

Сельков С.А. Ранняя диагностика и лечение предраковых состояний шейки матки / С.А. Сельков, С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек, Г.Н. Веденева // Акушерство и гинекология. – №3. – 2005. – С. 17-20.

С.А. СЕЛЬКОВ, С.В. РИЩУК, Д.Ф. КОСТЮЧЕК, Г.Н. ВЕДЕНЕВА
(С.-ПЕТЕРБУРГ)

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Эпидемиология. Рак шейки матки (РШМ) является ведущим в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности в развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки, а также важной медицинской и социальной проблемой во всех экономически развитых странах. По данным ВОЗ ежегодно в мире выявляется около 500 000 заболеваний РШМ [40]. РШМ занимает второе место в мире по распространённости злокачественных новообразований у женщин, уступая лишь раку молочной железы. Каждый год в странах Европейского союза отмечается более 25 тысяч случаев новых заболеваний и около 12 тысяч летальных случаев [16]. В России в настоящее время ежегодная заболеваемость РШМ составляет 14,9 на 100 тысяч женщин [2]. В С.-Петербурге ежегодно вновь выявляется более 300 случаев РШМ [13]. Более 40% больных инвазивным РШМ умирают от прогрессирования заболевания в течение первых 5 лет с момента установления диагноза [23]. В последние годы в экономически развитых странах отмечен рост частоты возникновения РШМ среди женщин молодого и среднего возраста [37].

Этиология. На сегодняшний момент общепризнанно, что РШМ является первым выявленным типом рака, в формировании которого участие папилломавируса человека (ПВЧ) не вызывает сомнений [18,41]. При международном мультицентровом обследовании около 1000 женщин больных РШМ у 95% из них был обнаружен ПВЧ. В настоящее время идентифицировано более 100 типов ПВЧ. Их онкогенный потенциал существенно варьирует. По способности инициировать диспластические (предраковые) изменения и рак аногенитальной области ПВЧ условно разделены на группы «высокого» (16, 18), «среднего» (31, 33, 35, 36, 45, 51, 52, 58) и «низкого» (6, 11, 42, 43, 44) риска. ПВЧ 16 и 18 типов преобладают над другими типами при РШМ. Причём ПВЧ 16 типа выявляются в 50-70% случаев, а в 10-20% - ПВЧ 18 типа. В отличие от ПВЧ 16 типа ПВЧ 18 типа ассоциирован с развитием аденокарцином и имеет более высокий онкогенный потенциал. С ним связывают быстрый темп опухолевой прогрессии, низкий уровень дифференцировки инфицированного эпителия и более неблагоприятный прогноз [15].

Долгосрочные исследования показали, что у женщин с наличием ДНК ПВЧ «высокого» онкогенного риска дисплазия развивается в 15 - 28% случаев, в то время как у женщин с отсутствием ДНК ПВЧ лишь в 1 - 3% случаев [38].

На большом фактическом материале последних 40 лет получены данные о возможности самопроизвольной элиминации ПВЧ и регрессии CIN. Так, частота регрессии CIN1 составила 57%, персистенции – 32%, прогрессии в CIN 3 – 11% и малигнизации – 1%. Частота прогрессирования CIN 3 в инвазивный рак в течение 10 лет при отсутствии лечения составила около 40% [17,34].

