

Министерство Здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «ФМИЦ имени В.А.Алмазова»
Кафедра акушерства и гинекологии
СЗГМУ имени И.И.Мечникова
Кафедра онкологии

А.Э. Протасова, Т.И. Дзюбий, Г.А. Раскин, Н.И. Тапильская, И.Е. Зазерская, Э.Д. Хаджиева

**Дисплазия шейки матки –
этиопатогенез, диагностика, оптимальная тактика лечения**

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2014

Дисплазия шейки матки –

этиопатогенез, диагностика, оптимальная тактика лечения

А.Э. Протасова, Т.И. Дзюбий, Г.А. Раскин, Н.И. Тапильская, И.Е. Зазерская, Э.Д. Хаджиева
Учебное пособие. – СПб.: 2014. – 22 с.

УДК: 618.146-006-007.17

ББК: 57.15

Рецензент:

Заведующий кафедрой онкологии СПб ГУ, д.м.н., профессор Рашида Вахидовна Орлова

В учебном пособии рассматриваются этиопатогенетические особенности, современные методы диагностики и лечения дисплазии шейки матки.

Учебное пособие предназначено для акушеров-гинекологов, семейных врачей.

Дисплазия шейки матки – этиопатогенез, диагностика, оптимальная тактика лечения

Введение

Ежегодно в мире первично диагностируются более 30 млн. случаев дисплазии плоского эпителия шейки матки легкой степени, а дисплазии умеренной и тяжелой степени – более 10 млн. случаев.

Термин «дисплазия» объединяет группу эпителиальных поражений шейки матки. Он был предложен в 1953 г. J.W. Reagan.

Согласно определению ВОЗ дисплазией называется патологический процесс, при котором в толще покровного эпителия шейки матки появляются клетки с различной степенью атипии (нарушение дифференцировки клеток) с последующим изменением слоистости эпителия без вовлечения стромы в патологический процесс.

Дисплазия или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН), или плоскоклеточное интраэпителиальное повреждение (ПИП) занимает промежуточное положение между нормальным эпителием шейки матки и раком *in situ* и относится к предраковым состояниям, предшествующим развитию инвазивного рака шейки матки.

Дисплазия шейки матки характеризуется нарушением созревания и дифференцировки клеток многослойного плоского эпителия и является самой частой формой морфологического предрака шейки матки.

До 90% дисплазий шейки матки локализуются на границе однослойного цилиндрического и многослойного плоского эпителия (зоне трансформации).

Дисплазия может существовать долгие годы.

Симптоматика

Клиническое течение диспластических изменений бессимптомное и специфические жалобы пациенток отсутствуют.

При инфекционном процессе во влагалище дисплазия может сопровождаться увеличением количества влагалищных выделений в виде слизи или сукровичных выделений.

Дисплазия эпителия шейки матки может быть обнаружена как при фоновых заболеваниях шейки матки: эрозия; псевдоэрозия; рубцовая деформация шейки матки с эктропионом; лейкоплакия; полипы так и при отсутствии визуальных патологических изменений шейки матки.

Классификация

Согласно классификации ВОЗ (1995 г.) дисплазию выделяют: лёгкую, умеренную, тяжёлую:

- I. Легкая степень дисплазии характеризуется сохранением нормального расположения поверхностного и промежуточного слоев эпителия.
- II. При умеренной степени дисплазии изменения захватывают больше половины толщи эпителиального пласта.
- III. В случаях тяжелой дисплазии изменения захватывают большую часть толщи эпителиального пласта, за исключением нескольких поверхностных слоев из зрелых клеток, сохраняющих нормальное строение.

Так же встречается градация диспластических изменений по трем стадиям: в зависимости от расположения недифференцированных клеток.

- 1) В случаях дисплазии I - недифференцированные клетки располагаются на протяжении трети расстояния от базальной мембраны до поверхности эпителия;
- 2) при дисплазии II — недифференцированные клетки располагаются на протяжении двух третей этого расстояния;
- 3) при дисплазии III — недифференцированные клетки располагаются на протяжении более чем две трети толщины эпителиального пласта.

Объединение тяжелой дисплазии и рака *in situ* в одну категорию оправдано ввиду сложности их цитологической дифференцировки.

