

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ И АКТУАЛЬНОСТЬ ЕГО ДИАГНОСТИКИ И СКРИНИНГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**А.Н. Тороповский<sup>1</sup>, О.Н. Павлова<sup>1</sup>, Д.А. Викторов<sup>1</sup>, А.Г. Никитин<sup>1</sup>, В.В. Масляков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ООО «ТестГен», г. Ульяновск

<sup>2</sup> Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Саратовский медицинский университет "Реавиз"», г. Саратов

**Цель исследования.** Провести анализ литературы для оценки актуальности диагностики и скрининга рака шейки матки.

**Материалы и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных авторов.

**Результаты.** Наиболее эффективными на сегодняшний день считают современные программы скрининга шейки матки, которые сочетают цитологическое исследование и первичное тестирование на папилломовирусную инфекцию высокого канцерогенного риска (hrHPV). Однако в настоящее время в России еще не разработана национальная программа цитологического скрининга, а следовательно, нет возможности эффективного внедрения этого метода в соответствии с международными рекомендациями.

**Заключение:** Существующие методы ранней диагностики патологии шейки матки имеют ряд ограничений. В частности, для уточнения степени тяжести эпителиальных повреждений и составления индивидуального прогноза необходима разработка иммуногистохимических и иммуноцитохимических маркеров, определение которых отдельно или в совокупности позволит предсказать ближайший исход CIN (цервикальные интраэпителиальные неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN)). Применение специфических маркеров опухолевой конверсии цервикального эпителия поможет значительно улучшить точность, чувствительность и специфичность традиционных программ скрининга рака шейки матки, а в дальнейшем также использовать эти молекулярные мишени для целенаправленной терапии и построения индивидуального прогноза больных CIN.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, эпидемиология рака шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, Akt, p16INK4a, CIN, циклооксигеназа 2 типа, HPV

## CERVICAL CANCER EPIDEMIOLOGY AND SIGNIFICANCE OF ITS DIAGNOSIS AND SCREENING (LITERATURE REVIEW)

**A.N. Toropovskiy<sup>1</sup>, O.N. Pavlova<sup>1</sup>, D.A. Viktorov<sup>1</sup>, A.G. Nikitin<sup>1</sup>, V.V. Maslyakov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Limited Liability Company (LLC) «TestGen», Ulyanovsk

<sup>2</sup> Private Enterprise Educational Organization of Higher Education «Saratov Medical University "Reaviz"», Saratov

**Objective of the study** – is to carry out literature analysis to assess the importance of diagnosis and screening for cervical cancer.

**Materials and Methods.** The review comprises the data obtained from foreign and Russian scholarly articles.

**Results.** Modern programs of cervical cancer screening that combine cytologic evaluation and primary testing for high cancer risk human papilloma virus infection (hrHPV) are presently considered to be the most effective. However, there hasn't been any national programme of cytologic screening developed in Russia yet, and consequently there is no possibility of implementing this method in conformity with the international recommendations.

**Conclusion.** The existing methods of early diagnosis of cervical pathology have a number of limitations. In particular, in order to obtain more precise estimates of the degree of severity of epithelial damage and to make an individual prognosis it is necessary to develop immunohistochemical and immunocytochemical markers, identifying these markers alone or in combination will permit to predict immediate outcome of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). The use of specific markers of tumor conversion of cervical epithelium will help to improve the accuracy, sensitivity and specificity of traditional programs of cervical cancer screening, and hereinafter to use these molecular targets for targeted therapy and for determining individual prognosis of patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

**Keywords:** cervical cancer, cervical cancer epidemiology, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), Akt, p16INK4a, cyclooxygenase 2, HPV

**Введение.** Одним из наиболее распространенных типов вагинальных новообразований у женщин является рак шейки матки (РШМ). По данным ВОЗ, от этого ежегодно страдают 500 000 женщин и 200 000 умирают. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется 371 000 новых случаев РШМ и умирают от него 190 000 женщин [1], причем в развивающихся странах этот вид онкологической патологии стоит на первом месте, а в экономически развитых странах он занимает третье место после рака тела матки и яичников. В Африке, Центральной и Южной Америке, и Азии (за исключением Японии) на долю РШМ приходится 20–30% всей онкологической патологии у женщин, в Северной Америке, Австралии, Северной и Западной Европе — 4–6%. Заболеваемость и смертность от РШМ могут варьироваться в разных районах одной и той же страны, в зависимости от социально-экономического статуса, национальной культуры, уровня образования населения, уровня развития системы здравоохранения, программ скрининга и прочих факторов [2].

