

*Е.А.Ульрих^{1,2,3}, Е.А.Вербитская², А.Ф.Урманчеева^{1,2}, В.И.Новик¹, Н.А.Микая¹,
Г.Ф.Кутушева³, И.В.Берлев¹*

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия в сочетании с беременностью: диагностика, ведение, исходы

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург,

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Рак шейки матки занимает первое место в структуре гинекологических опухолей, ассоциированных с беременностью, составляя 1,2-4,5 случаев на 10.000 родов [9,13]. Предраковые заболевания шейки матки, к которым относят цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) высокой степени выраженности (H-SIL), сочетающиеся с беременностью, еще более актуальны, поскольку частота их встречаемости может достигать 5,0% [11], а пик диспластических изменений шейки матки приходится на средний возраст родоразрешения в Российской Федерации (28 лет). Особенности диагностики и ведения этих пациенток во время беременности, в родах и после родов требуют мультидисциплинарного подхода врачей различных специализаций, что и представлено в обзоре.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, беременность, родоразрешение, диагностика, лечение

Заболеваемость раком шейки матки (РШМ) варьирует от 1 до 13 случаев на 10 000 беременностей [2, 8, 9], в среднем составляя 3,3 случая на 100.000 родов [5]. Актуальность сочетания предраковых и злокачественных опухолей с беременностью возрастает с каждым годом. В первую очередь, это связано с откладыванием деторождения. Так, средний возраст первых родов в цивилизованных странах по данным Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) в 2009 г. приблизился к 30 годам, в отличие от 20-25 лет в 1970-х годах [14]. Средний возраст женщин в Российской Федерации при рождении детей по данным Федеральной службы государственной статистики составил 27,9 лет в 2012 г., в отличие от 24,9 лет 20 лет назад (Табл.1).

Пик заболеваемости предраковыми состояниями шейки матки приходится на возраст до 30-ти лет, чем и объясняется высокая выявляемость этой патологии во время беременности. Частота встречаемости цервикальной интраэпители-

Таблица 1
Средний возраст матери при рождении детей (лет), Демографический ежегодник России, 2013 [3]

Годы	Средний возраст женщин, родивших ребенка в данном году		
	все население	городское население	сельское население
1992	24,9	25,0	24,6
1993	24,7	24,8	24,4
1994	24,6	24,7	24,5
1995	24,8	24,9	24,6
1996	25,0	25,1	24,8
1997	25,2	25,3	25,0
1998	25,4	25,5	25,1
1999	25,6	25,7	25,2
2000	25,8	25,9	25,3
2001	25,9	26,1	25,4
2002	26,1	26,3	25,5
2003	26,3	26,5	25,6
2004	26,4	26,7	25,7
2005	26,5	26,8	25,8
2006	26,6	26,9	25,9
2007	27,0	27,3	26,3
2008	27,2	27,5	26,5
2009	27,4	27,8	26,5
2010	27,7	28,1	26,7
2011	27,7	28,2	26,6
2012	27,9	28,4	26,6

альной дисплазии (CIN) колеблется от 0,08% до 5,0% среди беременных [9, 11]. Кроме того, высокие показатели выявляемости связывают с использованием рутинного цитологического скрининга при диспансеризации беременных. По данным Н. Al-Halal и соавт. [5], частота встречаемости CIN составила 130 случаев на 100 000 родов в США, при этом авторы убедительно демонстрируют достоверное увеличение числа сочетания CIN и беременности за последние десять лет на примере 8,8 млн родов, из них в 11 755 случаях в сочетании с CIN (рис.1).

Диагностика CIN основывается на цитологическом, кольпоскопическом, гистологическом

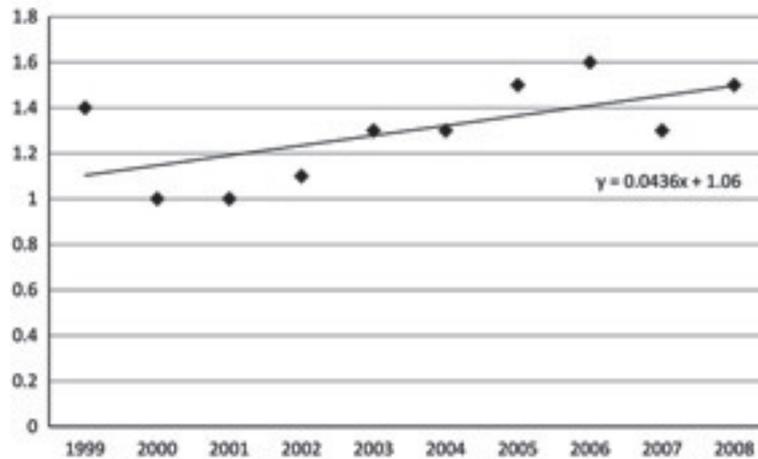


Рис.1. Динамика встречаемости CIN во время беременности, 1999-2008, США [5].

