

+++++  
+++++  
+++++  
+++++  
+++++  
+++++

Н.М. НАЗАРОВА, Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, К.И. ГУСАКОВ,  
П.Р. АБАКАРОВА, А.Н. МГЕРЯН, Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ КОНИЗАЦИИ (LEEP/LLETZ) ШЕЙКИ МАТКИ ПО ПОВОДУ HSIL

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

N.M. NAZAROVA, E.R. DOVLETKHANOVA, K.I. GUSAKOV,  
P.R. ABAKAROVA, A.N. MGERYAN, E.A. MEZHEVITINOVA, V.N. PRILEPSKAYA

## MANAGEMENT OF PATIENTS AFTER LEEP/LLETZ CONIZATION OF THE CERVIX FOR HSIL

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

### Коды по МКБ-10

N 87 Дисплазия шейки матки.

N 87.1 Умеренная дисплазия шейки матки.

N 87.2 Резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках.

N 87.9 Дисплазия шейки матки неуточненная.

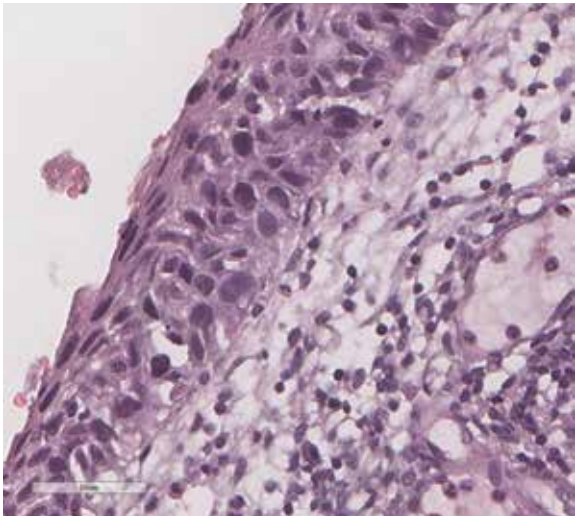
Ежегодно в мире выявляется более 550 тыс. случаев рака шейки матки (РШМ), более 15 тыс. – в России. С 2009 по 2019 гг. прирост заболеваемости РШМ в России составлял 22,26%, среднегодовой темп прироста – 1,98%. Анализ показателей диагностики злокачественных заболеваний шейки матки в 2021 г. показал, что РШМ на I стадии был выявлен в 37,4%, на II стадии – в 27,2%, на III – в 24,3% и на IV – в 9,9% случаев. Однако в 2020 г. впервые за 20 лет заболеваемость РШМ в России снизилась до 19,75 на 100 000 женщин, а среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 1,27%. РШМ – это стадийный процесс, которому предшествуют цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN). Это группа заболеваний, характеризующихся нарушением созревания, дифференцировки и стратификации клеток многослойного плоского эпителия. Около 90% случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии и 99% случаев РШМ возникают у ВПЧ-положительных пациенток.

Согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выделяют:

- плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести – LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions), которые включают койлоцитоз, CIN I и кондиломы шейки матки;
- плоскоклеточные поражения высокой степени тяжести – HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions), которые включают CIN II (умеренную дисплазию), CIN III (тяжелую дисплазию) и преинвазивный рак (CIS).