В России РШМ занимает пятое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (5,2% от всех злокачественных новообразований) и второе место (после рака тела матки) в структуре заболеваемости злокачественными опухолями гениталий, и третье место среди раков у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки) [3].

Несмотря на визуальную локализацию, РШМ III–IV стадий выявляется у 39,8% больных. Смертность остается высокой в течение первого года с момента постановки диагноза (20,3%), что указывает на позднюю диагностику и не всегда адекватное лечение.

Выживаемость больных раком шейки матки связана со стадией заболевания, особенностями терапевтических вмешательств, периодом после завершения лечения и другими факторами. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больных РШМ в 90-х годах составила 84%, 3-летняя — 66%, 5-летняя — 62%.

Наименьшая 5-летняя выживаемость отмечена в Польше (51%), наибольшая — в Исландии (84,7%) [4].

Таким образом, **целью** нашего исследования явился анализ литературы для оценки актуальности диагностики и скрининга рака шейки матки.

Согласно современным исследованиям, причины рака шейки матки и его предшественников включают в себя: раннее начало половой жизни, сексуальную активность, частая смена половых партнеров не только у самой женщины, но и у ее партнеров-мужчин, отсутствие гигиены, инфекции, передаваемые половым путем, вирусные инфекции, среди которых наиболее важны вирус папилломы человека (ВПЧ) и вирус герпеса 2 типа, пристрастие к курению, иммунодефицит, дефицит витаминов А и С и т.д. [5, 6].

Отдельного внимания заслуживает ВПЧ, 15 штаммов которого обладают высоким онкогенным потенциалом (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), а некоторые разновидности способствуют возникновению рака шейки матки (16 и 18 тип) [7,8].

Таким образом, исходя из вышесказанного, рак шейки матки имеет различную этиологию. L. Fruhling и коллеги [9] в 1962 г. впервые определили полипотентные функции резервноклеточного эпителия шейки матки и выделили 2 гистологических типа плоскоклеточного РШМ (ПлРШМ) в зависимости от его происхождения — из многослойного плоского эпителия или из резервных клеток цилиндрического эпителия.

Разнообразие гистологических форм РШМ из резервных клеток объясняется тем, что эти клетки цилиндрического эпителия считаются полипотентными, способными образовывать как многослойный плоский, так и железистый эпителии во время опухолевого процесса.

Неоднозначность клинического течения данной злокачественной формы обусловлена в основном неоднородностью биологических особенностей опухоли. В гистологической классификации ВОЗ (2014) выделено более 30 вариантов РШМ, в том числе плоскоклеточный и недифференцированный. В настоящее

время опубликованы исследования, свидетельствующие о том, что доля ПлРШМ не превышает 77,1%, аденокарциномы шейки матки (АШМ) — 10–15%, железисто-плоскоклеточного РШМ (ЖПРШМ) — 8–10% [10].

Считается, что ЖПРШМ обладает более высокой потенцией к лимфогенному метастазированию, чем ПлРШМ и АШМ. В свою очередь низкодифференцированная слизепродуцирующая АШМ и ЖПРШМ со слизееобразованием имеют схожее клиническое течение и это затрудняет разделение этих 2 типов опухолей [11].

Некоторые авторы классифицировали ЖПРШМ как подтип АШМ, другие определяли его как отдельную группу, которую подразделяли на зрелую смешанную, кольцевидную и светлоклеточную карциномы.

В настоящее время выделены 3 основные формы ЖПРШМ:

- коллизионный тип, состоящий из полностью отдельных компонентов — ткани инвазивной плоскоклеточной карциномы и железистых элементов;
- ткани с диффузным распространением двух слитных элементов;
- ткани, представленные в основном плоскоклеточной формой рака, но содержащие муцин в цитоплазматических вакуолях [12].

Метастазы или инвазия данной формы опухоли гистологически могут быть представлены либо железисто-плоскоклеточной формой, либо плоскоклеточным компонентом, либо АШМ.

Обычно полагают, что ЖПРШМ имеет худший прогноз, чем ПлРШМ. Предположительно все случаи ЖПРШМ должны интерпретироваться как высокоагрессивные [12].

Обычно развитию инвазивного РШМ предшествуют внутриэпителиальные атипические изменения — цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia — CIN), подразделенная на 3 степени: CIN I соответствует слабой дисплазии многослойного плоского эпителия, CIN II — умеренной дисплазии и CIN III — выраженной дисплазии и карциноме *in situ* [13].