исследованиях. Поскольку предрак шейки матки не имеет клинических проявлений, основанием для диагноза в первую очередь является *цитологическое заключение*.

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени выраженности – LSIL - объединяют цитологические изменения, указывающие на слабую степень дисплазии (CIN I) и ВПЧ-индуцированные изменения (койлоцитарная атипия). Поражения высокой степени тяжести – HSIL, включают умеренную дисплазию (CIN II), тяжелую дисплазию (CIN III) и карциному in situ (табл.2).

Таблица 2. Корреляция между различными классификациями преинвазивного рака шейки матки

Система Папаниколау	Система ВОЗ	CIN	Система Бетезда
Класс 1	Отсутствие злокачественных клеток	Отсутствие неопластических изменений	Норма
Класс 2	Атипия, связанная с воспалением		Реактивные изменения клеток, ASC-US*
Класс 3	Слабая дисплазия	CIN I	L-SIL**
	Умеренная дисплазия	CIN II	H-SIL***
	Тяжелая дисплазия	CIN III	
Класс 4	Карцинома in situ		
Класс 5	Инвазивный рак	Инвазивный рак	Инвазивный рак

*ASC-US - Atypical squamous cells of undetermined significance (Атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения), необходимо дообследование

**L-SIL - Low-grade squamous intraepithelial lesion (Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения)

***H-SIL - High-grade squamous intraepithelial lesion (Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения)

Во время беременности происходят физиологические изменения шейки матки, отражающиеся на цитологической картине и характеризующиеся гиперплазией железистого эпителия,

присутствием децидуальных клеток, большого числа «голых ядер» ввиду активного цитолиза. Если клиницистом не указан факт беременности при заборе материала, менее опытный цитолог может интерпретировать эти изменения, как интраэпителиальные отклонения. В целом же, цитологический метод исследования в качестве скрининга во время беременности показал себя эффективным способом выявления цервикальных интраэпителиальных неоплазий, аналогичным по эффективности по сравнению с небеременными женщинами [1, 2, 5, 7, 9].

Кольпоскопия

Любая беременная женщина с аномальными цитологическими результатами, как и небеременная требует углубленной диагностики, в первую очередь, кольпоскопической. Данный вид визуализации является широкодоступным, высокоинформативным и неинвазивным. Кольпоскопия служит важной дополнительной составляющей в идентификации подозрительных изменений на шейке матки, дает возможность взятия прицельной биопсии.

Методика кольпоскопии во время беременности не отличается от таковой вне беременности. Результаты с неудовлетворительной визуализацией являются редкостью во время беременности, так как зона трансформации обычно смещена в сторону влажной части шейки матки и доступна осмотру в 90-100% случаев. Однако беременность видоизменяет кольпоскопическую картину шейки матки, что требует определенных навыков у специалиста по кольпоскопии. Затруднения могут быть связаны с увеличением размеров шейки матки, отеком стромы, гиперплазией железистого эпителия, увеличением продукции слизи, децидуальной реакцией стромы. Важно отметить, что повышенная васкуляризация шейки матки во время беременности и более заметная реакция

с ацетоуксусной кислотой могут привести к гипердиагностике интраэпителиальных неоплазий во время беременности. Поэтому в диагностике изменений на шейке матки во время беременности невозможно ограничиваться одним из методов обследования, а целесообразно основываться на совокупности данных цитологического исследования, кольпоскопии, прицельной биопсии в подозрительных случаях.

Гистологическое исследование

Чувствительность и специфичность прицельной биопсии во время беременности составляет 83,7% и 95,9% соответственно. Риск кровотечений при этом низкий – 1-3%. Такие осложнения, как преждевременные роды крайне редки [11, 12]. В результате имеющихся работ, посвященных морфологической диагностике CIN во время беременности, постулировано, что прицельная биопсия является адекватным методом в уточнении диагноза, за исключением неудовлетворительных результатов кольпоскопического и цитологического методов исследования. То есть в случаях, когда невозможно исключить инвазивный процесс, решающим вмешательством оказывается конизация шейки матки. Однако риск кровотечений и преждевременных родов высок, о чем пациентка должна быть поставлена в известность [2].

Таким образом, при сочетании Н-SIL с беременностью и желанием женщины сохранить беременность в настоящее время избирается наблюдательная тактика с откладыванием агрессивных методик на послеродовой период.

