

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

ЛЕСНИЧАЯ О.В.,\* СЕМЕНОВ Д.М.,\* КРЫЛОВ Ю.В.\*\*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»\**

*УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро»\*\**

**Резюме.** Статья посвящена усовершенствованию скрининга и лечения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. В исследовании представлена комплексная этапная схема диагностики и терапии женщин с предраковыми состояниями шейки матки, повышающая эффективность существующего скрининга за счет определения пациенток с повышенным риском возникновения цервикальной карциномы. Представлены этапы лечебно-диагностического алгоритма, рассчитана и обоснована экономическая эффективность от внедрения предлагаемой схемы.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, лечебно-диагностический алгоритм, экономическая эффективность.

**Abstract.** The article concerns the improvement of screening and treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia. The all-inclusive staging scheme of diagnosing and therapy of women with uterus neck precancerous conditions is presented in the research. It increases the efficiency of existing screening by means of sampling patients with the increased risk of cervical carcinoma occurrence. The stages of medical-diagnostic algorithm are presented, the economic efficiency from introduction of the offered scheme is calculated and substantiated.

**Р**ак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем здравоохранения. По данным Белорусского канцер-регистра, в республике наблюдается рост заболеваемости раком шейки матки с 15,2 в 1999-2003 году, до 15,8 в 2004-2008 году на 100 тыс. женского населения [1]. Максимальные уровни заболеваемости раком шейки матки фиксируются в группе женщин 45-55 лет. В то же время, анализ повозрастных показателей заболеваемости

ти указывает на увеличение числа больных младших возрастных групп [2].

Основой профилактики рака шейки матки является своевременное выявление и лечение истинных предраковых заболеваний. Сформировавшиеся в последние годы тенденции в лечении недостаточно эффективны, порой агрессивны, нередко приводят к отдаленным осложнениям, что диктует необходимость разработки эффективной системы прогнозирования течения заболевания. Одним из путей в этом направлении может быть выделение пациентов с повышенным риском возникновения цервикального рака на основании морфологических прогностически значимых изменений.

*Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, р.тел. 22-41-82, д.тел. 53-58-61, моб. +375-29-511-45-28, +375-44-772-44-87, e-mail: 5114528@rambler.ru. – Лесничая О.В.*

В настоящее время имеется достаточно данных, подтверждающих причинную связь папилломавирусной инфекции (ПВИ) с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки. Многочисленные исследования свидетельствуют и о наличии связи между герпетической инфекцией гениталий и онкологическими заболеваниями шейки матки [3]. Для прогнозирования течения предопухолевого и опухолевого процесса имеет большое значение определение баланса пролиферативной активности и апоптоза [4].

Цель исследования – разработать комплексную этапную схему диагностики и терапии женщин с предраковыми состояниями шейки матки и провести расчет ее экономической эффективности.

### Методы

С целью оценки значимости воспалительной инфильтрации, а также для морфологической характеристики процессов клеточного обновления при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (ЦИН) шейки матки, прогнозирования их течения, унификации диагностики и оптимизации терапии был проведен анализ 61 цервикального биоптата женщин в возрасте 19-65 лет, находящихся на диспансерном наблюдении в городской женской консультации Родильного дома № 2 г. Витебска, с морфологически верифицированными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки и наличием воспаления.

Для более детального изучения морфологических критериев прогноза течения ЦИН III было исследовано 14 цервикобиоптатов женщин, состоявших на учете в Витебском областном клиническом онкодиспансере по поводу данной патологии. Средний возраст женщин составил  $39,43 \pm 2,1$  года.

Основой для анализа предраковых и опухолевых состояний шейки матки служила Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта Всемирной организации здравоохранения [5]. Гистологический диагноз ЦИН устанавливался на основании следующих морфологических критериев: изменение размеров и формы клеток и ядер, по-

явление гиперхромных ядер, увеличение числа митозов, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения [6]. Учитывая, что ЦИН III является собирательным понятием, объединяющим дисплазию III степени и cancer in situ, к цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени (тяжелой дисплазии многослойного плоского эпителия) были отнесены случаи, когда патологический процесс локализовался в верхней трети эпителия, но не поражал всю толщину эпителиального пласта [6].