Основные факторы риска дисплазии шейки матки:

- вирусные инфекции, при которых ведущими являются вирус папилломы человека (ВПЧ);

- ✓ цитомегаловирус;
- ✓ вирус простого герпеса;
- ✓ раннее начало половой жизни;
- ✓ ранние беременности;
- ✓ большое количество детей;
- ✓ частая смена половых партнеров;
- ✓ наличие партнёров, относящихся к группе социального риска;
- ✓ венерические заболевания;
- ✓ иммунодефицит;
- ✓ курение (пассивное или активное курение – увеличивает вероятность развития дисплазии в 4 раза);
- ✓ наличие в анамнезе дисплазии вульвы или влагалища;
- ✓ невыполнение мероприятий цитологического скрининга.

Помимо вышеописанных факторов риска в развитии дисплазии обсуждается значимость генетической предрасположенности, ассоциация диспластических изменений с бактериальным вагинозом, роль абсолютной или относительной гиперэстрогении.

ВПЧ и дисплазия шейки матки

Инфицированность ВПЧ – основной и ключевой фактор риска развития дисплазии и рака шейки матки. Вирус, как правило, передается половым путем, а барьерные методы контрацепции не всегда способны предотвратить заражение.

Риск в течение жизни заразиться ВПЧ через половой контакт составляет 80 %. Носительство ВПЧ не является пожизненным. При отсутствии отягощающих факторов в течение трех лет дисплазии низкой степени тяжести, содержащие ВПЧ, подвергаются регрессии в 50-60% наблюдений. В то же время у 15-28% женщин с наличием ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (при нормальной цитологической картине) в течение двух лет развивается дисплазия.

Риск малигнизации дисплазии шейки матки

Дисплазия различной степени является предраковым заболеванием, у которого индекс малигнизации (онкологической трансформации) может достигать 50%.

Анализ исходов диспластических изменений плоского эпителия шейки матки, показал, что при дисплазии I регрессия наблюдается в 57%, персистенция - в 32%, прогрессия - в 11%, а развитие инвазивного РШМ происходит только в одном случае. В то же время при дисплазии III регрессия прослеживается в 32%, а малигнизация происходит более чем в 12 % случаев.

Согласно другим исследованиям - 91% легких дисплазий, выявленных на Пап-мазках, самопроизвольно регрессируют в течение 36 месяцев и только 3% переходят в тяжелую дисплазию.

Патогенетические особенности дисплазии шейки матки.

Главным фактором патогенеза дисплазии шейки матки считается инфицирование ВПЧ.

Различают два основных варианта, или две стадии, развития ВПЧ:

I стадия - репродуктивной инфекции, при которой ДНК ВПЧ находится в инфицированной клетке в свободном (эписомальном) состоянии. Эта стадия обратима.

II стадия - интегративной инфекции, при которой ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток. II стадия является первым шагом к опухолевой трансформации, так как происходит частичная потеря вирусного генетического материала, но с сохранением онкогенов E6 и E7 и их последующей гиперэкспрессией. Активная репродукция ВПЧ в инфицированных клетках индуцирует образование "агрессивного" эстрогена - 16 α -гидроксиэстрогена. Таким образом, формируется порочный круг, при котором вирус через образование "агрессивной" формы эстрогена создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7. В свою очередь, онкобелок E7, с одной стороны, активизирует механизмы патологической пролиферации клеток, а с другой - блокирует противовирусную

иммунологическую защиту. Белок E7 взаимодействуя с продуктом гена ретинобластомы увеличивает экспрессию гена p16(INK4a), который является биомаркером инициации канцерогенеза в плоском эпителии шейки матки и может быть определен методом иммуноцитохимического исследования (ИЦХИ).

У носителей ВПЧ никаких видоизменений в цервикальном канале не происходит и инфицирование в 80% случаев заканчивается спонтанной элиминацией вируса без встраивания его в геном человека. Таким образом, определение содержания онкобелка E7 ВПЧ 16 и 18 типов в цервикальных пробах может служить критерием в оценке степени выраженности патологического процесса шейки матки.

