможность того, что имеется поражение тяжелой степени, которое не было правильно диагностировано;
- характерным является то, что поражения тяжелой степени могут развиваться в период наблюдения;
- невозможно проводить дальнейшее наблюдение.

Активное ведение женщин с CIN 1 рекомендуется в следующих случаях:

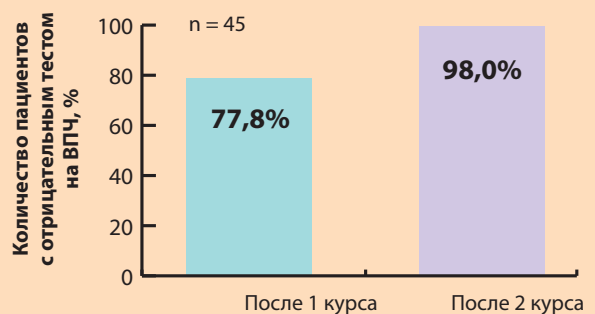
- неудовлетворительная кольпоскопическая картина;
- обширные повреждения;
- длительность течения CIN 1 (>18 мес.);
- возраст старше 35 лет;
- невозможность дальнейшего наблюдения.

### Поражения тяжелой степени (H-SIL)

У 70–75% женщин с H-SIL при гистологическом исследовании диагностируется CIN 2–3 и у 1–4% – инвазивный рак. Если CIN 2–3 подтверждена биопсией, то имеется повышенный риск развития инвазивного рака и пациентка должна быть пролечена.

Рекомендована эксцизия следующими методами: холодный нож, лазерная конизация, петлевая электроэксцизия.

## ПРИ СОБЛЮДЕНИИ ПОЛНОГО КУРСА ИЗОПРИНОЗИНА В 98% СЛУЧАЕВ ЭЛИМИНИРУЕТСЯ ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА (ВПЧ)



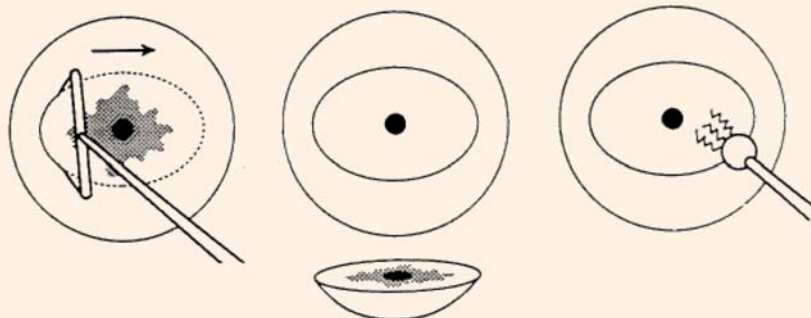
Изовопринозин назначали в комбинированном лечении дисплазии шейки матки по 3 г/сут 10 дней повторными курсами.

Интервал между курсами – 10 дней.

Источник: Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В., Козаченко В.Л., Никогосян С. Гинекология, 2005, 7: 170–174.



## ПРОЦЕДУРА ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПЕТЛЕВОЙ ЭКСЦИЗИИ (LEEP) ПОРАЖЕНИЯ ВНЕШНЕЙ ЧАСТИ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ОДНОРАЗОВОМ ПРОПУСКЕ



Электрохирургия заболеваний  
нижнего генитального тракта,  
связанных с ВПЧ, 1992 г.

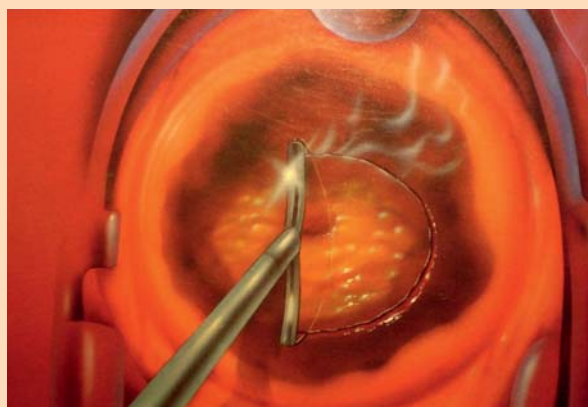
Абляция применима только в тех случаях:

- когда зона трансформации визуализируется полностью;
- нет признаков атипии желез;
- нет признаков инвазивных поражений;
- нет расхождений между данными кольпоскопического, цитологического и гистологического исследований.

Когда эксцизия проводится с лечебной целью, необходимо приложить все усилия, чтобы удалить пораженный участок одним куском. Удаление ткани должно происходить на глубину более 6 мм. Гистологический отчет должен содержать информацию о размере образца и состоянии резецированных краев в отношении интраэпителиального или инвазивного поражения.