Для выявления мутантного p53 протеина (являющегося продуктом мутации опухолевого гена-супрессора p53, блокирующего прохождение клеток по митотическому циклу и индуцирующего апоптоз) использовали моноклональные мышинные антитела. Для выявления подавления апоптоза использовали антитела к Bcl-2 онкопротеину. Антигены ВПГ II типа выявлялись с помощью поликлональных кроличьих антител (фирма «ДАКО»).

Морфологические параметры оценивались при помощи светового оптического микроскопа «Carl Zeiss» AxioStar 40 при увеличении 100, 200 и 400.

Оценку выраженности признаков в препаратах шейки матки, окрашенных гематоксилином-эозином проводили полуколичественным методом [+ , ++ , +++]. Митотическую активность определяли по количеству фигур митоза на 10 репрезентативных полей зрения (РПЗ) с большим увеличением (x400). Количество митозов < 10 на 10 РПЗ оценивали как [+], >10 и < 20 как [++] и >20 как [+++]. Количество койлоцитов (на 10 репрезентативных полей зрения) < 100 оценивали как [+], 100-200 как [++] и >200 как [+++]. Частоту патологических митозов выражали в % к общему числу учтенных митозов: < 10% - [+], >10 и < 30% - [++], 30% и более - [+++] [7].

Оценка выраженности иммуногистохимической реакции Bcl-2 и p53 проводилась по общепринятой методике [8] светооптически при увеличении x400 и расценивалась как негативная, когда экспрессия факторов не определялась, [+ ] – менее 10% позитивных клеток, [++] – более 10% клеток средней интенсивности окраски, [+++ ] – более 50% клеток средней и интенсивной окраски.

Оценка затрат на скрининг предопухольных заболеваний и опухолей шейки матки, а также затрат на наблюдение и лечение пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и раком шейки матки согласно клиническим протоколам диагностики и лечения гинекологических болезней (приказ МЗ РБ от 05.02.2007г. № 66). Базовые данные для расчета стоимости одного клинического случая дисплазии и рака шейки матки составлены по материалам экономического отдела УЗ «Витебский областной онкологический диспансер» на основании инструкции о порядке исчисления себестоимости медицинской помощи и других услуг, оказываемых организациями здравоохранения, финансируемых из бюджета [9].

Общая экономия от внедрения разработанного алгоритма рассчитывалась по формуле (формула 1) [10]:

$$\mathcal{E}_0 = \mathcal{E}_л + \mathcal{E}_д + \mathcal{E}_б - T_3 \quad (1)$$

где  $\mathcal{E}_0$  – общая экономия от внедрения разработанного алгоритма.

$\mathcal{E}_л$  – экономия от снижения затрат на лечение при внедрении алгоритма.

$\mathcal{E}_д$  – экономия от сокращения потерь чистой продукции (ВВП) в результате снижения уровня временной утраты трудоспособности.

$\mathcal{E}_б$  – экономия средств Фонда социальной защиты в результате снижения показателя временной утраты трудоспособности.

$T_3$  – дополнительные затраты на диагностические мероприятия (ИГХ).

Коэффициент эффективности затрат рассчитывался по формуле (формула 2) [10]:

$$K_{эф} = \mathcal{E}_0 / T_3 \quad (2)$$

где  $K_{эф}$  – коэффициент эффективности затрат.

$\mathcal{E}_0$  – общая экономия от внедрения разработанного алгоритма.

$T_3$  – дополнительные затраты на диагностические мероприятия (ИГХ).

### Результаты и обсуждение

Хроническая папилломавирусная инфекция типами высокого онкогенного риска является необходимой частью для создания предопухольного и злокачественного фенотипа. Факт реализации онкогенного потенциа-

ла ПВИ связан с рядом инициирующих кофакторов. Согласно проведенным нами исследованиям, одним из таких факторов является вирус простого герпеса II типа.