Методы диагностики ВПЧ

К основным методам диагностики ВПЧ относятся:

- полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод молекулярной биологии, который позволяет увеличить малые концентрации определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе),
- иммуноферментный анализ (ИФА) — иммунологический метод качественного или количественного определения онкобелков E7 ВПЧ 16 и 18 тип.
- тесты Hybrid Capture II (Digene-тест), ПЦР в режиме реального времени) для определения клинически значимой концентрации ДНК ВПЧ в ткани.

Однако ПЦР-диагностика не позволяет достоверно выявить лиц с повышенным риском развития рака шейки матки, т.к. обнаруживает ДНК ВПЧ в большом количестве цитологически нормальных проб. Это объясняется тем, что 50-90% сексуально активного населения инфицированы тем или иным типом ВПЧ в какой-либо период своей жизни, а 30% женского населения являются постоянными носителями ВПЧ.

В качестве одного из критериев клинически значимой инфекции с

высокой степенью вероятности способной трансформироваться в неоплазию, рассматривается вирусная нагрузка, хотя прогностическая ценность на сегодняшний день этой методики однозначно не определена.

Целесообразность включения идентификации и типирования ВПЧ в программы скрининга РШМ не выявлена. Сочетание цитологического исследования и ДНК ВПЧ тестирования экспертными организациями США и в странах Европы рекомендуется для женщин старше 30 лет.

Методы диагностики дисплазии шейки матки.

Первичное цитологическое обследование шейки матки и цервикального канала является классическим скрининговым методом выявления патологических изменений эпителия шейки матки.

Диагностический алгоритм выявления патологии шейки матки сводится к сбору анамнеза, общему осмотру пациентки, осмотру в зеркалах и цитологическому исследованию методом Пап-тест на первом этапе.

При отсутствии патологии плоского и железистого эпителия шейки матки по результатам общепринятого цитологического исследования рекомендуется дальнейшее наблюдение.

При выявлении подозрения на патологию шейки матки пациентка подлежит второму этапу обследования (углубленной диагностике): кольпоскопия с прицельной биопсией влагалищной части шейки матки и кюретаж (биопсия) эндоцервикса с целью морфологической верификации диагноза.

К основным недостаткам общепринятого цитологического исследования относятся:

1) отсутствие стандартизованного забора материала, что на 40-80% снижает эффективность цитологического исследования;

При формировании цитологического препарата не стандартизованным методом забора материала, не все, а только от 6,5 до 18% взятых клеток наносятся на предметное стекло. Кроме того, многие из этих клеток в результате плохого нанесения трудно или крайне сложно анализировать

2) возможность получения ложноотрицательного результата от 6 до 55%.

Чувствительность традиционного метода составляет менее 60%, а специфичность около 40%.

3) отсутствие достоверных прогностических критериев, дальнейшего биологического поведения дисплазии различной степени выраженности

4) отсутствие единого мнения по поводу тактики в отношении пациенток, инфицированных штаммами ВПЧ высокого онкогенного риска, высокой вирусной нагрузки при отсутствии признаков дисплазии в цитологическом препарате

Кольпоскопия рассматривается как визуальный метод исследования с чувствительностью до 80-90% в определении патологических изменений влагалищной части шейки матки. Однако специфичность данного метода не превышает 30-60%. Основным преимуществом кольпоскопии является простота применения, существенным недостатком - низкая специфичность, которая не позволяет прогнозировать развитие процесса и не приводит к снижению смертности от инвазивных форм РШМ.

Гистологический метод исследования прицельно взятого биопсийного материала влагалищной части шейки матки не может быть применен часто и не дает прогноза в отношении прогрессии дисплазии. Применение данной методики возможно в случаях визуальных изменений шейки матки.

Наиболее информативным методом исследования эпителия шейки матки является гистологическое исследование препарата, проведенное после конизации или Leep-biopsy (биопсии) шейки матки с выскабливанием цервикального канала.

Однако известно, что даже если диагноз дисплазии морфологически верифицирован, вероятность перехода дисплазии в рак составляет менее 50%.