Семейство Akt-серин-треониновых протеинкиназ (Akt1,2,3) принимает участие в контроле за основными клеточными процессами, такими

как метаболизм глюкозы, клеточный рост, пролиферация и дифференцировка, апоптоз и клеточная миграция. Akt блокируют апоптоз, запускают клеточный цикл, способствуя таким образом выживанию генетически трансформированных клеток и патологическому ангиогенезу. Активация Akt является многоэтапным процессом, сопровождающимся как мембранной транслокацией, так и фосфорилированием. Высокую экспрессию активированной формы антиапоптотического белка (pAkt) обнаруживают при различных опухолях. Повышенная экспрессия pAkt ассоциируется с плохим прогнозом заболевания [14]. Увеличение pAkt-положительных клеток наблюдается при CIN2, CIN3 и микроинвазивном раке по сравнению с «нормальным» эпителием и CIN1. Отсутствие экспрессии в «нормальном» эпителии при ВПЧ-инфекции и практическое отсутствие при CIN1 свидетельствует о перспективности использования pAkt как одного из маркеров для построения прогноза течения CIN. pAkt-положительные клетки имеют высокий пролиферативный потенциал и низкую способность к апоптозу, что является характеристикой опухолевых клеток-предшественников. Таким образом, высокий уровень экспрессии pAkt может быть ассоциирован с более быстрой прогрессией CIN.

Следовательно, экспрессию pAkt следует рассматривать как один из возможных маркеров для прогнозирования течения интраэпителиальных неоплазий шейки матки [15].

При определении биологического потенциала опухолей и соответствующей лечебной тактики, в том числе способов таргетной терапии, в настоящее время все большее диагностическое значение придается молекулярным маркерам клеточного цикла, межклеточной адгезии и взаимодействий с межклеточным матриксом, метаболической активности опухолевых клеток [16, 17]. Наиболее значимыми маркерами, применяемыми при диагностике плоскоклеточного рака шейки матки, являются ядерный белок Ki-67 и ингибитор циклин-зависимых киназ 4 и 6 типов (Cdk4,6) а также белок p16INK4a (p16), который препятствует образованию комплекса Cyclin D/Cdk4,6 и G1-S переходу в клеточном цикле.

Нормальный клеточный цикл состоит из G1, S, G2 и M фаз. Эпителий шейки матки представляет собой динамическую ткань с постоянным клеточным обновлением. Киназа, которая обеспечивает прохождение клетки из G1 в S фазу клеточного цикла — это E2F, которая в норме неактивна, так как находится в связанном состоянии с белком супрессором Rb (продукт гена ретинобластомы).

Белок p16INK4a осуществляет контроль разобщения комплекса E2F-Rb, не допуская безудержной пролиферации клетки. Однако синтез p16INK4a в норме по механизму обратной связи сдерживается, таким образом, концентрация данного белка в нормальной клетке чрезвычайно мала.

При заражении ВПЧ, белок E7 ВПЧ высоко онкогенного риска при своем взаимодействии с продуктом гена ретинобластомы приводит к разобщению комплекса E2F-Rb. Киназа E2F остается постоянно в активном состоянии, стимулируя безудержную пролиферацию клетки, при этом белок p16INK4a пытается сдерживать пролиферацию клетки, что приводит к бесконтрольному его синтезу. Однако p16 лишен своей мишени, что в условиях отсутствия обратной связи значительно повышает его концентрацию в клетке и это является биомаркером инициации канцерогенеза в эпителии шейки матки [18].

Установлено, что экспрессия p16 связана с низкой, умеренной и тяжелой дисплазией (с внутриэпителиальными плоскоклеточными поражениями шейки матки легкой и тяжелой степени (LSIL и HSIL соответственно классификации ВОЗ)), причем экспрессия p16 не встречается в плоском эпителии без признаков дисплазии. В то же время, хотя отмечена четкая корреляция обнаружения ДНК вируса папилломы человека с дисплазиями, выявлено большое количество ПЦР-положительных на HPV случаев (с эписомальной локализацией HPV), в которых при последующем гистологическом исследовании отсутствовал предрак и рак [19]. Данное явление подтверждается негативной иммуноцитохимической реакцией на p16INK4a в диспластических клетках.

Также одним из биологически активных факторов с широким спектром действия является

циклооксигеназа 2 типа (COX-2), обеспечивающая синтез простагландинов, вызывающая подавление апоптоза, активацию ангиогенеза, повышение адгезии опухолевых клеток к внеклеточному матриксу, увеличивая их метастатический потенциал. Показано, что уровень экспрессии COX-2 является независимым прогностическим показателем при раке эндометрия. Повышение ее экспрессии достоверно ассоциировано со снижением 5-летней выживаемости вне зависимости от стадии заболевания. Как показали исследования, информативность иммуногистохимической оценки уровня COX-2 оказалась даже более высокой, чем определение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, Her2/neu и Ki-67. Научно-практический интерес представляет подробный анализ маркеров биологического потенциала опухолей, прямо или косвенно связанных с регуляцией пролиферативной активности, выживания и метастатического потенциала опухолевых клеток. Инвазивный потенциал плоскоклеточных неоплазий в большинстве случаев сопровождается повышением экспрессии COX-2, снижением ядерной экспрессии циклина D1 при интенсивной реакции на белок p16. При прогрессии плоскоклеточных неоплазий шейки матки происходит снижение экспрессии COX-2 в клетках реактивного инфильтрата опухолевой стромы [20].