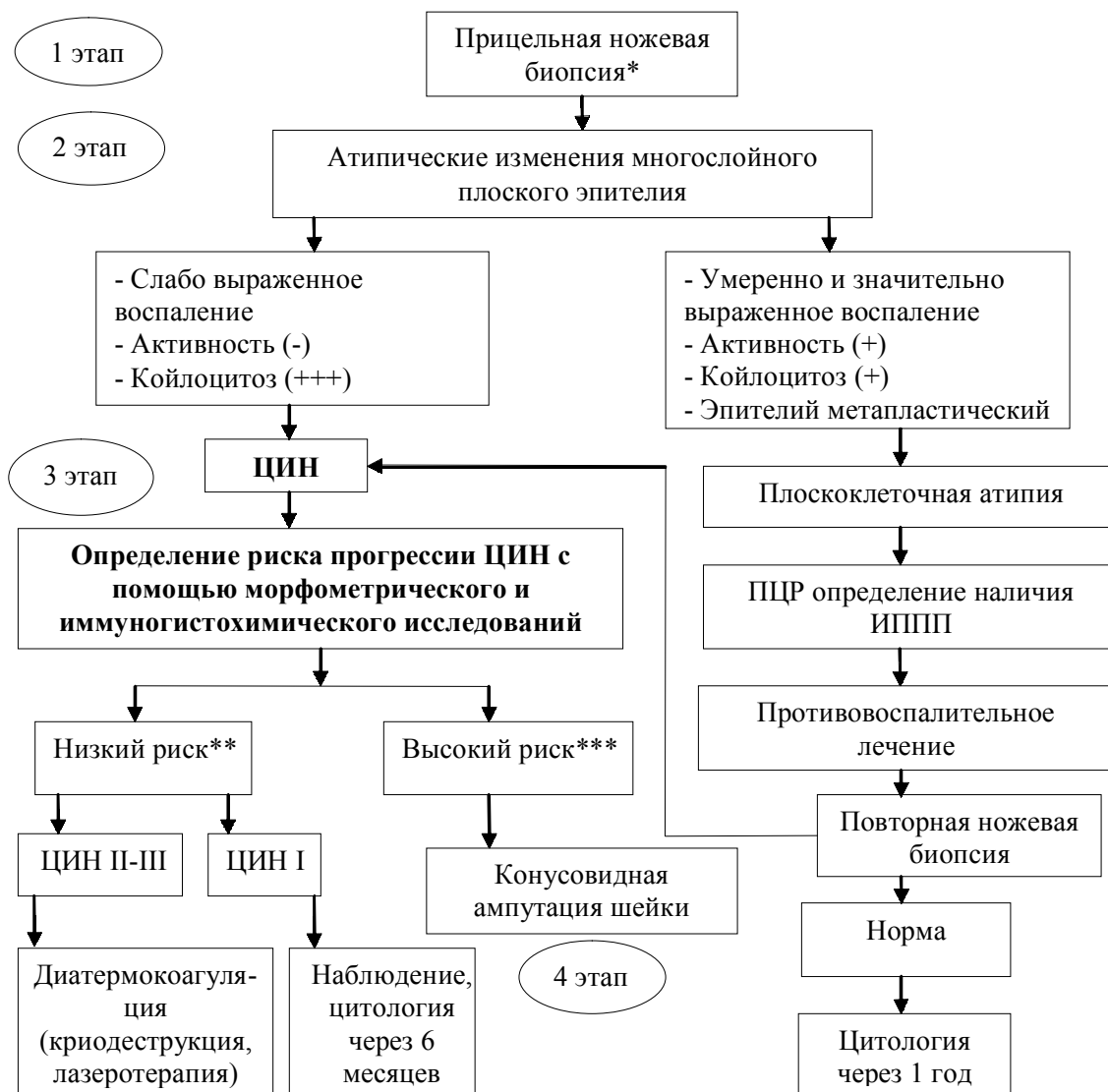
Полученные нами данные позволили разработать комплексную этапную схему мероприятий по профилактике рака шейки матки, которая повышает эффективность существующего скрининга за счет определения пациенток с повышенным риском возникновения цервикальной карциномы, что позволяет провести направленную, дифференцированную терапию и получить повышение терапевтического эффекта при снижении экономических затрат на лечение.

Такой подход позволил разделить всех пациенток на группы, в зависимости от риска возникновения цервикальной карциномы (рисунк 1), что дало возможность сформировать общую концепцию в лечении для каждой группы.

**1-ый этап – диагностический. Прицельная ножевая биопсия.** Материал для гистологического исследования может быть получен с помощью прицельной биопсии, выполненной с помощью скальпеля, лазерного луча, ультразвука, радиохирургическим методом. Однако предпочтение следует отдавать методу взятия ткани с помощью скальпеля (ножевая биопсия), так как он позволяет избежать травматизации клеток эпителия, которая, видоизменяя клетки, создает трудности в оценке состояния патологического очага и приводит к многократным, неоправданным повторным биопсиям.