Для поиска прогностических признаков клеточной пролиферации с неблагоприятным прогнозом еще на стадии ранних клеточных изменений, когда кольпоскопия и цитологическое исследование недостаточно эффективны,

предлагаются пути совершенствования методики цитологического исследования шейки матки:

1. стандартизованный забор клеточного материала с поверхности шейки матки, зоны трансформации и из цервикального канала;
2. применение методики жидкостной цитологии для приготовления цитологического препарата;
3. последующее иммуноцитохимическое исследование, определение экспрессии белка p16ink4 α в диспластических клетках.

Все большее применение в клинической практике находит методика жидкостной цитологии (ЖЦ) – новая технология приготовления цитологических препаратов.

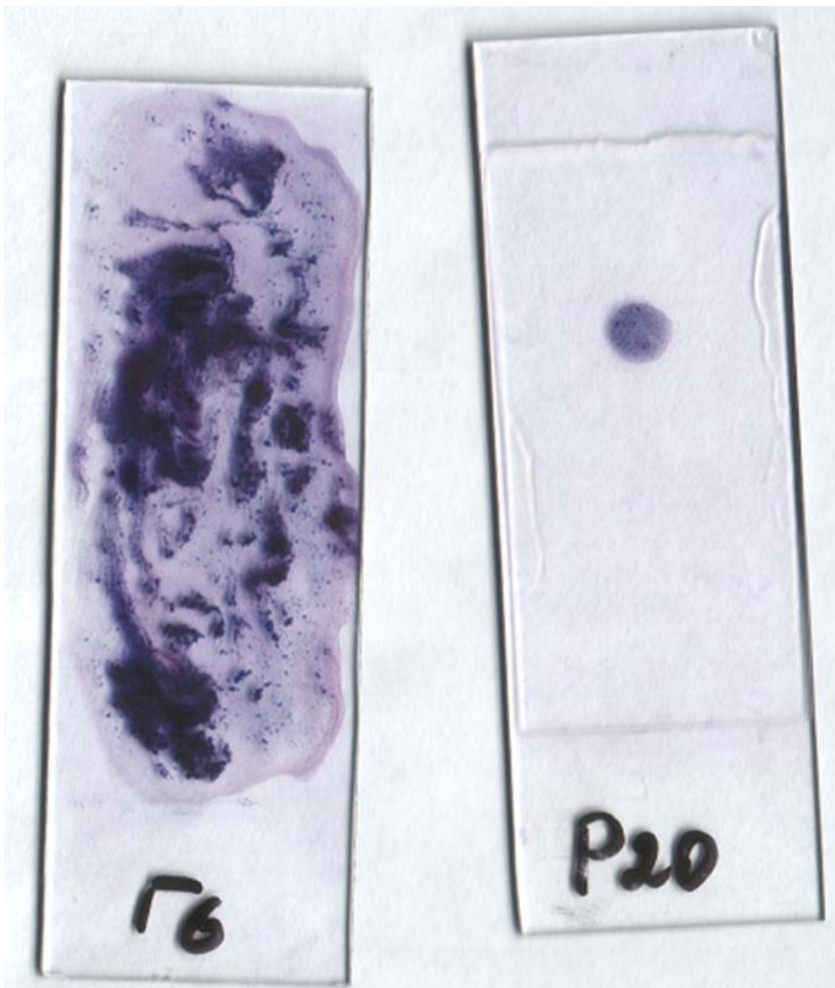


Рис. 1. Цитологический препарат стандартного цитологического исследования (слева) и монослойный препарат, сформированный методикой жидкостной цитологии (справа)

Важной технологической особенностью метода ЖЦ, улучшающей качество исследования, является то, что исследуемый материал при стандартизованном заборе помещается в специальный стабилизирующий раствор, который обеспечивает его сохранность без изменения морфологических и иммуноцитохимических свойства. В рандомизированном мультицентровом исследовании G.Ronco с соавт. (2007) было показано, что мазки, полученные традиционным способом, в 10 раз чаще оказываются неинформативными в сравнении с мазками, полученными методом жидкостной цитологии (ЖЦ).