В нескольких исследованиях ведение пациентов с дисплазией без лечения показало, что у некоторых больных дисплазия регрессирует, у других — персистирует, то есть остается без изменения, и у некоторых — прогрессирует до более выраженного уровня или до рака. В исследовании шведских авторов из 555 женщин со слабой дисплазией, наблюдаемых в среднем 39 месяцев, прогрессия до выраженной дисплазии или карциномы *in situ* имела место в 16% случаев, тогда как в 62% случаев отмечена регрессия и в 22% — персистенция. В другом исследовании 894 женщины с умеренной дисплазией наблюдались 78 месяцев. Прогрессия до выраженной дисплазии или карциномы *in situ* имела место в 30% случаев, регрессия — в 54% и персистенция — в 16% случаев. Период времени от выявления слабой или умеренной дисплазии до установления выраженной дисплазии

или карциномы *in situ* составил примерно 3,5–4,5 года [13].

В исследовании, выполненном в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, 212 больных с дисплазией различной степени наблюдались без лечения в течение 2 — 5 лет [21]. У 65 больных (30,7%) отмечена регрессия дисплазии, у 102 (48,1%) — она оставалась стабильной, у 24 (11,3%) — слабая или умеренная дисплазия прогрессировала в тяжелую и у 21 (9,9%) — различные формы дисплазии прогрессировали в преинвазивный (у 18) или микроинвазивный (у 3) рак. Было обнаружено, что по мере увеличения степени выраженности дисплазии возрастает риск рецидива и уменьшается вероятность регрессии.

В большом проспективном исследовании R. Richard и В. Barron [22] сообщили, что среднее время для развития карциномы *in situ* составляет примерно 5, 3 и 1 год для больных со слабой, умеренной или выраженной дисплазией соответственно и предположили, что 66% всех дисплазий будет прогрессировать до карциномы *in situ* в течение 10 лет. Карцинома *in situ* также не всегда обязательно прогрессирует до инвазивного рака при отсутствии лечения. Отмечены редкие случаи спонтанной регрессии карциномы *in situ*. В некоторых случаях небольшие участки плоскоклеточной карциномы *in situ* могут быть полностью удалены с помощью биопсии или соскоба. В других случаях механизм регрессии карциномы *in situ* остается неизвестным.

Средняя длительность существования карциномы *in situ* оценена в 10 лет. Наиболее короткий период перехода карциномы *in situ* в инвазивный рак составляет 3 года, однако примерно у 5% больных с карциномой *in situ* инвазивный рак может развиваться менее чем через 3 года. Приведенные выше факты свидетельствуют о том, что дисплазия эпителия шейки матки является действительным предраковым состоянием, а больные, у которых она выявляется, относятся к группе «высокого риска» развития РШМ. Эти данные также свидетельствуют о том, что процесс злокачественной трансформации эпителия происходит в течение длительного времени. Об этом свидетельствуют также косвенные данные. Средний возраст больных

с цервикальной интраэпителиальной неоплазией на 15,6 лет меньше, чем у больных с инвазивным раком [3]. Средний возраст больных с преинвазивным РШМ (42,1 год) на 6 лет меньше, чем у больных РШМ I стадии [23]. Это указывает на то, что существует достаточный период для осуществления соответствующих профилактических мер, предотвращающих рост инвазивного рака шейки матки.

Из выявленного РШМ 70–80% относится к плоскоклеточному, 10–20% к аденокарциноме, 10% — к низкокодифференцированному и примерно 1% к другим злокачественным заболеваниям шейки матки. РШМ метастазирует лимфогенно и гематогенно. Переход опухоли от местноинфильтративного роста к лимфогенному распространению прогностически неблагоприятно. К сожалению, значительная часть больных РШМ при первичном обращении уже имеют лимфогенные метастазы.