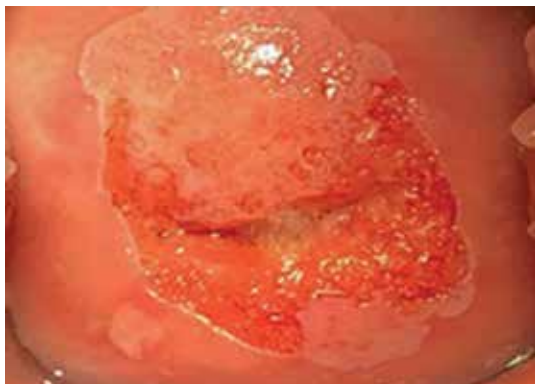


<b>Этиология</b>	Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) (16, 18, 30, 31, 33, 39, 40, 42, 43, 51, 52, 55, 57–59, 61, 62, 64, 67–70 типы) поражает базальные и незрелые метапластические клетки многослойного плоского эпителия. Репликация ДНК-вируса и синтез капсидных белков изменяют клеточный цикл и приводят к клеточной атипии. Встраиваясь в геном клетки, вирус трансформирует нормальные, неизмененные клетки эпителия до CIN II/III/CIS
<b>Факторы риска</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ранний дебют половой жизни (до 18 лет).</li> <li>• Большое число половых партнеров.</li> <li>• Частая смена полового партнера.</li> <li>• Бактериальный вагиноз.</li> <li>• Генетическая предрасположенность.</li> <li>• Иммуносупрессивные состояния.</li> <li>• Курение</li> </ul>
<b>Клиническая картина</b>	CIN и преинвазивная карцинома не имеют характерной клинической картины и, как правило, протекают бессимптомно. Крайне редко встречаются контактные кровянистые выделения из половых путей
<b>Методы выявления CIN</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитология (традиционная/жидкостная).</li> <li>• ВПЧ-тест.</li> <li>• Кольпоскопия.</li> <li>• Биопсия с последующим гистологическим исследованием.</li> <li>• Выскабливание цервикального канала (по показаниям).</li> <li>• Иммуноцитохимическое (ИЦХ)/иммуногистохимическое (ИГХ) (маркеры p16 и Ki-67) для оценки индивидуального риска и дифференциальная диагностика (по показаниям)</li> </ul>	
<b>Цитологическое исследование</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Признано классическим методом и рекомендовано ВОЗ для проведения скрининга в масштабах национальных программ.</li> <li>• Является первоочередным методом скрининга согласно нормативным документам РФ.</li> <li>• Рекомендуются всем женщинам в возрасте от 21 до 65 лет с интервалом в 3 года с целью выявления CIN</li> </ul>
<b>ВПЧ-тестирование</b>	Молекулярно-биологическое исследование соскоба эпителия шейки матки на ВПЧ высокоонкогенных типов (методом ПЦР в режиме реального времени).
<b>Кольпоскопия</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метод углубленного исследования состояния эпителия шейки матки с применением проб с использованием растворов 3% уксусной кислоты и 2% Люголя.</li> <li>• Главная задача: выявление патологических изменений и областей для выполнения прицельной биопсии.</li> <li>• «Выраженные» изменения (быстро проявляющаяся ацетобелость с четкими границами, грубая пунктация и мозаика, ацетобелый плотный ободок устья желез) чаще характерны для HSIL</li> </ul>

<p><b>Биопсия шейки матки</b></p>	<p><b>Показания:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• цитологическое заключение: ASCUS/LSIL/ HSIL;</li> <li>• наличие ВПЧ ВКР;</li> <li>• кольпоскопические изменения, подозрительные в отношении интраэпителиальных неоплазий;</li> <li>• получение эндоцервикального образца (в случае <i>неполной визуализации стыка</i>)</li> </ul>
<p><b>Гистологическое исследование биоптата</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Используется в клинической практике на этапе окончательной постановки диагноза.</li> <li>• HSIL (CIN III) в гистологических препаратах характеризуется вовлечением в процесс не менее 2/3 эпителиального пласта, отсутствием полярности расположения клеток, выраженной клеточной и ядерной атипией, появлением митозов, в том числе патологических</li> </ul>
<p><b>ИГХ-исследование</b>                  определение биомаркеров –                  двойное иммуноокрашивание                  p16 (INK4a)/Ki-67 («двойная метка»)</p>	<p>ИГХ-исследование рекомендуется как дополнение к гистологическому методу исследования, для дифференциальной диагностики степени тяжести при CIN II–III.</p> <p><i>ИЦХ-исследование рекомендуется индивидуально при результатах цитологии ASCUS, ASC-H, LSIL у женщин с конизацией шейки матки в анамнезе</i></p>



## Электроконизация шейки матки (LEEP/LLETZ)



А



В



С

**А** – кольпоскопическая картина, подозрительная в отношении HSIL; **В** – вид шейки матки после проведенной электроконизации шейки матки; **С** – кольпоскопическая картина через 4 недели после конизации.

Рекомендуется проводить хирургическое лечение при HSIL – электроэксцизию шейки матки или конизацию в зависимости от типа зоны трансформации (ЗТ) с последующим выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса

При эксцизии необходимо иссечь всю ЗТ с переходной зоной и частью вышележащих эндоцервикальных крипт. При полной визуализации стыка эпителиев (ЗТ 1 типа), располагающегося полностью на эктоцервиксе, независимо от размера, глубина иссечения должна быть не менее 7 мм.