В соответствие с европейскими рекомендациями и мнением экспертов ВОЗ 2005, ЖЦ улучшает качество образцов и является более чувствительным методом при идентичной специфичности по сравнению с традиционным цитологическим исследованием. Неоспоримым достоинством методики является то, что образец может быть использован для молекулярного исследования, например, для иммуноцитохимического определения белка p16(INK4 α). Экспрессия белка p16(INK4 α) связана с низкой, умеренной и тяжелой дисплазией, не встречается в плоском эпителии без признаков дисплазии. В то же время, хотя отмечалась четкая корреляция обнаружения ДНК ВПЧ с дисплазиями, имелось также большое количество ПЦР-позитивных ВПЧ случаев (с эписомальной локализацией ВПЧ), в которых при последующем гистологическом исследовании отсутствовал предрак и РШМ. Данное явление подтверждалось негативной иммуноцитохимической реакцией на p16(INK)4 α в диспластических клетках.

Оценка цитологических препаратов проводится согласно классификации Bethesda System 2001. Классификация основана на введении термина SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение. Клиническое значение имеет три вида препаратов:

- нормальные мазки, без цитологических изменений;
- «непонятные» мазки, не имеющие определенного значения, иначе говоря, не позволяющие исследователю точно ответить на вопрос о характере поражения,

но в то же время не являющиеся нормой (ASC-US, Atypical squamous cells of undetermined significance);

□ дисплазии низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени поражения.

По обобщенным данным, чувствительность традиционного метода менее 60%, а метода ЖЦ – 95%. Специфичность методов составляла 40% и 66% соответственно.

Таблица 1

Терминологическая система Бетесда, 2001 (Terminology Bethesda System)

Клеточные изменения (рус.)	Клеточные изменения (англ.)	Аббревиатура
Атипичные железистые клетки	Atypical glandular cells	AGC
Атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные	Atypical glandular cells, favor neoplastic	AGC, favor neoplastic
Атипичные клетки плоского эпителия	Atypical squamous cells	ASC
Атипичные клетки плоского эпителия неясного значения	Atypical squamous cells undertermined significance	ASC-US
Атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL	ASC-H
Цервикальная интраэпителиальная неоплазма I, II или III степени	Cervical intraepithelial neoplasia grade I, II or III	CIN I, II, III
Карцинома in situ	Carcinoma in situ	CIS
Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального	High grade squamous intraepitelial lesion	HSIL

поражения		
Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения	Low grade squamous intraepithelial lesion	LSIL
Не определенные иначе	Not otherwise specified	NOS
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение	Squamous intraepithelial lesion	SIL

Корреляция с результатами гистологического исследования при использовании традиционного цитологического метода – не превышает 60%, а при использовании методики ЖЦ она приближается к 100% (99%).

В 2002 г. ЖЦ была рекомендована для использования в скрининге диспластических изменений эпителия шейки матки и РШМ Американским противораковым обществом (ACS), в 2006 г. включена в Согласованные рекомендации по ведению женщин с цитологическими аномалиями шейки матки и одобрена для применения Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

Совместное использование ЖЦ и ИЦХИ белка p16ink4 α в скрининге РШМ позволит выявлять опухоли на ранних этапах развития и на стадиях, ему предшествующих, когда излечимость данного заболевания близка к 100%.

Таким образом, при существующих и предлагаемых методах исследования плоского эпителия шейки матки, необходимо внедрение новых диагностических методик, критериев, и методов скрининга, которые помогут в ранней диагностике ЦИН и РШМ, а также в оптимизации последующей лечебной тактики.

Лечение

Цель [лечения](#) дисплазии шейки матки — удаление патологического очага шейки матки, исключение инвазивной карциномы при клиническом обследовании, кольпоскопии, цитологическом и морфологическом исследованиях и

максимальное уменьшение риска развития рака шейки матки. Кроме того, необходимо исключить ложноположительные результаты цитологического исследования.

Тактика лечения диспластических изменений шейки матки зависит от метода подтверждения диагноза.

В случаях только цитологически-подтвержденного патологического процесса эпителия шейки матки:

При выявлении низкой степени ЦИН (Low grade squamous intraepithelial lesion LSIL) – показано кольпоскопическое исследование.

Первичное ВПЧ-тестирование нецелесообразно.

При неудовлетворительной кольпоскопической картине необходимо обследование эндоцервикса с использованием цервикс-браш или кюретажа (биопсии).

В случаях высокой степени ЦИН (High grade squamous intraepithelial lesion HSIL) – показано кольпоскопическое исследование.