Ведущим фактором, определяющим лимфогенное метастазирование, является глубина инвазии опухоли. При глубине инвазии опухоли до 1 мм метастазов в регионарных лимфатических узлах не бывает. При инвазии опухоли до 3 мм (IA1 стадия) лимфогенные метастазы обнаруживают у 1% больных, при глубине инвазии 3–5 мм (IA2 стадия) — уже у 5–8%. Дальнейший рост опухоли приводит к проявлению раковых эмболов в лимфатических сосудах, что резко увеличивает частоту лимфогенных метастазов. По данным разных авторов, частота лимфогенных метастазов при РШМ IB стадии составляет 15–18%, II стадии — 25–30%, III стадии — 50–60%. Следует отметить, что РШМ в течение длительного времени имеет местное или местно-регионарное распространение, которое ведет к гематогенному метастазированию. При РШМ чаще всего поражаются легкие, печень и кости. Гематогенные метастазы РШМ без лимфогенных встречаются крайне редко [24].

### Традиционные методы диагностики и скрининга РШМ

РШМ является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения популяционного

скрининга. Заболевание широко распространено и представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения, имеет надежно распознаваемую преклиническую фазу, длительный период развития, есть возможности для более точной диагностики и эффективного лечения, и, наконец, существует надежный диагностический скрининг-тест — цитологическое исследование взятых мазков из шейки матки и цервикального канала.

Французский эмигрант Георгиос Папаниколау в 1928 г. заявил о возможности определения злокачественных клеток шейки матки путем цитологического метода исследования и доказал, что этот метод является весьма чувствительным для диагностики предрака (дисплазий) и начального преклинического РШМ (карциномы *in situ*, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака). Этот метод, позже названный тестом ПАП-тестом, был признан во всем мире в 1940 году; таким образом, если все женщины проходят скрининг с использованием цитологического метода, то можно идентифицировать пациентов с предраком и ранними стадиями рака, которые можно лечить, предотвращая развитие инвазивного рака. Выявление заболевания в доклинической фазе позволяет лечить пациентов «сберегательными» методами, сокращать время их лечения, случаи инвалидности и смертности, то есть имеет выраженные экономические последствия.

Впервые цитологический скрининг РШМ стал проводиться в канадской провинции Британская Колумбия (с 1949 г.). Затем программы скрининга начали осуществляться в других странах мира: в 1950-х годах — в США, в Китае; с начала 1960-х годов — в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии; с начала 1970-х годов — в Германии, Бразилии и других странах [25]. В России цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах начал использоваться с 1964 г. в Ленинградской области, в системе лечебно-профилактических учреждений Октябрьской железной дороги. В 1966 г. в БССР была организована подвижная станция ранней диагностики и профилактики рака для обследования сельского населения. С 1968 г. программа цито-

логического скрининга начала проводиться в Латвийской республике. Широким фронтом развернулась работа по цитологическому скринингу РШМ после создания централизованных цитологических лабораторий (ЦЦЛ) на основании приказа Минздрава СССР № 1253 от 30.12.76 г. С начала введения скрининговых программ накоплен большой опыт по цитологическому скринингу РШМ, изложенный во множестве публикаций. Критерии успешного скрининга включают снижение заболеваемости и, в частности, смертность от рака шейки матки, а также изменения структуры заболеваемости из-за увеличения числа ранних стадий рака и уменьшения запущенных форм. Литературный анализ показывает, что при правильно организованном, документированном и достаточно широко проводимом цитологическом скрининге РШМ эффективность его достаточно высока и, как показал опыт зарубежных стран, зависит от регулярности и широты охвата, т.е. от наличия государственной программы скрининга [26].

Современные программы скрининга шейки матки используют цитологическое или первичное тестирование на папилломовирусную инфекцию высокого канцерогенного риска (hrHPV), которое направлено на выявление аномальных клеток и наличие инфекции hrHPV, соответственно. Оба подхода однако имеют ограничения. Цитология ограничена субъективностью анализа и относительно ограниченной и переменной чувствительностью для выявления цервикальных предзлокачественных новообразований, которая колеблется в пределах 50–80% [27]. Скрининг hrHPV не может дифференцировать преходящую продуктивную инфекцию от персистирующей трансформирующей инфекции, что снижает специфичность теста. Хотя комбинированный подход тестирования и цитологического анализа положительных результатов на ВПЧ уменьшает число этих проблем, поскольку субъективный характер и низкая чувствительность цитологического исследования по-прежнему являются актуальной проблемой. Кроме того, успех программ скрининга зависит от степени охвата населения, но, к сожалению, по непонятным причинам многие

женщины избегают осмотра. Большая доля рака шейки матки диагностируется среди населения, не охваченного скрининговыми программами, поэтому существует необходимость в разработке диагностики, которая охватит все женское население [28].