Ведение беременности

Консервативная тактика ведения беременных с Н-SIL объясняется низким процентом прогрессирования интраэпителиальных изменений за столь короткий временной период (по данным литературы описываются либо отсутствие, либо единичные случаи прогрессирования) [1, 2, 8, 10, 15].

L-SIL изменения регрессируют в 48-64% случаев, а в 29-38% остаются без изменений [10]. Исходя из этого, Американское общество кольпоскопии своим консенсусным решением 2012 г. допускает возможность отложить выполнение кольпоскопии среди беременных с L-SIL до времени после родов (через 6 недель) [7].

Предраковые изменения мониторируются во время беременности цитологически и кольпоскопически с интервалом 3-6 мес. Дополнительная биопсия во время беременности производится при подозрении прогрессирования изменений на шейке матки.

Ведение родов

Цервикальные интраэпителиальные изменения не влияют на выбор метода родоразрешения и не являются противопоказанием для влагалищ-

ных родов; наоборот, ряд авторов регистрируют больший процент регресса дисплазий в группе влагалищных родов, в отличие от женщин после кесарева сечения [6, 11, 15].

Ведение после родов

Хотя возможен регресс цервикальных интраэпителиальных неоплазий после родов (от 10% до 70%), персистенция (25-47%) и прогрессирование (3-30%) дисплазий опасны. Поэтому тщательное мониторинговое и своевременное лечение необходимо после родов [4].

Таким образом, выявленная во время беременности цервикальная интраэпителиальная неоплазия не требует агрессивного вмешательства, если только не заподозрены инвазивные изменения. Дополнительными методами диагностики и наблюдения могут быть полезны кольпоскопия и прицельная биопсия. Дисплазия шейки матки не влияет на выбор способа родоразрешения. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия требует мониторинга после родов ввиду вероятности персистенции и прогрессии последней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. - Кишинев: Штиинца. - 1991.
2. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А. / Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и беременность // Журнал акушерства и женских болезней.- 2006. - Том 55. - N 4. - С.8-10.
3. Федеральная служба государственной статистики http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm
4. Ackermann S, Gehrsitz C, Mehlhorn G, Beckmann MW / Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2006. – Vol.85/ - P.1134-1137.
5. Al-Halal H, Kezouh A, Abenham HA. / Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: a population-based study on 8.8 million births // Arch Gynecol Obstet. – 2013. - Vol.287. – P.245-250.
6. Chung SM, Son GH, Nam EJ et al. / Mode of delivery influences the regression of abnormal cervical cytology // Gynecol Obstet Invest. – 2011. – Vol.72. – P.234-238.
7. Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors // Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 17, Number 5. – 2013. – P.1-27.
8. Coppolillo EF, DE Ruda Vega HM, et al. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2013. - Vol.92. – P.293-297.
9. Creasman WT / Cancer and pregnancy // Ann N Y Acad Sci. – 2001. – Vol.943. – P.281-286.
10. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation // Am J Obstet Gynecol. – 2010. – Vol.203. – P.113-115.
11. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B et al. / Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous

- intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy // *Cancer (Philad.)*. – 2004. – Vol.102. – P.:228-232.
12. Kärberg C, Brännström M, Strander B et al. / Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2013. – Vol.92. – P.692-629.
 13. Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE / Management of stage I cervical cancer in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol.189. – P.1128-1135.
 14. OECD Family Database www.oecd.org/social/family/database
 15. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T et al. / Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery // *Reprod Sci.* – 2009. – Vol.16. – P.1034-1039.

Поступила в редакцию 15.04.2014 г.

E.A.Ulrikh^{1,2,3}, E.A.Verbitskaya², A.F.Urmancheeva^{1,2}, V.I. Novik¹, N.A.Mikaya¹, G.F.Kutusheva³, I.V.Berlev¹

Cervical intraepithelial neoplasia combined with pregnancy: diagnosis, management, outcomes

1N.N.Petrov Research Institute of Oncology
2I.I.Mechnikov North-West State Medical University
3State Pediatric Medical University
St. Petersburg

Cervical cancer is the leading gynecological tumor associated with pregnancy accounting for 1.2-4.5 cases per 10,000 births. Precancerous diseases of the cervix, which include cervical intraepithelial neoplasia of high severity (H-SIL) combined with pregnancy, are even more relevant since the frequency of their occurrence can achieve 5.0%. Besides the peak of dysplastic cervical changes occurs in the mean age at delivery in the Russian Federation (28 years). The features of diagnosis and management of these patients during pregnancy, delivery and postpartum require a multidisciplinary approach from doctors of different specialties. **Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, pregnancy, delivery, diagnosis, treatment.