При отсутствии визуализации патологического очага при кольпоскопическом исследовании или при неудовлетворительной кольпоскопической картине (ЗТ III), а цитологическое исследование соответствует HSIL - показана диагностическая эксцизия.

У пациенток в случаях клинического и/или кольпоскопического и цитологического совпадения признаков HSIL показано выполнение диагностической эксцизии с выскабливанием цервикального канала.

В случаях гистологической верификации диагноза дисплазии шейки матки

в случаях CIN I с учетом понимания отсутствия прогностических факторов развития легкой дисплазии в CIN II и в CINIII, алгоритма ведения пациенток с **CIN I нет**. Выбор оптимальной тактики зависит от предпочтений врача, информированности и мотивации пациентки.

Методы аблации или эксцизии шейки матки возможны при ЗТ I и ЗТ II кольпоскопического исследования. В случаях ЗТ III при наличии поражения в эндоцервикальном биоптате и у пациенток с рецидивом CIN I рекомендуется

диагностическая эксцизия.

Если врач делает выбор наблюдения, то с диагнозом CIN I цитологический контроль рекомендуется в интервале 6-12 месяцев или контроль ВПЧ-теста через 12 мес. После 2-х последовательных отрицательных цитологических результатов или негативного ВПЧ теста пациентке рекомендуется рутинный скрининг. В случае повторного результата цитологического исследования более выраженных, чем атипичные клетки плоского эпителия неясного значения или положительного теста ВПЧ необходимо направить пациентку для выполнения кольпоскопического исследования.

В случаях морфологически-верифицированных CIN II и CINIII приемлемы как методы абляции, так и методы эксцизии в случаях удовлетворительных результатах кольпоскопии (ЗТ I-II). При неудовлетворительных результатах кольпоскопического исследования (ЗТ III) или при рецидивах показана диагностическая эксцизия с выскабливанием цервикального канала. Эксцизия дает возможность произвести гистологическое исследование всей зоны трансформации и части цервикального канала.

Выполнение методики эксцизии требует анестезиологического пособия и проводится в ранние сроки после менструации.

При обнаружении ЦИН II у больных в возрасте до 40 лет могут быть проведены деструктивные методы лечения. Не рекомендуют использование метода криодеструкции или лазерной вапоризации для лечения ЦИН II и особенно ЦИН III, ввиду не всегда предсказуемой глубины некроза и невозможности послеоперационного гистологического исследования. Пациенткам старше 40 лет показаны методы эксцизии или конизация шейки матки с обязательным исследованием ступенчатых срезов удалённой части органа.

При тяжелой дисплазии (CIN III) и внутриэпителиальном РШМ (рак in situ), показана консультация онкогинеколога с последующим выполнением конизации шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального

канала и, по показаниям, полости матки.

Клиновидная биопсия:

При клиновидной биопсии иссекается обширный участок тканей шейки матки, который отправляется на микроскопическое исследование



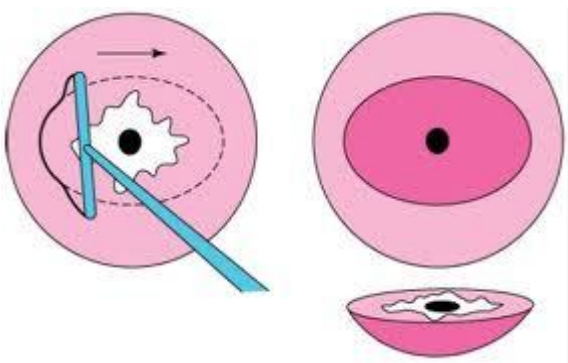
Конизация шейки матки включает удаление конического участка ткани шейки матки. Основание конуса образуют ткани экзоцервикса (влагалищной части шейки матки), а вершину – ткани цервикального канала. Зона трансформации (граница между экзо- и эндоцервиксом) включена в конический образец тканей.

При гистологическом подтверждении диагноза и отсутствии опухолевых клеток в краях резекции и соскобе из цервикального канала приведенный объем хирургического вмешательства считается адекватным (I,A).

Петлевая электроконизация шейки матки или LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) или LLETZ (Large Loop Electrosurgical Excision of Transformation Zone - большой петли электрохирургической петлевой эксцизии зоны трансформации).