Что касается ситуации в России, как уже говорилось выше, цитологический скрининг цервикального рака был организован в СССР и регламентирован Приказом МЗ СССР № 1253 от 30.12.1976. Согласно приказу, предусматривались проведение ежегодных профилактических осмотров на предприятиях, взятие мазков для цитологического исследования у женщин с 18 лет, посещающих женские консультации и смотровые кабинеты при поликлиниках. Благодаря этим мерам заболеваемость за 25 лет (с 1965 по 1989 г.) снизилась на 53,1% [29]. За последние 2 десятилетия система организованного скрининга во многих регионах была практически разрушена и на смену ей пришел так называемый оппортунистический скрининг. Диагностическая работа проводится в клинико-диагностических лабораториях поликлиник и других подразделений при свободном обращении женщин, чаще по поводу сопутствующих гинекологических заболеваний или беременности, обычно только цитологическим методом. Существует система смотровых кабинетов, куда женщин направляют при обращении в районные поликлиники для взятия цитологических мазков. Последние 10 лет в негосударственных учреждениях нередко определяют ВПЧ высокого канцерогенного риска методом ПЦР. Положительный результат ВПЧ-теста так же служит поводом для расширенного обследования пациенток [30].

В настоящее время в России еще не разработана национальная программа цитологического скрининга, хотя определенные шаги в этом направлении сделаны. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. № 3бан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» [31] при диспансеризации женщин предусмотрено: «Цитологическое исследование мазка с шейки матки, которое проводится при окрашивании мазка

по Папаниколау». Кроме того, в Приложениях к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н [32] записано: «...обязательный минимум обследований гинекологических больных... Микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, цитология мазков (PAP-тест)...». В 2016 году утвержден ГОСТ Р 57005–2016 «Диагностика в онкологии. Скрининг. Рак шейки матки» [33]. К сожалению, он содержит большое количество ошибок и не может прямо использоваться при организации скрининга. Имеется также ряд проектов документов [35, 36]. Но для эффективного внедрения цитологического скрининга в соответствии с международными рекомендациями необходима национальная программа и региональные программы цитологического скрининга.

В целом, установлен низкий процент охвата женского населения скринингом, так как в настоящее время скрининг никем не планируется и не контролируется.