Если патологическое образование на шейке матки распространяется внутрь цервикального канала, или если результаты цитологического исследования из канала свидетельствовали о ВПЧ инфекции или ЦИН, дополнительно производится диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала.

**2-ой этап – определение характера воспалительной инфильтрации.** Нами установлено, что активность воспаления при значительно и умеренно выраженном цервиците может являться дифференциальным морфологическим признаком, свидетельствующим о



Низкий риск**	Высокий риск***
Низкоонкогенные типы ВПЧ	Высокоонкогенные типы ВПЧ
Митотическая активность +, ++	Митотическая активность +++
Патологические митозы +, ++	Патологические митозы +++
Негативная ИГХ реакция на антигены ВПГ II	Положительная ИГХ реакция на антигены ВПГ II
Экспрессия Vcl-2 отсутствует, или +	Экспрессия Vcl-2 ++, +++
Экспрессия p53 отсутствует, или +	Экспрессия p53 ++, +++

том, что имеющиеся атипические признаки следует рассматривать как вторичный процесс, обусловленный воспалительной реакцией, с тенденцией к обратному развитию при купировании воспаления. Согласно полученным нами данным, диспластические изменения многослойного плоского эпителия шейки матки, возникшие на фоне умеренного и резко выраженного активного воспаления, регрессируют в 66±0,06% (p=0,001) случаев при са-

нации воспаления. Это обусловлено тем, что хронический активный воспалительный процесс значительной и умеренной степени выраженности замедляет процесс регенерации и приводит к диспластическим изменениям метаплазированного эпителия. Кроме того, случаи с регрессией диспластических изменений преимущественно протекают в метапластическом эпителии на фоне эпидермизирующей псевдоэрозии и характеризуются низ-

ким уровнем койлоцитоза, что позволяет слабо выраженный койлоцитоз при активном воспалительном процессе также отнести к прогностическим маркерам транзиторной дисплазии, склонной к обратному развитию при санации воспаления.

Таким образом, на данном этапе алгоритма, после обнаружения атипических признаков в многослойном плоском эпителии шейки матки, следует оценить выраженность хронической воспалительной реакции, активность воспаления, уровень койлоцитоза. Интенсивность хронического воспаления и койлоцитоз оцениваются полуколичественным методом. В цервикальной строме в норме встречаются единичные лимфоциты и плазматические клетки. При обнаружении до 10 клеток лимфоплазмодитарного ряда в одном поле зрения с большим увеличением (x400) хроническое воспаление расценивается как слабо выраженное. При высокой плотности круглоклеточного инфильтрата цервикс оценивается как значительно выраженный [11]. Промежуточный характер воспалительной инфильтрации свидетельствует об умеренно выраженном хроническом цервиксците. В норме нейтрофильные лейкоциты в строме и эпителии шейки матки отсутствуют. При наличии нейтрофилов среди лимфоплазмодитарной инфильтрации, воспаление считается активным.

Если в биоптате шейки матки имеет место значительно или умеренно выраженное активное воспаление, низкий уровень койлоцитоза, то диспластические признаки многослойного плоского эпителия не расцениваются как цервикальная интраэпителиальная неоплазия, а именуется как «плоскоклеточная атипия». После определения с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) наличия или отсутствия инфекций, передающихся половым путем (хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз), проводится этиотропное и противовоспалительное лечение. Если при повторной ножевой биопсии после купирования воспаления определяются диспластические изменения в многослойном плоском эпителии (МПЭ) эктоцервикса, то обнаруженные изменения относят к церви-

кальной интраэпителиальной неоплазии и переходят к 3-ему этапу алгоритма, если диагностируется норма, то цитологический скрининг проводится через год.

Таким образом, данный этап алгоритма позволяет выделить группу женщин, у которых атипические изменения цервикального эпителия обусловлены воспалением (являются транзиторными, не связанными с канцерогенезом) и избежать агрессивного лечения.