Процедура LEEP - это хирургическое вмешательство, состоящее в иссечении тонкого слоя аномальной ткани при помощи электрического тока, поступающего через тонкие петли-электроды. Полученный образец ткани направляется в лабораторию для исследования.

Петлевая электроконизация шейки матки (LEEP, LLETZ):



Согласно Европейским стандартам ведения ЦИН [European Quality Standards for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)] отмечено, что с учетом отсутствия доказательства приоритетных консервативных методов лечения CIN, петлевая эксцизия является предпочтительным видом лечения ввиду возможности самой объективной гистологической оценки поражения.

Гистологический отчет после эксцизии должен содержать:

- ✓ размер образца
- ✓ состояние резецированных краев в отношении наличия или отсутствия интраэпителиального или инвазивного поражения

✓ глубина удаления не менее 6 мм.

Гистологическая оценка глубины поражения ткани при CIN III показала, что средняя глубина составила от 1 до 2 мм, максимум — до 5,22 мм, а среднее и стандартное отклонение составили 3,80 мм + 3 (99,7%).

Наличие CIN в краях эпителия удаленного образца свидетельствует о высоком риске рецидива, но не является поводом для рутинной повторной эксцизии, если зона трансформации полностью визуализируется; нет признаков железистой патологии; нет признаков инвазии; возраст женщины менее 50 лет. Женщины старше 50 лет с неполной эксцизией CIN и позитивными эндоцервикальными краями — группа риска по остаточному (резидуальному) заболеванию шейки матки. Адекватное наблюдение за эндоцервикальной цитологией — минимальное требование в данной ситуации. Альтернативным методом лечения является повторная эксцизия.

Наблюдение после лечения CIN:

После деструктивных методов и хирургического лечения осмотр шейки матки и кольпоскопию проводят через 6–8 недель.

Пациенткам с CIN I показано наблюдение (осмотры, включающие кольпоскопию и цитологическое исследование) каждые 6 мес в течение 2 лет.

Дальнейшее наблюдение (осмотры, включающие кольпоскопию и цитологическое исследование) за пациентками, лечившимися по поводу ЦИН II, III целесообразно осуществлять с периодичностью 1 раз в 3 мес в течение первого года и 2 раза в год в последующем; При эффективности лечения, удовлетворительных данных кольпоскопии и цитологического исследования, отрицательных данных тестирования на ВПЧ пациентку можно перевести на обычный режим скрининга.

Показатели 5 летней выживаемости больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией после радикального лечения составляют 100%.

Профилактика рецидивов.

Новым подходом к профилактике рецидивов ЦИН, ассоциированных с ВПЧ, является блокирование основных механизмов канцерогенеза. Химическое соединение с антиканцерогенными свойствами – индол-3-карбинол (I3C), препарат Индинол, блокирует синтез вирусного онкобелка E7, препятствует образованию «агрессивного» 16 α -гидроксиэстрогена, вызывает избирательный апоптоз вирус-инфицированных клеток. Флавоноид эпигаллокатехин—3-галлат (EGCG) направленно регулирует активность опухоль-супрессорных генов (их обратимые генетические аномалии, т.н. эпигенетические модификации, является эффективным ингибитором ДНК-метилтрансферазы). ДНК-метилтрансфераза - фермент, увеличение которого отмечают при повышенной опухолеобразующей активности клеток, возникающей в результате метилирования генов противоопухолевой защиты. Процесс метилирования генов не является истинной мутацией, это обратимый процесс. Флавоноид эпигаллокатехин—3-галлат (EGCG), подавляя активность ДНК-метилтрансферазы, деметилирует «молчащие» (транскрипционно неактивные) гены, вовлечённые в процесс канцерогенеза: ген – супрессор опухолевого роста p16(INK4 α), ген ретиноидных рецепторов (RAR) и др. Комбинация двух соединений I3C и EGCG, представленная в препарате Промисан, эффективна в отношении профилактики рецидивов ЦИН поскольку в этом случае осуществляться не только направленное воздействие на патогенетические механизмы развития ВПЧ, но и таргетная активация экспрессии опухоль-супрессорных генов, обеспечивающих противоопухолевую защиту организма.