Факторы риска. На сегодняшний день участие ПВЧ высокого онкогенного риска в формировании РШМ доказано и является достаточно значимым, однако не единственным фактором. Современные эпидемиологические исследования подтвердили значение следующих факторов риска для развития РШМ: раннее начало половой жизни, ранние первые роды, частая смена половых партнёров, венерические заболевания (в том числе у половых партнёров). Высказывается мнение о канцерогенном действии смегмы и спермы [21]. Вероятность онкогенеза увеличивается во время беременности [27]. Установлено, что использование барьерных методов защиты приводит к достоверному снижению заболеваемости РШМ [3, 4]. Длительное использование оральных контрацептивов также обсуждается, как возможный фактор риска РШМ. Имеются убедительные данные о повышенном риске РШМ у курящих женщин, допуская канцерогенную роль содержащихся в табачном дыме никотина и котинина [27, 32]. Однако не исключено, что курение является лишь маркёром социального поведения. Предполагается участие некоторых патогенов в формировании РШМ, в частности *Chlamydia trachomatis*, Эпштейн-Барр вирус, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, HIV 1 и 2, *Treponema pallidum* [15, 33, 36, 39]. Доказана роль фоновых заболеваний, в частности, цервицитов различной этиологии в формировании РШМ [19]. Увеличивается риск заболевания при недостаточности витамина А, В12, бета-каротина, витамина С, фолиевой кислоты [15, 35]. Нельзя забывать о генетической детерминированности многих заболеваний. Не является исключением и РШМ. Есть данные о предрасположенности к РШМ женщин с антигеном DQw3, DQB1* 0301 [30] Риск прогрессирования значительно повышается у женщин, которым на момент выявления первых патологических изменений при онкоцитологии было меньше 25 лет.

Патогенез. Вопрос о механизме участия ПВЧ в канцерогенезе достаточно сложный. Ключевую роль в процессе опухолевой трансформации играют вирусные гены Е6 и Е7, взаимодействующие с некоторыми клеточными белками. Из продуктов этих генов наиболее изучен белок р53, участвующий в регуляции транскрипции, контроля клеточного роста и процесса дифференцировки клеток.

Установлено, что важным этапом в этом процессе является интеграция вирусной ДНК в хромосомы эпителиальных клеток, что индуцирует нестабильность клеточного генома. Предполагают, что интеграция представляет собой активационный механизм прогрессии неоплазии к более тяжелой степени и раку.

Несмотря на доказательства иницирующей роли вирусных генов (особенно при РШМ) в развитии опухолевого процесса, существует довольно большое количество экспериментальных фактов, свидетельствующих о том, что для превращения нормальной клетки в опухолевую, кроме активности вирусных генов, необходимы дополнительные изменения в генетическом аппарате клеток, включая утрату функций некоторых генов. Можно полагать, что роль вирусной инфекции сводится к запуску многостадийного процесса трансформации, который в значительной степени контролируется клеточными факторами. По-видимому, в клетках в результате интеграции вирусного генома в геном клетки и функционирования вирусных онкогенов, происходит накопление дополнительных (вторичных) генетических изменений. Эти изменения могут быть причиной инактивации генов-супрессоров опухолевого роста и других клеточных генов, участвующих в контроле клеточного деления.

Клиника. Как образно писал Koss (1979), онкологическая патология шейки матки подобна айсбергу - только незначительная часть процессов находится на поверхности и может быть замечена невооруженным глазом.

Выявление дисплазии является сложным процессом, так как она может располагаться на визуально неизменной шейке матки или сочетаться с фоновыми процессами. Не существует четкой связи обнаружения дисплазии с макроскопическими изменениями шейки матки, такими, как, например, эктопия. Чаще отмечается сочетание дисплазии с лейкоплакией шейки матки, а также плоскими и инвертированными кондиломами. Окончательный диагноз ставится на основании данных лабораторного исследования.

Диагностика. В проблеме профилактики и ранней диагностики РШМ ключевое положение занимают два основных направления. Во-первых, цитологическое и гистологическое исследование с подтверждением наличия и оценкой степени тяжести диспластического процесса. Во-вторых, подтверждение наличия ПВЧ и определение степени его активности.

С 1957г. в медицинской практике широко используется цитологическое исследование по Папаниколау (Pap-тест). Более чем 40-летняя история его применения зарекомендовала этот метод как неотъемлемую часть цитологического скрининга для выявления предраковой патологии. Во многих странах благодаря использованию Pap-теста заболеваемость РШМ снизилась на 80% [28, 29].