### Заключение

Исходя из сказанного выше, понятно, что для уточнения степени тяжести эпителиальных повреждений и составления индивидуального прогноза необходима разработка иммуногистохимических и иммуноцитохимических маркеров, определение которых отдельно или в совокупности позволит предсказать ближайший исход CIN (цервикальные интраэпителиальные неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN)). Это даст возможность в ряде случаев применить консервативную тактику ведения, а хирургические вмешательства сделать более щадящими, используя минимальные объемы иссечения зоны трансформации шейки матки. Применение специфических маркеров опухолевой конверсии цервикального эпителия поможет значительно улучшить точность, чувствительность и специфичность традиционных программ скрининга рака шейки матки, а в дальнейшем также использовать эти молекулярные мишени для целенаправленной терапии и построения индивидуального прогноза больных CIN.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивно системы в России // Онкогинекология. — 2015. — № 1. — 6–15.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). — М.; ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015. — 250 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Основные показатели состояния онкологической помощи населению Российской Федерации в 2013 г. — М.; ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2014. — 235 с.
4. Jemal A. Cancer statistics // CA cancer J Clin. 2010. Vol. 56. P. 106–130.
5. Brinton L.A. Risk Faktors for Cervical Cancer by Hystology // Gynecol. Oncol. 2012. Vol. 51. P. 301–306.
6. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., ред. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. — М.: МЕДпрессинформ, 2012. — 192 с.
7. Зубрицкий М.Г., Яколевич М.И., Тингаева Е.Р., Анискевич А.А., Лазаревич Н.А., Басинский В.А. Вирус папилломы человека и рак шейки матки // Журнал ГрГМУ. — 2009. — № 1. — С. 18–22.
8. Лесничая О.В., Семенов Д.М., Крылов Ю.В. Морфологические и иммуногистохимические параллели герпетической инфекции при тяжелой цервикальной интраэпителиальной неоплазии и раке шейки матки // Медицинский журнал. — 2010. — № 2. — С. 78–81.
9. Fruhling L., Korn R., La Villaureix J., Surjus A., Fousseureau S. La myoendocardite chronique fibroélastique du nouveauné et du nourrisson. Ann D'anat Pathol 1962; 7(1). 227–303.
10. Танривердиева Э.К., Жордания К.И., Захарова Т.И., Приходько Е.В., Мамедова Л.Т. Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки — клинико-прогностические характеристики заболевания // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2001. — № 1. — С. 97–101.
11. Hale R.J, Wilcox F.L, Buckley C.H., Tindall V.R., Ryder W.D.J., Logue J.P. Prognostic factors in uterine cervical carcinoma: A clinicopathological analysis. Int J Gynecol Cancer 1991; 1:19–23.
12. Harrison T.A., Sevin B.U., Koechli O., Nguyen H.N., Averette H.E., Penalver M. et al. Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in early stage disease treated by radical hysterectomy. Gynecol Oncol 1993; 50:310–5.
13. Ponten J., Adami H.O., Bergstrom R., Dillner J., Friberg L.G., Gustafsson L. et al. Strategies for global control of cervical cancer. Int. J. Cancer. 1995; 60(1). P. 1–26.
14. Bhaskar P.T., Hay N. The two TORCs and Akt. Dev Cell. 2007. Vol.12, P. 487–502.
15. Короленкова Л.И., Степанова Е.В., Ермилова В.Д., Барышников А.Ю., Брюзгин В.В. Экспрессия ракт при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и микроинвазивном раке шейки матки // Вопросы онкологии. — 2012. — № 6. — С. 777–780.
16. Данилова Н.В. Маркеры стромальной инвазии при фоновых и предраковых изменениях железистого эпителия и аденокарциноме шейки матки // Архив патологии. — 2012 — № 74; 4. — С. 28–33.
17. Adhesion molecules and p16 expression in endocervical adenocarcinoma / E. Carico, Franco Fulciniti, Maria Rosaria Giovagnoli, Nunzia Simona Losito, Gerardo Botti, Giulio Benincasa et al. // Virchovs Arch. 2009. Vol. 455. P. 245–251.
18. Nieh S., Chen S.F., Chu T.Y., Lai H.C., Fu E. Expression of p16 INK4A in Papanicolaou smears containing atypical squamous cells of undetermined significance from the uterine cervix // Gynecol Oncol. 2003. V. 91(1). P. 201–8;5
19. Bibbo M., Klump W.J., DeCecco J., Kovatish A.J. Procedure for immunocytochemical detection of p16INK4A antigen in thin-layer, liquid-based specimens // Acta Cytol. 2002. V.46. P. 25–29;15
20. Должиков А.А. Иммуноморфологическое исследование метаболических и пролиферативных маркеров при плоскоклеточном раке шейки матки // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — № 1. С. — 233.
21. Гончаревская З.Л., Лапочкина Н.П., Некрасов П.И., Бадалова Л.А., Тербнева Л.А., Роговская С.И. Современные методы скрининга рака шейки матки и ВПЧ-тест: клинико-экономическая эффективность // Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. — 2014. — № 1. — С. 12.
22. Richart R.M., Barron B.A. A follow-up study of patients with cervical dysplasya // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1969. Vol. 105. P. 386–393.
23. Урманчеева А.Ф., Мерабишвили В.М., Сельков С.А. и др. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки // Акушерство и гинекология. — 2001. — № XLX; 1. — С. 80–86.
24. Морхов К.Ю., Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Нечушкина В.М., Захарова Т.И., Тюляндин С.А. Современные подходы к лечению рака шейки матки. Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. // Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. — 2005. — № 1. — С. 16–20.
25. Серов В.Н., Твердилова М.А., Тютюнник В.Л. Папилломавирусная инфекция гениталий: основные принципы лечения // Русский медицинский журнал. — 2010 — № 18; 19. — С. 1170–1173.

26. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: скрининг (обзор литературы) // Доктор.Ру. — 2009. — № 6. — С. 11–17.
27. Бестаева Н.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Бурменская О.В., Суламанидзе Л.А. Папилломавирусная инфекция: новые взгляды на диагностику и лечение (обзор литературы) // Гинекология. — 2013. — № 3. — С. 4–6.
28. Rozemeijer K., de Kok Inge M.C.M., Naber S.K., van Kemenade F.J., Penning C. et al. Offering Self-Sampling to Non-Attendees of Organized Primary HPV Screening: When Do Harms Outweigh the Benefits? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 24, 773–82 (2015). DOI:10.1158/1055-9965.EPI-14-0998 Published May 2015
29. Цитологический скрининг рака шейки матки. Клинические рекомендации: материалы X юбилейного съезда Ассоциации клинических цитологов России. 19–22 сентября. — Смоленск, 2013. — 26 с.
30. Короленкова Л.И. Инвазивный рак шейки матки — упущенные возможности диагностики CIN // Онкогинекология. — 2012. — № 2. — С. 19–22.
31. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8542-prikaz-ministerstva-zdravoolmmeniva-rossivskov-federatsii-ot-3-fevralva-2015-g-36an-ob-utverzhdenii-porvadka-provedeniva-dispans-erizatsii-opredelennvh-gruppvzroslogo-naseleniva> PDF
32. Приказ Минздрава России от 01.11.2012N 572н (ред. от 11.06.2015) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 № 27960) <https://www.rosminzdrav.m/documents/9154-prikaz-ministerstvazdravoohraneniva-rossivskov-federatsii-ot-1-novabrva-2012-g-572n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazanivameditsinskov-pomoschi-po-profilvu-akusherstvo-i-ginekologiva-za-isklvucheniem-ispolzovanivavspomogatelnvh-reproduktivnyh-tehnologiy> PDF
33. ГОСТ Р 57005–2016 Диагностика в онкологии. Скрининг. Рак шейки матки. — М.: Стандартинформ, 2016. — 23 с. <http://www.intemetlaw.ru/gost/gost/62185/> PDF
34. Воробьев С.Л. и др. Цитологический скрининг рака шейки матки. Рекомендации Ассоциации клинических цитологов России. Смоленск, 2013; 15с. <http://www.ruscvtologv.ru/metodicheskie-rekomendacii-po-citologicheskomu-skriningu-raka-shevki-matki> PDF
35. Программа скрининга рака шейки матки Клинический протокол. Проект StatusPraesens #4 [10] 11 / 2012 <https://praesens.ru/bitrix/templates/praesens-index/assets/files/magazine/vipuski/SP10.pdf> PDF
36. ЦИТОСКРИН Система приготовления тонкослойных цитологических препаратов для микроскопического анализа. [http://www.hospitex.ru/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=46&Itemid=69](http://www.hospitex.ru/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=46&Itemid=69) PDF