Заключение

Таким образом, ЦИН шейки матки является морфологической формой предрака шейки матки. Ежегодно в мире регистрируются около 40 млн новых случаев данного заболевания. Современные методы диагностики диспластических изменений шейки матки, оптимизация лечения приведет к снижению заболеваемости инвазивными формами рака шейки матки, являясь надежным методом профилактики.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ

1. ЕЖЕГОДНО В МИРЕ ВЫЯВЛЯЕТСЯ СЛУЧАЕВ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ:

- 1) 1 000 000 случаев
- 2) 500 000 случаев
- 3) 10 000 000 случаев
- 4) 40 000 000 случаев
- 5) 100 000 случаев

2. ОСНОВНОЙ МЕТОД ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

- 1) визуальный осмотр
- 2) кольпоскопическое исследование
- 3) цитологическое исследование
- 4) ПЦР идентификации ВПЧ
- 5) визуальный осмотр и кольпоскопическое исследование

3. БЕЛОК P16INK4 МОЖЕТ БЫТЬ ОПРЕДЕЛЕН В ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ МЕТОДОМ

- 1) ПЦР
- 2) ИФА
- 3) цитологическим методом
- 4) иммуноцитохимическим методом
- 5) иммуногистохимическим методом

4. ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ЭТО

- 1) фоновое онкологическое заболевание
- 2) доброкачественное заболевание
- 3) морфологическая форма предрака шейки матки
- 4) вариант нормы
- 5) онкологическое заболевание

5. НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

- 1) экзоцервикс
- 2) зона трансформации в 90% случаев
- 3) эндоцервикс
- 4) стенка влагалища
- 5) участок нарушения эпителизации шейки матки

6. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ЦИТОЛОГИЧЕСКИМ ЗАКЛЮЧЕНИЕМ ASC-US И ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ТЕСТОМ НА ВПЧ

- 1) хирургическое лечение в объеме конизации шейки матки

- 2) кольпоскопическое исследование с прицельной биопсией
- 3) наблюдение
- 4) санация влагалища
- 5) хирургическое лечение в объеме конизации шейки матки с выскабливанием цервикального канала

7. МЕТОДЫ АБЛАЦИИ НЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В СЛУЧАЯХ ДИСПЛАЗИИ

- 1) легкой степени
- 2) тяжелой степени
- 3) умеренной степени
- 4) при любой степени дисплазии
- 5) цитологическом заключении ASC-US

8. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ ПОСЛЕ ЭКСЦИЗИИ ДОЛЖЕН СОДЕРЖАТЬ

- 1) информацию о размере образца
- 2) информацию о степени выраженности дисплазии
- 3) информацию о наличии или отсутствии инвазии
- 4) информацию о размере образца и состоянии резецированных краев в отношении наличия или отсутствия интраэпителиального или инвазивного поражения
- 5) информацию о наличии или отсутствии эктопии шейки матки

9. ДАЛЬНЕЙШЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ (ОСМОТРЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ КОЛЬПОСКОПИЮ И ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) ЗА ПАЦИЕНТКАМИ, ЛЕЧИВШИМИСЯ ПО ПОВОДУ ЦИН II, III ЦЕЛЕСООБРАЗНО ОСУЩЕСТВЛЯТЬ

- 1) с периодичностью 1 раз в 3 мес в течение первого года и 2 раза в год в последующем
- 2) с периодичностью 1 раз в 6 мес в течение первых 2-х лет
- 3) весь период наблюдения периодичностью 1 раз в год
- 4) ежеквартально в течение 2-х лет
- 5) режим стандартного скрининга

10. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ ЗАКЛЮЧЕНИЕМ HSIL ПРИ НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ КОЛЬПОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (ЗТ III) ИЛИ ПРИ РЕЦИДИВАХ

- 1) хирургическое лечение в объеме конизации шейки матки
- 2) хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии
- 3) наблюдение
- 4) санация влагалища
- 5) хирургическое лечение в объеме конизации шейки матки с выскабливанием цервикального канала

Эталоны ответов:

1. 4

2. 3

3. 4

4. 3

5. 2

6. 2

7. 2

8. 4

9. 1

10. 5