У женщин старше 50 лет с неполной эксцизией и CIN по краю эндоцервикса высока вероятность рецидива. В связи с этим необходимо проведение адекватного цитологического контроля за эндоцервиксом.

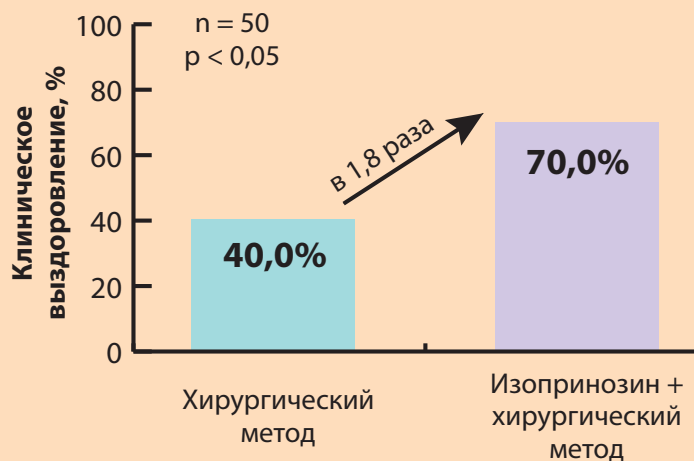
Эпителизация шейки матки после конизации и эксцизии происходит в течение 2–3 мес. Возможные осложнения – ранние (кровотечения в момент операции, нарушения менструальной функции, цервициты) и поздние (стенозирование канала шейки матки, эндометриоз, рецидивы, укорочение шейки матки и цервикального канала с развитием хронических воспалительных процессов верхних отделов гениталий) требуют профилактики и лечения. В качестве восстановительного и противорецидивного лечения применяется инозин пранобекс (Изопринозин), имеющий противовирусное и иммуномодулирующее действие. Препарат назначается в дозе по 50 мг/кг/сутки, разделенной на 3–4 приема в течение 10 дней. Далее 10 дней перерыв, 2–3 курса.



Особенности диагностической и лечебной тактики ведения CIN у беременных (ASCCP, 2006):

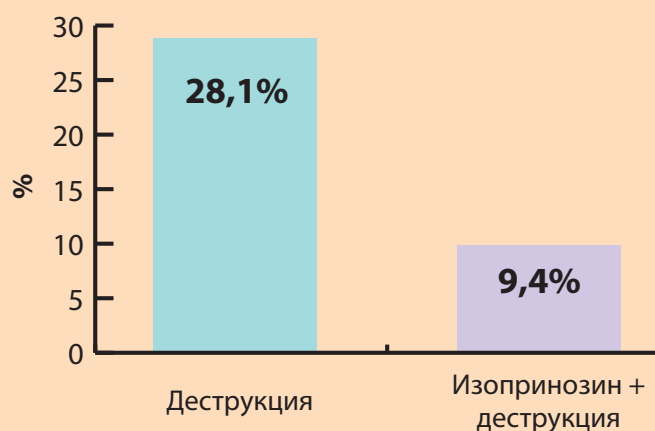
- на ранних сроках беременности у женщин с гистологически подтвержденным диагнозом CIN 2–3 допустимо проведение кольпоскопического и цитологического исследования с интервалом каждые 12 нед.;
- биопсия или диагностическая эксцизия рекомендуется только в том случае, когда возникает подозрение на инвазивный рак и только в условиях стационара (повышен риск кровотечения и прерывания беременности);
- повторное исследование рекомендуется через 6 нед. после родов;
- активное лечение беременной пациентки допустимо только при инвазивном раке.

**ПРИ ПОЛНОМ КУРСЕ ИЗОПРИНОЗИН ПОЗВОЛЯЕТ УВЕЛИЧИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ В 1,8 РАЗА ПО ДАННЫМ КОЛЬПОСКОПИИ**



Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б., Турчанинов Д.В. // Гинекология 2012, Т. 14, №4, С. 62-66.  
Клиническое выздоровление у больных с тяжелой дисплазией шейки матки (CIN II-III) в зависимости от метода лечения через 4 мес. По данным кольпоскопии

**ПРИ СОБЛЮДЕНИИ ПОЛНОГО КУРСА ТЕРАПИИ ИЗОПРИНОЗИНА В 3 РАЗА УМЕНЬШАЕТСЯ ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПВИ**



Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // РМЖ 2007. Том 16. №3. С.14

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».

За дополнительной информацией обращаться:  
ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валуева, дом 35.  
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235. www.teva.ru