Эффективность цитологического скрининга во многом зависит от его чувствительности и колеблется от 66% до 83% [24]. Причиной ложноотрицательных ответов остаётся не

столько ошибочная интерпретация цитологических данных, сколько плохой забор материала для цитологического исследования [26].

Для определения степени тяжести выявленных процессов в последние годы большинство исследователей применяют предложенную Richart (1968) классификацию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Согласно указанной классификации, CIN 1 соответствует лёгкая дисплазия, CIN 2 - умеренная, CIN 3 объединила тяжёлую дисплазию и Ca in situ. В 1988 году цитологи предложили термин SIL (Squamous Intraepithelial Lesions) или сквамозное интраэпителиальное повреждение и выделили низкую и высокую степени повреждения (LSIL, HSIL). К низкой степени SIL были отнесены плоская кондилома и лёгкая дисплазия или CIN 1. К высокой степени SIL – умеренная, тяжёлая формы дисплазии и Ca in situ.

Дифференциальная диагностика при слабой дисплазии должна проводиться с фоновыми воспалительными процессами различной этиологии. Для исключения реактивных изменений в эпителиальных клетках при воспалении необходимо рекомендовать повторное исследование через 4 - 8 недель после проведения противовоспалительной терапии. При ороговевающей форме тяжелой дисплазии необходимо проводить дифференциальную диагностику прежде всего с Ca in situ. Нужно отметить, что цитологически отличить эти два процесса не всегда представляется возможным, и поэтому в последние годы наблюдается тенденция к их объединению в CIN 3 [14].

Для постановки окончательного диагноза требуется проведение расширенной кольпоскопии и взятия материала с подозрительных участков слизистой на гистологическое исследование [11]. Расширенная кольпоскопия включает обработку слизистой оболочки шейки матки 3% раствором уксусной кислоты (для идентификации ПК и ИК), а также 2% раствором Люголя – проба Шиллера. Она позволяет обнаружить патологически изменённые участки ткани и выявить границы поражения. Обработка слизистой оболочки раствором Люголя приводит к интенсивному окрашиванию в коричневый цвет нормального многослойного плоского эпителия (МПЭ) за счёт реакции йода с гликогеном клеток поверхностных слоёв. При CIN 2 и 3 происходит нарушение вертикальной анизоморфности и стратификации поверхностных слоёв МПЭ, что приводит к отсутствию поглощения йода и, вследствие этого, к отсутствию окраски.

Гистологически дисплазия характеризуется интенсивной пролиферацией атипичных клеток с нарушением нормального расположения слоев эпителия шейки матки. По мере нарастания степени дисплазии можно наблюдать захват в патологический процесс все большего количества слоев с беспорядочным расположением полиморфных клеток, нарушение стратификации и вертикальной анизоморфности поверхностного и промежуточного слоев.

Другими словами, дисплазия - это атипия эпителия шейки матки с нарушением "слоистости", но без вовлечения в процесс поверхностного слоя и стромы.

При гистологическом исследовании следует помнить, что различные степени дисплазии и *Ca in situ* могут иметь место в одной и той же шейке. Поэтому для проведения более достоверной дифференциальной диагностики имеет большое значение площадь исследуемого объекта [14].

Второй задачей диагностического процесса является подтверждение наличия ДНК ПВЧ в цервикальном эпителии с последующим определением его активности. К числу современных методов относится полимеразная цепная реакция (ПЦР) со специфическими праймерами, позволяющая выявлять и типировать вирусные последовательности ДНК в заражённых клетках [31]. Следующим этапом в лабораторной диагностике ПВЧ является определение вирусной нагрузки. Одним из таких методов, часто применяемых в вирусологии, является *Hybride Capture 2* (НС 2) [25]. Было показано, что количество копий ДНК онкогенных вирусов намного выше при более тяжелых степенях CIN [12].