При неполной визуализации стыка эпителиев глубина иссечения увеличивается до 10 мм, а при наличии эндоцервикального компонента – до 15 мм.

У женщин до 25 лет с диагнозом CIN II в биоптате при р16-негативном результате ИГХ-исследования допустимо динамическое наблюдение с использованием цитологического контроля, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии 1 раз в 6 месяцев в течение 2 лет.

В случае отсутствия регресса – перейти к активной тактике (эксцизия шейки матки). У пациенток с диагнозом CIN II в биоптате при р16-позитивном результате ИГХ-исследования рекомендована безотлагательная эксцизия шейки матки.

Объем хирургического вмешательства считается адекватным, если при патологоанатомическом подтверждении диагноза отсутствуют опухолевые клетки в краях резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала

Период последующего наблюдения пациенток, перенесших конизацию шейки матки	
	<p>После хирургического лечения HSIL проводятся цитологическое исследование шейки матки и ВПЧ-тестирование.</p> <p>Первое цитологическое исследование проводится через 3 месяца после хирургического лечения, затем каждые 6 месяцев в течение 2 лет, далее – ежегодно в течение 20 лет.</p> <p>Согласно Клиническим рекомендациям, цитологическое исследование целесообразно дополнить ВПЧ-тестированием.</p> <p>Для лечения рецидива CIN II/III предпочтительным методом является конизация, в некоторых случаях возможна гистерэктомия</p>
<b>Причины рецидивов SIL после проведенной конизации шейки матки</b>	<p><i>Персистенция ВПЧ ВКР.</i></p> <p>Остаточные микроочаги болезни</p>
<b>Профилактика рецидива</b>	<p>В качестве противорецидивной терапии целесообразно после хирургического лечения назначать препарат инозин пранобекс (Гроприносин) 500 мг таблетки пероральные.</p> <p>Схема применения препарата: по 2 таблетки 3 раза в сутки через равные промежутки времени (8 ч).</p> <p>Длительность приема составляет 28 дней.</p> <p>Максимальная суточная доза препарата составляет 3–4 г/сут.</p>
<p><b>Инозин пранобекс (ИП)</b></p> <p>ИП подавляет синтез вирусной РНК и вирусных белков. Иммуностимулирующая активность ИП характеризуется усиленной пролиферацией лимфоцитов, естественных киллеров (NK-клеток).</p> <p>Иммунотерапия препаратом «Гроприносин» помогает ускорить элиминацию ВПЧ.</p> <p>Международные исследования показали высокую клиническую эффективность ИП в качестве противорецидивной терапии у пациенток перенесших хирургическое лечение по поводу HSIL. Лечение ИП усиливает противовирусную защиту и, способствует предотвращению рецидива неопластического процесса шейки матки.</p>	
<b>Первичная профилактика – вакцинация</b>	<p>В качестве первичной профилактики ВОЗ рекомендует включить плановую вакцинацию от ВПЧ в Национальные программы иммунизации.</p> <p>В России сертифицированы 2 вакцины – двухвалентная и четырехвалентная. Поскольку РШМ является многолетним, стадийным процессом, эффективность вакцины может быть правильно оценена по прошествии 10 лет и более. Степень защиты от ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов составляет 95%. По данным ВОЗ, при Здозовой схеме введения (0–2–6 месяцев или 0–1–4 месяцев) имеющиеся вакцины от ВПЧ обеспечивают некоторую перекрестную защиту.</p> <p>Обе вакцины индуцируют формирование нейтрализующих антител (серопозитивность &gt;50%) в отношении ВПЧ 31, 33, 45 и 52 типов</p>

## Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. [Malignant neoplasms in Russia. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution „NMRC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia; 2021. (in Russian)].
2. Cox J.T., Schiffman M., Solomon D., ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188(6): 1406-12. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.461>.
3. Прилепская В.Н., Сухих Г.Т., ред. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных неоплазий. М.: МЕДпресс-информ; 2020. 80 с. [Prilepskaya V.N., Sukhikh G.T., ed. Diagnosis, treatment and prevention of cervical neoplasia. M.: MEDpress-inform; 2020. 80 p. (in Russian)].