**3-ий этап – определение риска прогрессии ЦИН.** Данный этап основывается на морфометрическом и иммуногистохимическом исследованиях биоптатов с наличием цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также заключении ПЦР исследования о ВПЧ поражении. Светооптически и морфометрически определяются митотическая активность и количество патологических митозов. С помощью ИГХ выявляется наличие антигенов вируса простого герпеса II типа, а также характер экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 и онкопротеина p53. Согласно полученным нами данным, наличие инфицирования вирусом простого герпеса II типа является неблагоприятным прогностическим маркером при истинных предраковых процессах в шейке матки, так как приводит к повышению пролиферативной активности и способствует подавлению апоптоза. Средний и высокий уровни экспрессии Bcl-2 и p53 также являются неблагоприятными маркерами и позволяют отнести случай цервикальной интраэпителиальной неоплазии к группе с высоким риском прогрессии.

Патоморфологическое заключение, полученное после проведенных исследований биопсии шейки матки, даёт возможность определить риск прогрессии ЦИН и выбрать наиболее приемлемый метод лечения.

**4-ый этап – выбор метода лечения ЦИН.** Выбор тактики лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии осуществляется дифференцированно, в зависимости от результатов, полученных на предыдущем этапе алгоритма.

При высоком риске прогрессии заболевания рекомендуется выполнение конусовидной ампутации шейки матки. Манипуляцию



необходимо проводить в пределах здоровых тканей. Гистологическое изучение материала выполняется в серийных срезах, имеет не только диагностическое, но и лечебное значение.

Лечение в группе с низким риском прогрессии зависит от степени диспластических изменений. ЦИН I следует рассматривать как транзиторное состояние. Данные пациентки не нуждаются в хирургическом лечении, и подлежат наблюдению с выполнением цитологического исследования через 6 месяцев. Если диспластические изменения занимают половину и более толщи многослойного плоского эпителия, то, учитывая низкий риск прогрессии заболевания, будет достаточным применение одного из таких органосохраняющих оперативных методов, как диатермокоагуляция, криодеструкция или лазеротерапия.

При расчете экономической эффективности предложенного алгоритма учитывалось, что вероятность регрессии ЦИН I составляет 60%, ЦИН II – 40% и ЦИН III – 33%. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей. Согласно литературным данным прогрессия ЦИН I до ЦИН III наблюдается в 10% случаев, ЦИН II до ЦИН III – в 20%. Вероятность перехода ЦИН I в инвазивный рак составляет 1%, ЦИН II – 5%,

ЦИН III – 12% [12]. Согласно результатам собственных исследований, среди обследованных женщин цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени выявляется у 79,07±6,28% пациенток, ЦИН II – у 13,95±5,35% женщин, ЦИН III – в 6,98±3,93% случаев.

Оценка экономической эффективности предложенной схемы основана на предотвращении случаев прогрессирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии в рак шейки матки при использовании разработанного лечебно-диагностического алгоритма (таблица 1).

При внедрении разработанной методики предотвращается прогрессирование как ЦИН I и II в ЦИН III, так и ЦИН I, II и III в инвазивный рак шейки матки, достигается экономия бюджетных денежных средств за счет снижения расходов на лечение (31 070,4 у.е.) в расчете на 1000 пролеченных, а также имеют место экономия средств Фонда социальной защиты населения (5 110 у.е.) и уменьшение потерь чистой продукции (16 380 у.е.) за счет снижения количества дней нетрудоспособности.

Прогнозируемые затраты на проведение иммуногистохимического исследования в расчете на одного человека составляют 84,7 у.е.

Таблица 1

**Расчет экономических потерь на 1000 случаев заболеваний дисплазией шейки матки при внедрении алгоритма скрининга и лечения без учета затрат на внедрение**

Виды затрат	Экономические потери на 1000 женщин			Экономия у.е. (гр.2-гр.3-гр. 4-гр.5)	
	рак шейки матки у.е.	при внедрении методики			
		ЦИН I	ЦИН II	ЦИН III	
Экономия от снижения затрат на лечение					
Диагностика и лечение	1122,4*36	324,4*8	325,6*7	557,7*8	31 070,4
Экономия от сокращения потерь чистой продукции (ВВП)					
Объем ВВП	23,4 <sup>1</sup> *22*36	23,4 <sup>1</sup> *4*8	23,4 <sup>1</sup> *4*7	23,4 <sup>1</sup> *4*8	16 380
Экономия средств Фонда социальной защиты населения					
Пособие по временной нетрудоспособности	7,3 <sup>2</sup> *22*36	7,3 <sup>2</sup> *4*8	7,3 <sup>2</sup> *4*7	7,3 <sup>2</sup> *4*8	5 110
Итого					52 560,4

Примечание: <sup>1</sup>по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь; <sup>2</sup>по данным Фонда социальной защиты населения Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь.