В настоящее время представляют интерес факторы, помогающие прогнозировать течение папилломавирусной инфекции (ПВИ) и, соответственно, развитие дисплазии. Немаловажно определить не только присутствие ПВЧ, но и подтвердить, находится он в активной (репликативной) или латентной стадии. Доказательство активной фазы инфекции, сопровождающейся размножением ПВЧ, является важным фактором в прогнозировании течения заболевания, выборе метода лечения и контроле его качества.

Репликацию вируса позволяют оценить обратнo-транскриптазная ПЦР (ОТ-ПЦР) и иммуноцитохимический метод. Они основаны, соответственно, на обнаружении вирусной РНК и поздних структурных белков (L1, L2), которые являются маркерами размножения ПВЧ. Указанные методы дают возможность подтвердить активность ПВИ, что позволяет прогнозировать течение инфекции и контролировать качество лечения.

В последнее время появились серологические методы для определения анти-ПВЧ IgG, IgM и IgA в сыворотке крови, однако их применение в медицинской практике остается под вопросом из-за длительной циркуляции антител в крови и отсутствием корреляции титра антител с клинической картиной [22].

На данный момент обсуждается начало и частота скрининга для выявления предонкологической цервикальной патологии. Доказано, что снижение заболеваемости в результате скрининга, проводящегося раз в 3 года, практически такое же, как при ежегодном скрининге [23]. По нашим данным, учитывая, что процесс малигнизации эпителия происходит в течение 5-8 лет, а также о высоком уровне инфицирования женщин ПВЧ в возрасте 20-30 лет,

проводить скрининг рационально, начиная с 20 летнего возраста и с частотой раз в 3 года [12, 13].

Хотелось бы остановиться на принципах лечения некоторых патологических процессов шейки матки. При выборе метода лечения доброкачественных процессов и ранней онкологической патологии шейки матки необходимо соблюсти два принципа: 1) обеспечение надёжного излечения, в результате чего достигается предупреждение рецидивов заболевания и перехода в более выраженный патологический процесс; 2) по возможности применение органосохраняющих и щадящих методов лечения у женщин молодого возраста.

Лечебные подходы при ПВИ шейки матки основаны на коррекции целого комплекса изменений влагалищной среды и организма в целом, способствующих персистенции вируса и прогрессированию степени дисплазии. Лечение кондилом проводится в соответствии с их локализацией, характером процесса и учетом сопутствующих заболеваний (другие инфекции, нарушение микробиоценоза влагалища). В последние годы при лечении ПВИ широко стали использоваться интерфероны, их индукторы, а также иммуномодуляторы - виферон, реаферон, ликопид и другие [1, 6, 10]. Интерфероны обладают противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием ввиду их способности усиливать цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и стимулировать их способность убивать клетки с измененной антигенной структурой, что делает оправданным их применение при ПВИ.

Консервативные методы лечения назначают при истинных эрозиях и эндоцервикитах с учётом характера инфекционного агента, а также при CIN 1, предполагая реактивный процесс. При отсутствии положительной динамики на консервативную терапию при CIN 1, необходимо в дальнейшем применить деструктивные методы. Консервативное лечение фоновых доброкачественных процессов не должно быть длительным и при его неэффективности в течение 1-3 месяцев следует прибегать к более радикальным методам. При CIN 2 и 3 показано лечение, направленное на деструкцию или хирургическое удаление изменённых тканей. Причём, при умеренной дисплазии применяется криодеструкция, лазероапоризация или конизация [7]. При тяжёлой дисплазии и *Ca in situ* – электро- или лазероконизация. Её можно применить только после эндоскопических и морфологических исследований (включая прицельную биопсию эктоцервикса и выскабливание слизистой оболочки шеечного канала), исключающих инвазивный рак. Одним из условий применения сберегающей операции является возможность дальнейшего наблюдения и цитологического контроля [9]. Имеются данные об эффективности сочетания деструктивных вмешательств на шейке матки и противовирусной терапии [8].