## АВТОРЫ

*Тороповский Андрей Николаевич*, кандидат медицинских наук; генеральный директор; ООО «ТестГен», 44-й проезд Инженерный, 9, офис 13, лаборатория 33–34, г. Ульяновск, 432072, Россия; e-mail: [director@testgen.ru](mailto:director@testgen.ru)

*Toropovskiy Andrey N.*, candidate of medical sciences; general director; LLC «TestGen», 44th passage Engineering, 9, office 13, laboratory 33–34, Ulyanovsk, 432072, Russia; e-mail: [director@testgen.ru](mailto:director@testgen.ru)

*Павлова Ольга Николаевна*, доктор биологических наук, доцент; научный сотрудник; ООО «ТестГен», 44-й проезд Инженерный, 9, офис 13, лаборатория 33–34, г. Ульяновск, 432072, Россия; e-mail: [casiopeya13@mail.ru](mailto:casiopeya13@mail.ru)

*Pavlova Olga N.*, doctor of biological sciences, assistant professor; researcher; LLC «TestGen», 44th passage Engineering, 9, office 13, laboratory 33–34, Ulyanovsk, 432072, Russia; e-mail: [casiopeya13@mail.ru](mailto:casiopeya13@mail.ru)

*Викторов Денис Александрович*, кандидат биологических наук; заведующий научно-исследовательской лабораторией; ООО «ТестГен», 44-й проезд Инженерный, 9, офис 13, лаборатория 33–34, г. Ульяновск, 432072, Россия; e-mail: [viktorov@testgen.ru](mailto:viktorov@testgen.ru)

*Viktorov Denis A.*, candidate of biological sciences; head of research laboratory; LLC «TestGen», 44th passage Engineering, 9, office 13, laboratory 33–34, Ulyanovsk, 432072, Russia; e-mail: [viktorov@testgen.ru](mailto:viktorov@testgen.ru)

*Никитин Алексей Георгиевич*, кандидат биологических наук; заведующий лабораторией генетики; ООО «ТестГен», 44-й проезд Инженерный, 9, офис 13, лаборатория 33–34, г. Ульяновск, 432072, Россия; e-mail: [nsg@testgen.ru](mailto:nsg@testgen.ru)

*Nikitin Alexey G.*, candidate of biological sciences; head of the laboratory of genetics; LLC «TestGen», 44th passage Engineering, 9, office 13, laboratory 33–34, Ulyanovsk, 432072, Russia; e-mail: [nsg@testgen.ru](mailto:nsg@testgen.ru)

*Масляков Владимир Владимирович*, доктор медицинских наук; профессор; проректор по научной работе и связям с общественностью; заведующий кафедрой клинической медицины; Саратовский медицинский университет «Реавиз», ул. Верхний рынок, корпус 10, г. Саратов, 410012, Россия; e-mail: [maslyakov@inbox.ru](mailto:maslyakov@inbox.ru)

*Maslyakov Vladimir V.*, doctor of medical sciences; professor; vice president for research and public affairs, head of the department of clinical medicine; Saratov medical university «Reaviz», st. Verchniy rynok, building 10, Saratov, 410012, Russia; e-mail: [maslyakov@inbox.ru](mailto:maslyakov@inbox.ru)