Экономический эффект предлагаемой методики скрининга и лечения на 1000 женщин, заболевших цервикальной интраэпителиальной неоплазией, составит 14 784,2 у.е.

При этом коэффициент экономической эффективности затрат при расчете на 1000 пролеченных будет равен 0,39, то есть каждый доллар понесенных затрат на внедрение разработанной нами методики принесет 0,39 доллара США экономии.

### Заключение

1. Разработан этапный алгоритм диагностики и лечения дисплазии шейки матки, который позволяет снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки, как путём улучшения гистологической диагностики с введением иммуногистохимического исследования, так и путем выявления прогностических критериев при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях. Разработанная схема способствует усовершенствованию скрининга истинной цервикальной предраковой патологии и помогает предупредить прогрессию дисплазии МПЭ с развитием карциномы. Выделение группы с низким риском прогрессии ЦИН позволяет избежать агрессивного лечения и его последствий. Разработанная методика дает возможность дифференцировать истинные предраковые состояния от атипических изменений, обусловленных воспалением.

2. При внедрении разработанной нами методики предотвращается прогрессирование как ЦИН I и II в ЦИН III, так и ЦИН I, II и III в инвазивный рак шейки матки, достигается экономия бюджетных денежных средств за счет снижения расходов на лечение (31 070,4 у.е.); а также имеют место экономия средств Фонда социальной защиты населения (5 110 у.е.) и уменьшение потерь чистой продукции (16 380 у.е.) за счет снижения количества дней временной нетрудоспособности. Экономический эффект предлагаемой методики скрининга и лечения в расчете на 1000 пролеченных женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией составит 14 784,2 у.е. При этом коэффициент эффективности затрат на 1000 пациенток будет равен 0,39, то есть каждый

доллар понесенных затрат на внедрение разработанной нами методики принесет 0,39 доллара США экономии.

### Литература

1. Злокачественные новообразования в Беларуси / С.М. Поляков [и др.]; под ред. И.В. Малаховой, И.В. Залуцкого. – Минск: РНПЦ М.Т., 2009. – 205 с.
2. Максимов, С.Я. Комбинированное лечение рака шейки матки / С.Я. Максимов, К.Д. Гусейнов // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 200-210.
3. Малярская, М.М. Проблема генитального герпеса в гинекологии и акушерстве / М.М. Малярская // Литобзор. – М., 1997 [Электронный ресурс]. – 1997. – Режим доступа: <http://www.med2000.ru/perevod/article261.htm>. Дата доступа: 13.07.2007.
4. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова, Н.Г. Райхмана. – Казань, 2000. – 287 с.
5. Histological typing of female genital tract tumors. WHO / R.E. Scally [et al.] – Berlin: Heidelberg, 1994.
6. Кондриков, Н.И. Патология матки: иллюстрир. рук-во / Н.И. Кондриков. – М.: Практ. мед., 2008. – 334 с.
7. Кератоакантома. Клиника, диагностика, лечение, трансформация в рак / В.А. Молочков [и др.]. – М.: Бино, 2006. – 176 с.
8. Сравнительное изучение пролиферации (по выявлению антигена Ki-67) и активности ядрышковых организаторов при лечебном патоморфозе метастазов рака толстой кишки в печень / И.П. Бобров [и др.] // Материалы III съезда Росс. о-ва патологоанатомов под ред. Т.А. Федориной – ООО «ИПК «Содружество», Самара, 2009. – Т. 2. – С. 53-55.
9. Об утверждении инструкции о порядке исчисления себестоимости медицинской помощи и других услуг, оказываемых организациями здравоохранения, финансируемых из бюджета: Постановление Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 13 от 1.04.2004 г. – Минск, 2004.
10. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении. МЗ Республики Беларусь / инструкция по применению. – Минск, 2003. – С. 8-11.
11. Аруин, Л. И. Новая международная морфологическая классификация гастрита (модификация сиднейской системы) / Л.И. Аруин // Арх. патологии. – 1997. – Т. 59, № 3. – С. 3-7.
12. Ostor, A.G. Natural history of Cervical Intraepithelial neoplasia: a critical review / A.G. Ostor // Int. J. Gynec. Pathol. – 1993. – Vol. 12. – P. 186-192.