Успех проводимой терапии зависит не только от радикальности лечебных мероприятий, но и от организации диспансерного наблюдения после проведенной терапии. После ус-

пешных лечебных мероприятий показан регулярный контроль, включающий осмотр шейки матки в зеркалах, кольпоскопию и онкоцитологию [5].

В заключение нам бы хотелось предложить алгоритм обследования женщин с целью профилактики и раннего выявления РШМ (Рис. 1). Необходимо обратить внимание на пациенток с дисплазией при положительных результатах онкоцитологии и отсутствием ПВЧ в ПЦР. Представленная группа женщин всегда должна настораживать специалистов в плане возникновения преинвазивного и инвазивного рака, т.к. отсутствие определения ПВЧ даже высокочувствительными лабораторными методами не всегда свидетельствует об его отсутствии в макроорганизме. Причиной указанного феномена может быть погрешность в заборе материала, обусловленностью дисплазии редкими типами ПВЧ, не идентифицирующимися в используемых тест-системах. Особое внимание заслуживают пациентки с наличием латентной формы ПВИ, вызванной онкогенными типами (без онкоцитологических признаков дисплазии и РШМ). Основной задачей, на наш взгляд, в этом случае является оценка активности ПВЧ по тестам, определяющим репликацию а также по количественному тесту, оценивающему вирусную нагрузку. Известно, что возникновению интегративных форм и запуску онкогенеза всегда предшествует репликация вирусного генома. Поэтому эта группа больных требует иммуномодулирующей терапии для стабилизации системы иммунитета и перевода инфекции в неактивную латентную форму.

Выводы. Профилактика РШМ базируется на своевременном выявлении и лечении предраковых патологических процессов на шейке матки, а также определении группы риска по ПВИ, играющей одну из главных ролей в канцерогенезе, и тщательного диспансерного наблюдения за указанным контингентом больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишневский А.С., Сафронникова Н.Р. // Практическая онкология. – 2002. – Т.3, №3. – С. 166-172.
2. Злокачественные новообразования в России в 1998г. (заболеваемость и смертность). / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Ременник Л.В. – М. - 2000.
3. Иглесиас–Кортит Л., Иглесиас-Гью Дж. Репродуктивное здоровье: Пер. с англ. - М. – 1998.
4. Киселёв Ф.Л. // Вопр. вирусол. – 1997. - №6. - С. 248-251.
5. Козаченко В.П. // Совр. онкол. – Т. 2, № 2 – С. 40-44.

6. Кулаков В.И., Роговская С.И., Бебнева Т.Н. // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции под ред. Прилепской В.Н.). – М.:МЕДпресс. – 1999. – С. 240-253.
7. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Пинегин Б.В. и др. // Акуш. и гинек.- 1998. - №3. – С. 24-26.
8. Михайлов И.Г., Максимов С.Я., Новик В.И. и др. // Вопр. онкол. - 2000.- Т. 46, № 3. - С. 340-343.
9. Новикова Е.Г. // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции под ред. Прилепской В.Н.) – М.:МЕДпресс. – 1999. – С.153-159.
10. Пинегин Б.Б., Минкина Г.Н., Агикова Л.А. и др. // Иммунол. - 1997. -№1. – С.49-51.
11. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А. Кольпоскопия: Практ. руководство. // М.:Медицинское информационное агентство, 2001.
12. Сельков С.А., Веденева Г.Н., Урманчеева А.Ф. и др. // Журн. акушерства и женских болезней. – 2000. - Вып. 1, Т. XLIX. – С. 15-18.
13. Урманчеева А.Ф., Мерабишвили В.М., Сельков С.А. и др. // Там же. - 2001.- Вып. 1, Т. XLX. - С. 80-86.
14. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. // СПб, 1999.
15. Bernard C., Mouglin C., Lab M. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. - 1994. - №3. - P. 237-250.
16. Black R.J., Bray F., Ferlay J. et al. // Eur. J. of Cancer. - 1997. – Vol. 33. – P. 1075-1107.
17. Bollen L.J.M. // Sex. Transm. Dis. - 1997. – Vol. 24, N 8. – P. 450-460.
18. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. // J. of Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 55, N 4. – P. 244-265.
19. Castle P.E., Hillier S.L., Rabe L.K. et al. // Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2001. – Vol. 10, N 10. – P. 1021-1027.
20. Chen T., Chen A., Hsieh C. et al. // Oncogene. – 1993. – N 8 - P. 1511-1518.
21. Daling J. R., Madeleine M. M., Schwartz S.M. et al. // Gynecol. Oncol. – 2002. – Vol. 84, N 2. – P. 263-270.
22. Dillner J., Lehtinen M., Bjorge T. et al. // J of Natl Cancer Inst. – 1997. – Vol. 89, N 17. – P. 1293-1299.
23. Eurocare 2 Study for Survival of Cancer Patients in Europe. // IARC Sci. Publ. Lyon, France. - 1999. – Vol. 151.
24. Fahey M.T., Irwig K. and Macaskill P. // Amer. J. of Epidemiol. – 1995. – Vol. 141. – P. 680-689.

25. Hall S., Lörincz A.T., Shah F. et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 62. – P. 353-389.
26. Hutchinson M.L., Insenstein L.M., Goodman A. et al. // *Amer. J. of Clin. Path.* – 1994. – Vol. 101. – P. 215-219.
27. Kjellberg L., Hallmans G., Ahren A.M. et al. // *Br. J. of Cancer.* – 2000. – Vol. 82, N 7. – P. 1332-1338.
28. Koss L.G. // *J. of Amer. Med. Ass.* – 1989. – Vol. 261. – P.737-743.
29. Koss L.G. // *Cancer.* – 1993. – Vol. 71. – P. 1406-1412.
30. Lie A.K., Skarsvag S., Haugen O.A. et al. // *Int. J. of Gynecol. Pathol.* – 1999. – Vol. 18, N 3. – P. 206-210.
31. Nelson J.H., Hawkins G.A., Edlund K. et al. // *J. of Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38, N 2. – P. 688-695.
32. Moore T. O., Moore A. Y., Carrasco D. et al. // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2001. – Vol. 5, N 4. – P. 323-328.
33. Sasagawa T., Basha W., Yamazaki H. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2001. – Vol. 10, N 1. – P. 45-52.
34. Schiffman M.H. and Brinton L.A. // *Cancer.* – 1995. - Vol.76. – P. 1888-1901.
35. Sedjo R. L., Inserra P., Abrahamsen M. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2002. – Vol. 11, N 4. – P. 353-359.
36. Tamim H., Finan R.R., Sharida H. E. et al. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 43, N 4. – P. 277-281.
37. Tanaka H., Karube A., Tanaka T. et al. // *Microbiol. Immunol.* – 2001. – Vol. 45, N 4. – P. 323-326.
38. Vince A., Ivanisevic M., Harni V. et al. // *J. of Clin. Viro.* – 2001. – Vol. 20, N 1-2. – P. 91-94.
39. Volkow P., Rubi S., Lizano M. et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 82, N 1. – P. 27-31.
40. World Health Organization // *Bulletin of the WHO.* – 1986. – Vol. 64, N 4. – P. 607-618.
41. Zur Hausen H. // *Nat. Rev. Cancer.* – 2002. – Vol. 2, N 5. – P. 342-50.

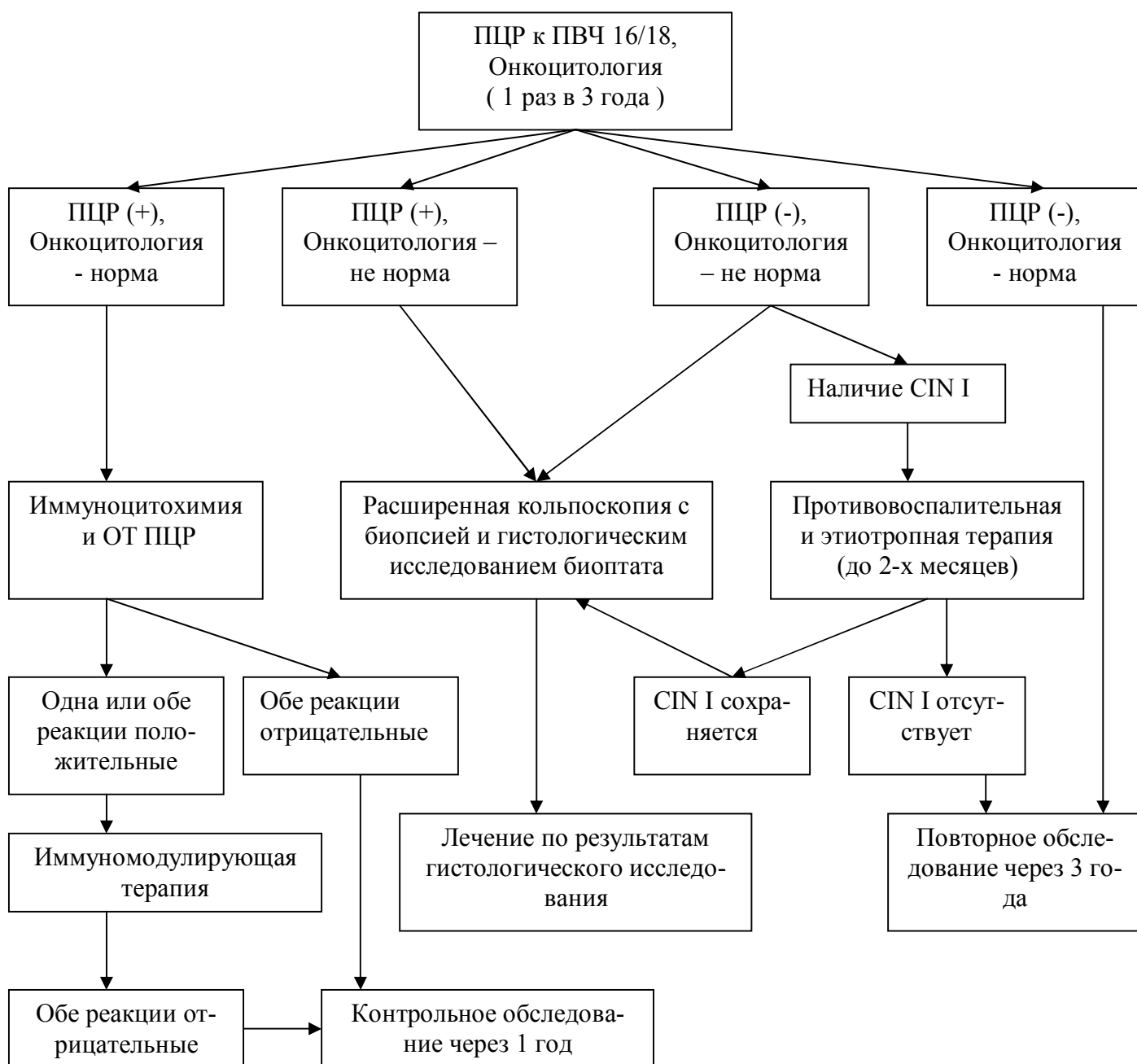


Рис. 1. Алгоритм обследования женщин с целью профилактики и раннего выявления рака шейки матки. ПЦР – полимеразная цепная реакция, ПВЧ – папилломавирус человека, ОТ ПЦР – обратнo-транскриптазная полимеразная цепная реакция, CIN I – цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени.