

© Протасова А. Э.<sup>1</sup>, Беженарь В. Ф.<sup>2</sup>,  
Антонова А. Л.<sup>3</sup>, Дзюбий Т. И.<sup>4</sup>,  
Цыпурдеева А. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Северо-Западный  
государственный медицинский университет  
им. И. И. Мечникова Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН;

<sup>3</sup> Санкт-Петербург, ООО «АВА-ПЕТЕР»

<sup>4</sup> СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 109»

## ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИСПЛАСТИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

УДК: 618.146-006:578.827.1]-07-08

■ В статье рассмотрены современные подходы к цитологическому исследованию диспластических изменений плоского эпителия шейки матки, с целью изменения подходов к патогенетическому лечению для профилактики инвазивного рака шейки матки, снижения показателей заболеваемости и смертности.

■ **Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия; рак шейки матки; жидкостная цитология; онкобелок p16<sup>ink4a</sup>.

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

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

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 [2].

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

Дисплазия шейки матки — это атипия плоского эпителия шейки матки с нарушением «слоистости», но без вовлечения в процесс поверхностного слоя и стромы. Характеризуется нарушением созревания и дифференцировки клеток многослойного плоского эпителия и является самой частой формой морфологического предрака шейки матки.

Дисплазия может существовать долгие годы.

Течение диспластических изменений бессимптомное, и специфические жалобы пациенток отсутствуют.

Дисплазия эпителия шейки матки может быть обнаружена как на фоне так называемых визуальных изменений шейки матки (эрозия, псевдоэрозия, рубцовая деформация с эктропионом, лейкоплакия) полипы так и при отсутствии визуальных патологических изменений влагалищной части шейки матки.

Согласно классификации ВОЗ (1995), выделяют легкую, умеренную и тяжелую дисплазию. Легкая степень дисплазии характеризуется сохранением нормального расположения поверхностного и промежуточного слоев. При умеренной степени дисплазии изменения захватывают больше половины толщи эпителиального пласта. В случаях выраженной (тяжелой) дисплазии изменения захватывают большую часть толщи эпителиального пласта, за исключением нескольких поверхностных слоев из зрелых клеток, сохраняющих нормальное строение.

Также встречается градация диспластических изменений по трем стадиям: в зависимости от расположения

недифференцированных клеток. В случае CIN I недифференцированные клетки располагаются на протяжении трети расстояния от базальной мембраны до поверхности эпителия; при CIN II — на протяжении двух третей этого расстояния; при CIN III — на протяжении более чем двух третей толщины эпителиального пласта.

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

В международной классификации болезней 10 пересмотра диспластические изменения плоского эпителия шейки матки кодируются N87.

- N87.0 — слабовыраженная дисплазия шейки матки.
- N87.1 — умеренная дисплазия шейки матки.
- N87.2 — резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицированная в других рубриках.
- N87.9 — дисплазия шейки матки неуточненная.

Рак *in situ* шейки матки кодируется D 06 и подразделяется на:

- D06.0 — внутренней части;
- D06.1 — наружной части;
- D06.7 — других частей шейки матки;
- D06.9 — шейки матки неуточненной части.

К сожалению, независимо от знаний о предраковых заболеваниях шейки матки, возможности их диагностики и лечения в настоящее время инвазивным раком шейки матки (РШМ) в мире заболевают более 500 тыс. женщин в год, а 274 тыс. умирают от данного заболевания [31]. Около 78 % заболевших РШМ приходится на развивающиеся страны. В Санкт-Петербурге с 1990 г. прослеживается тенденция роста заболеваемости инвазивным РШМ (с 13,1 в 1990 г. до 16,5 в 2010 г.) [26,14].

Средний возраст больных РШМ 47–54 года (в США — 47 лет, в Санкт-Петербурге — 54,4 года). В последнее десятилетие РШМ заметно «помолодел». До 70 % заболевших — женщины репродуктивного возраста, а число выявленного инвазивного РШМ в возрастных группах до 29 лет выросло в 2,5 раза [27, 11].

В развитых странах, где налажен цитологический скрининг РШМ, встречаемость инвазивных форм опухоли снизилась на 90 %, а смертность женщин от злокачественных новообразований данной нозологии снизилась на 60 % [32]. В связи с недоступностью скрининга и лечебных программ смертность в развивающихся странах в 10 раз выше (до 80 % от всех случаев РШМ) по сравнению с развитыми стра-

нами [41, 37]. Таким образом, наиболее существенным фактором риска инвазивного РШМ является невыполнение мероприятий цитологического скрининга.

РШМ — полностью предотвратимое заболевание. Это одна из немногочисленных злокачественных опухолей, скрининг которой является эффективным, так как ведет к снижению смертности больных инвазивными формами РШМ, а методика цитологического исследования эпителия шейки матки удовлетворяет всем требованиям к скринингу, предъявляемым ВОЗ.

В структуре смертности женского населения РШМ в США составляет 2,0 %, в России — 4,7 %. За последние 30 лет показатели смертности от РШМ более чем в 2 раза снизились в Австрии, США, Англии, Нидерландах, Канаде именно за счет реализации государственных скрининговых программ. В России смертность не изменилась с 2000 г., в 2010 г. стандартизованный показатель смертности составил 5,12 на 100 тыс. женского населения [39, 3].

К основным факторам риска развития инвазивного РШМ и диспластических изменений эпителия шейки матки относятся: вирусные инфекции, из которых ведущими являются вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус простого герпеса; раннее начало половой жизни; ранние беременности; большое количество родов; частая смена половых партнеров; наличие партнеров, относящихся к группе социального риска; иммунодефицит; курение; низкий социально-экономический статус; наличие в анамнезе дисплазии вульвы или влагалища; невыполнение мероприятий цитологического скрининга, длительный прием КОК (более 5 лет).

Помимо вышеописанных факторов риска в развитии CIN и РШМ обсуждается значимость генетической предрасположенности, ассоциация диспластических изменений с бактериальным вагинозом. Подтверждена роль абсолютной или относительной гиперэстрогении в генезе CIN.

До 90 % дисплазий шейки матки локализуются на границе однослойного цилиндрического и многослойного плоского эпителия, чаще всего расположенного в области наружного маточного зева (зоне трансформации) [20, 23].

Известно, что CIN различной степени является так называемым предраковым заболеванием, у которого индекс малигнизации может достигать 50 %. Анализ исходов диспластических изменений плоского эпителия шейки матки показал, что при CIN I регрессия наблюдается в 57 %, персистенция — в 32 %, прогрессия — в 11 %, а развитие инвазивного РШМ происхо-

дит только в одном случае. В то же время при CIN III регрессия прослеживается в 32 %, а малигнизация происходит более чем в 12 % случаев [41].

Согласно другим исследованиям — 91 % легких дисплазий, выявленных по Пап-мазкам, самопроизвольно регрессируют в течение 36 месяцев и только 3 % переходят в тяжелую дисплазию [49].

РШМ — злокачественная опухоль, ведущим этиологическим фактором которой является ВПЧ серотипов 16, 18, 33, 35 и др. [45, 50].

Инфицированность ВПЧ — основной и ключевой фактор риска развития РШМ. В 99,7 % случаев РШМ в организме женщины обнаруживается присутствие того или иного серотипа ВПЧ [12].

Вирус, как правило, передается половым путем, а барьерные методы контрацепции (такие, как презервативы) не всегда способны предотвратить заражение. Риск в течение жизни заразиться ВПЧ через половой контакт составляет 80 % (Bekkers RL et al 2004). Носительство ВПЧ не является пожизненным. По данным ВОЗ (2001), при отсутствииотягощающих факторов в течение трех лет ВПЧ-положительные плоскоклеточные внутриэпителиальные поражения низкой степени тяжести подвергаются регрессии в 50–60 % наблюдений. В то же время у 15–28 % женщин с наличием ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (при нормальной цитологии) в течение двух лет развивается сквамозная интраэпителиальная неоплазия.

Однако сам ВПЧ изолированно от других факторов риска не способен вызывать неопластическую трансформацию или РШМ [4, 33].

ДНК ВПЧ высокой степени онкогенного риска (преимущественно 16 и 18 типов) обнаруживают в 50–80 % образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки [12].

У женщин, инфицированных ВПЧ, CIN возникает в 10 раз чаще, чем у неинфицированных.

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 онкобелков Е6 и Е7 и их последующей

гиперэкспрессией. Активная репродукция ВПЧ в инфицированных клетках индуцирует образование агрессивного эстрогена — 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена. Таким образом формируется порочный круг, при котором вирус через образование агрессивной формы эстрогенов создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка Е7. В свою очередь онкобелок Е7, с одной стороны, активирует механизмы патологической пролиферации клеток, а с другой — блокирует противовирусную иммунологическую защиту.

У носителей ВПЧ никаких видоизменений в цервикальном канале не происходит и инфицирование ВПЧ в 80 % случаев заканчивается спонтанной элиминацией вируса без встраивания его в геном человека, что является необходимым условием для развития злокачественного процесса [6].

Таким образом, определение содержания онкобелка Е7 ВПЧ 16 и 18 типов в цервикальных пробах служит критерием в оценке характера (степени злокачественности) патологического процесса шейки матки и позволяет избежать ложноположительных результатов, обусловленных кратковременным и/или прошлым присутствием ВПЧ в организме человека [22].

Обнаруженный онкобелок Е7 ВПЧ 16 и 18 типов означает, что на субклеточном уровне уже запущены процессы клеточной трансформации (малигнизации).

Однако с точки зрения дальнейшего развития и внедрения в клиническую практику наиболее оптимальной и перспективной представляется оценка степени метилирования не одного, а группы ключевых генов, контролирующих процессы канцерогенеза, так как большинство опухолей не являются моногенными [7, 30].

Белок Е7 ВПЧ, его онкогенных серотипов при взаимодействии с продуктом гена ретинобластомы приводит к активации пролиферации. Данное событие увеличивает экспрессию гена р16<sup>ink4a</sup>, который является биомаркером инициации канцерогенеза в плоском эпителии шейки матки и может быть определен методом иммуноцитохимического исследования [42].

К основным методам диагностики ВПЧ относятся: полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе), иммуноферментный анализ (ИФА) — иммунологический метод качественного или количественного определения онкобелков Е7 ВПЧ 16 и 18 типа, в основе которого лежит специфическая реакция

антиген–антитело; для определения клинически значимой концентрации ДНК ВПЧ в ткани используются различные тесты Hybrid Capture II (Digene-тест), ПЦР в режиме реального времени. ПЦР-диагностика не позволяет достоверно выявить лиц с повышенным риском развития РШМ, так как обнаруживает ДНК ВПЧ в большом количестве цитологически нормальных проб. Это объясняется тем, что 50–90% (по разным данным) сексуально активного населения были инфицированы тем или иным типом ВПЧ в какой-либо период своей жизни, а 30% женского населения являются постоянными носителями ВПЧ.

Прогностическая ценность ВПЧ-тестирования с возрастом повышается, в то время как ценность общепринятого цитологического метода снижается. Однако FDA для выявления ВПЧ одобрены только Hybrid Capture® 2 (hc2) и Cervista™ в качестве котеста к цитологическому исследованию (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology 2012).

**ИФА-диагностика онкобелков Е7 ВПЧ 16 и 18 типа в отделяемом цервикального канала.** Усиление экспрессии ранних вирусных онкобелков Е6 и Е7 свидетельствует о встраивании вирусной ДНК в геном эпителиальной клетки [9, 17]. Однако мнение о том, что необходимо лечить всех носителей и контактных лиц, сегодня дискредитировало себя, потому что большая часть носителей ВПЧ никогда не заболит РШМ [9]. Следует отметить, что диагностика и выбор лечебной тактики в случаях преинвазивного поражения шейки матки сложны и неоднозначны ввиду высокой элиминации вируса. Если консенсус в лечебной тактике по отношению к тяжелой дисплазии и раку *in situ* уже достигнут, то при умеренной и легкой дисплазии многое зависит от субъективного мнения лечащего врача. Он должен сопоставить цитологическое заключение, клиническую, кольпоскопическую картину, возраст пациентки, ее репродуктивный анамнез и планы и принять решение (в диапазоне от наблюдения без лечения до конусовидной эксцизии шейки матки) [10]. При этом зачастую врач стоит перед нелегким выбором, так как агрессивная тактика не всегда оправдана (особенно у молодых пациенток), а необоснованно выбранная выжидательная тактика может грозить развитием рака.

Подтверждение этиологической роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии РШМ в настоящее время привело к тому, что тестирование на ВПЧ стало рассматриваться как возможный компонент скрининга этого заболевания. Важно разделить ВПЧ-инфекцию и ВПЧ-ассоциированное заболевание (предрак)

и определить риск его прогрессии. Практически любые методы выявления ДНК ВПЧ обладают 95–100%-ной диагностической чувствительностью по отношению к тяжелым дисплазиям и раку шейки матки [5]. Однако качественное определение ДНК ВПЧ имеет спорную клиническую значимость, поскольку не позволяет прогнозировать течение инфекции. Если мы получаем отрицательный тест на ВПЧ, то можем считать, что у пациентки низкий риск развития рака шейки в ближайшие 3 года. Однако если тест на ВПЧ положительный, то это не позволяет утверждать, что у пациентки высокий риск развития рака шейки матки. Чтобы определить пациентов с высоким риском развития рака шейки матки, нам необходим тест, позволяющий выявлять не сам вирус, а проявления его онкогенного потенциала [25].

В качестве одного из критериев клинически значимой инфекции, с высокой степенью вероятности способной развиться в неоплазию, рассматривается вирусная нагрузка, хотя прогностическая ценность этой методики в настоящее время однозначно не определена. В исследованиях показано, что у пациентов с высокими концентрациями вирусных геномов в образцах риск развития CIN II и CIN III выше, чем у пациентов, имеющих низкую вирусную нагрузку [9].

Другие авторы не обнаружили достоверных различий между относительными концентрациями ДНК ВПЧ у женщин с CIN I, CIN II, CIN III и считают, что степень вирусной нагрузки не отражает тяжести поражений и не может служить диагностическим критерием [12].

Целесообразность включения идентификации и типирования ВПЧ в программы скрининга РШМ не определена.

Сочетание цитологического исследования и ДНК ВПЧ тестирования экспертными организациями США и в странах Европы рекомендуется для женщин старше 30 лет [41].

Первичное цитологическое обследование шейки матки и цервикального канала является классическим скрининговым методом выявления изменений эпителия шейки матки [24, 8, 15]. Диагностический алгоритм выявления патологии шейки матки сводится к сбору анамнеза, общему осмотру пациентки, осмотру в зеркалах и цитологическому исследованию методом Пап-теста на первом этапе. При отсутствии патологии плоского и железистого эпителия шейки матки рекомендуется дальнейшее наблюдение. При подозрении на патологию шейки матки больная подлежит второму этапу обследования (углубленной диагностике): кольпоско-

пия с прицельной биопсией влагалищной части шейки матки и кюретаж эндоцервикса с целью морфологической верификации диагноза [18].

Пап-тест (метод цитологического исследования клеток поверхности шейки матки и цервикального канала) широко используется в скрининговых исследованиях для диагностики предраковых состояний и инвазивного РШМ [1, 47].

Цитологический метод дает возможность оценить структуру и клеточный уровень повреждения тканей, попавших в мазок-отпечаток. При этом оцениваются 4 основных цитоморфологических критерия:

- 1) клеточный — форма, величина клеток, ядер, ядрышек, ядерно-цитоплазматический и ядрышково-ядерный индексы, структура хроматина, окрашиваемость и сохранность ядра и цитоплазмы;
- 2) функциональный — наличие в цитоплазме кератогиалина, слизи, включений пигмента, жира, содержание нуклеиновых кислот;
- 3) структурный — расположение клеток (разрозненное, в виде структур, пластов);
- 4) фон цитологического препарата (детрит, белковый секрет, слизь, жировые вакуоли).

Результаты цитологического исследования эпителия шейки матки классифицировались по Папаниколау (Pap Smear test) с выделением 5 классов:

1-й класс — атипические клетки отсутствуют, нормальная цитологическая картина;

2-й класс — незначительное изменение клеточных элементов, проявляющееся в небольшом увеличении ядра, появлении клеток метаплазированного эпителия, обусловленном воспалительным процессом;

3-й класс — наличие единичных клеток с изменениями соотношения ядра и цитоплазмы, дискариоз, диагноз недостаточно ясен, требуется повторение цитологического исследования или необходимо гистологическое исследование биоптированной ткани;

4-й класс — обнаруживаются отдельные клетки с признаками злокачественности: с увеличенными ядрами и базофильной цитоплазмой, неравномерным распределением хроматина;

5-й класс — в мазке имеются многочисленные атипические клетки

Недостатками общепринятого цитологического исследования являются:

- 1) отсутствие стандартизированной методики забора материала, что на 40–80 % снижает эффективность скрининга.

При формировании цитологического препарата не стандартизованным методом забора материала, не все, а только от 6,5 до 18 % взя-

тых клеток наносятся на предметное стекло. Кроме того, многие из этих клеток в результате плохого нанесения трудно или крайне сложно анализировать.

Несмотря на исключительную ценность цитологического исследования цервикальных мазков для диагностики преинвазивных форм опухолевого процесса, при диагностике инвазивных форм РШМ частота ложноотрицательных результатов данного теста может достигать 50 % [13, 29, 33, 40, 51].

- 2) чувствительность традиционного метода составляет менее 60 %, а специфичность около 40 % [46];
- 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 при отсутствии признаков дисплазии в цитологическом препарате.

Кольпоскопия рассматривается как визуальный метод исследования с чувствительностью до 80–90 % в определении субклинической формы РШМ и других патологических изменений влагалищной части шейки матки. Однако специфичность данного метода не превышает 30–60 % [16]. Трудности с внедрением в развивающихся странах программ цитологического скрининга привели к изучению скрининг-тестов, основанных на визуальном осмотре шейки матки с применением 3–5 % раствора уксусной кислоты или раствора Люголя. Основным преимуществом этих тестов являлась простота их применения, существенным недостатком — низкая специфичность, которая не позволяет прогнозировать развитие процесса и не приводит к снижению смертности от инвазивных форм РШМ.

**Расширенная кольпоскопия.** Для CIN характерны следующие кольпоскопические критерии: лейкоплакия (более характерна грубая лейкоплакия), пунктация (нежная и грубая), мозаика (нежная и грубая), ацетобелый эпителий и йоднегативные участки (не реагирующие на тест с уксусной кислотой), а также варианты сочетаний различных видов аномальных кольпоскопических признаков. Проба Шиллера, как правило, отрицательная. Ацетобелый эпителий характерен для всех степеней CIN и позволяет заподозрить патологию на самых ранних стадиях развития. Типичным для CIN I–II считаются относительный мономорфизм кольпоскопических изменений: одинаковые цвет, уровень расположения, незначительное различие форм

и размеров эпителиальных комплексов. При кольпоскопическом обнаружении полиморфизма эпителиальных и сосудистых изменений предполагают CIN III.

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

Наиболее информативным методом исследования шейки матки является гистологическое исследование препарата, проведенное после конизации шейки матки с выскабливанием цервикального канала.

Однако известно, что даже если диагноз дисплазии морфологически верифицирован, вероятность перехода дисплазии в рак составляет менее 50 % [45].

Следовательно, имеется необходимость поиска новых прогностических признаков клеточной пролиферации с неблагоприятным прогнозом еще на стадии ранних клеточных изменений, когда кольпоскопия и цитология недостаточно эффективны.

Для разрешения данных проблем 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 белка p16<sup>ink4a</sup> в диспластических клетках [21, 36, 38].

Все большее применение в клинической практике находит методика жидкостной цитологии (ЖЦ) — новая технология приготовления цитологических препаратов. 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 свойств. Для метода жидкостной цитологии рекомендуется несколько систем: Cytospin, AutoCytePrep (CytoRich), LABONORD Easy Prep, Thin Prep [34, 43] для формирования монослойных цитологических препаратов. 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 ЖЦ: 10 % и 1 % соответственно. В соответствии с европейскими рекомендациями и мнением экспертов ВОЗ 2003 г., критическим обзором 2005 г., ЖЦ улучшает качество образцов и является более чувствительным методом при идентичной специфичности по сравнению с традиционным цитологическим исследованием [4]. Метод выбран в качестве скрининга в некоторых экономически развитых странах (например, в США, Великобритании). Неоспоримым достоинством методики является то, что образец может быть использован для молекулярного исследования, например для иммуноцитохимического определения онкомаркера p16<sup>ink4a</sup>. Было достоверно показано, что экспрессия белка p16<sup>ink4a</sup> связана с низкой, умеренной и тяжелой дисплазией (с внутриэпителиальными плоскоклеточными поражениями шейки матки как низкого, так и высокого риска развития РШМ — LSIL и HSIL соответственно классификации Bethesda, 2001). Экспрессия белка p16<sup>ink4a</sup> не встречалась в плоском эпителии без признаков дисплазии. В то же время, хотя отмечалась четкая корреляция обнаружения ДНК ВПЧ с дисплазиями, имелось также большое количество ПЦР-положительных ВПЧ-случаев (с эпизомальной локализацией ВПЧ), в которых при последующем гистологическом исследовании отсутствовал предрак и РШМ. Данное явление подтверждалось негативной иммуноцитохимической реакцией на p16<sup>ink4a</sup> в диспластических клетках [43].

Оценка цитологических препаратов проводилась согласно классификации Bethesda System 2001 [28, 35, 48].

Она основана на введении термина SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение. Клиническое значение имеют 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. Корреляция с результатами гистологического исследования при использовании традиционного цитологического метода — не превышает 60 %, а при использовании методики ЖЦ она приближается

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 undetermined 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 поражения	High grade squamous intraepithelial lesion	HSIL
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

к 100 % (99 %). Авторы исследований резюмировали, что метод ЖЦ является более надежным лабораторным тестом, уменьшает количество ложноотрицательных результатов, уменьшает количество неудовлетворительных для анализа препаратов и время, необходимое врачу-цитологу для оценки клеточного материала [38]. В 2002 г. ЖЦ была рекомендована для использования в скрининге 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) [44, 47].

На светооптическом уровне невозможно отличить опухолевую дисплазию (вызвана ВПЧ высокого онкогенного риска и при отсутствии соответствующего лечения может перейти в рак) и неопухолевую (следствие воспаления). Иммуноцитохимическое исследование онкомаркера p16<sup>ink4a</sup> позволяет достоверно дифференцировать данные два вида дисплазий, тем самым, при назначении соответствующего лечения, предотвратить развитие РШМ. ЖЦ должна обязательно выполняться в тех случаях, когда в дальнейшем планируется иммуноцитохимическое исследование. Совместное использование ЖЦ и иммуноцитохимического исследования онкомаркера p16<sup>ink4a</sup> в скрининге РШМ позволит выявлять опухоли на ранних этапах развития и на стадиях, ему предшествующих, когда излечимость данного заболевания близка к 100 % [19].

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

В настоящее время в России осуществляется Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с онкологическими заболеваниями до 2020 г.» (Доклад В. В. Старинского «Онкология России в свете национальной противораковой программы» 28.07.2009) [52]. В качестве основных целей программа провозглашает снижение смертности и увеличение продолжительности жизни за счет внедрения современных методов профилактики, ранней диагностики злокачественных новообразований.

Хочется думать, что планируемые в рамках программы меры приведут к качественным изменениям в организации и проведении скрининга в нашей стране и выведут его на уровень международных требований к популяционным скрининговым программам [9].

## Список литературы

1. Воробьев А. В., Протасова А. Э. Общие вопросы скрининга // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, № 2. — С. 53–59.
2. Гинекология: национальное руководство / ред. В. И. Кулаков, Г. М. Савельева, И. Б. Манухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1088 с.

3. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность) / ред. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петров Г.В. — М., 2012. — 260 с.
4. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — М., 2003. — 90 с.
5. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания — новые возможности // Вестник Лаборатории ДНК-диагностики. — 2011. — № 4 (13). — С. 1–16
6. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Любина Л.В. Инфицирование вирусом папилломы человека и прогноз РШМ // Вопросы онкологии. — 2010. — № 2. — С. 185–190.
7. Клиническое значение молекулярных маркеров при инфекции / Роговская С.И., Трофимов Д.Ю., Коган Е.А., Сабдулаева Э.Х. // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 4. — С. 4–10.
8. Козаченко В.П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / ред. В.Н. Прилепская. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс, 2000. — С. 139–152.
9. Комплексная борьба с раком шейки матки: Краткое практическое руководство. — М., 2010. — 278 с.
10. Короленкова Л.И. Роль ВПЧ-тестирования методом гибридного захвата (Hybrid Capture 11) в оценке эффективности органосохраняющего лечения тяжелых интраэпителиальных неоплазий, преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки // Вопросы онкологии. — 2011. — Т. 57, № 3. — С. 322–326
11. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2010 г., углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам) // Ежегодник популяционного ракового регистра. № 17. — СПб., 2011. — 334 с.
12. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. — М.: Аэрографмедиа, 2001. — 112 с.
13. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, № 2. — С. 66–73.
14. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 156–164.
15. Новикова Е.Г. Диагностика предраковых заболеваний и начальных форм рака шейки матки // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / ред. В.Н. Прилепская. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс, 2000. — С. 153–159.
16. Новое в кольпоскопии / Роговская С.И., Подзолкова Н.М., Минкина Г.Н. [и др.] // Гинекология. — 2011. — № 13 (5). — С. 62–66.
17. Онкогенные типы вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки матки / Золотоверхая Е.А., Шипицина Е.В., Юшманова Е.С. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. VIII, вып. 5. — С. 83–89
18. Опыт применения жидкостной цитологии в диагностике поражений шейки матки / Шабалова И.П., Минкина Г.Н., Чепурная Ю.Ю. [и др.] // Лаборатория. — 2003. — № 4. — С. 6–7.
19. Перспективы развития системы раковых регистров в России / Старинский В.В., Грецова О.П., Петрова Г.В., Простов Ю.И., Привезенцева Л.Б. // Oncology.ru. — 2008 URL [http://www.oncology.ru/specialist/journal\\_oncology/](http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/) (дата обращения 28.02.2013)
20. Поддубная И.В. Онкология: Справочник практического врача. — М.: МЕДпресс — информ, 2009. — 768 с.
21. Применение жидкостной цитологии и иммуноцитохимического определения онкомаркера p16<sup>ink4a</sup> для скрининга, диагностики и выбора тактики лечения заболеваний шейки матки: Учебное пособие / В.А. Котов, Г.А. Раскин, А.Э. Протасова, Л.И. Мальцева, Р.М. Шайхутдинова. — СПб., 2009. — 23 с.
22. Сухих Г.Т., Прилепская В.И. Профилактика рака шейки матки. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 192 с.
23. Титмуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас. — М.: Практическая медицина, 2009. — 254 с.
24. Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки: скрининг, диагностика и стадирование. Образовательный курс Европейского общества по медицинской онкологии // Онкогинекология. — М., 2006. — Р. 275–289.
25. Фролова И.И. Диагностика цервикальных интраэпителиальных неоплазий: реальность и перспективы // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 80–83.
26. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // Практическая онкология. — 2002. — № 3. — С. 145–155
27. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. Клинические рекомендации. — М.: Гэотар-Медиа. — 2009. — 928 с.
28. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests Wright T.C. Jr, Massad L.S., Dunton C.J. [et al.] // Am.J. Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 197. — P. 346–355.
29. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia / Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M. [et al.] // Int. J. Gynecol. Obstet. — 2005. — Vol. 89. — P. 4–12.
30. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer / Castle P.E., Dockter J., Giachetti C [et al.] // Clin. Cancer. Res. — 2007. — Vol. 13, № 9. — P. 2599–2605.
31. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial / Ronco G., Cuzick J., Pierotti P. [et al.] // BMJ. — 2007. — Vol. 335 (7609). — P. 28–38.
32. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2008. — Atlanta, 2009.
33. Chabner B.A., Lynch T.J., Longo D.L. Harrison's Manual of Oncology. — New York: McGraw-Hill Medical, 2011. — 656 p.
34. Crowell J.M., Ransohoff D.F., Kramer B.S. Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues // Semin. Oncol. — 2010. — Vol. 37, N 3. — P. 202–215.
35. Dickinson J.A. Cervical screening: time to change the policy // Med. Journal Australia. — 2002. — Vol. 176, № 11. — P. 547–550.



36. Evaluation of p16<sup>ink4a</sup> expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16<sup>ink4a</sup> assay: correlation with biopsy follow-up results / Meyer J.L., Hanlon D.W., Andersen B.T. [et al.] // *Cancer*. — 2007. — Vol. 111, N 2. — P. 83–92.
37. Ferlay J., Autier P., Boniol M. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 // *Ann. Oncol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 581–592.
38. Grace A., Kay Y.E., Leader M. Liquid-based preparation in cervical cytology screening // *Curr. Diagn. Pathol.* — 2001. — Vol. 7. — P. 91–95.
39. Jemal A., Siegel R., Ward E. Cancer statistics 2009 // *CA Cancer J. Clin.* — 2009. — Vol. 59. — P. 225–249.
40. Lorincz A.T. Screening for cervical cancer: new alternatives and research // *Salud Publica Mex.* — 2003. — Vol. 45, suppl. 3. — P. 376–386.
41. Oster A.G. Natural history of CIN: a critical review // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 1993. — Vol. 12. — P. 186–192.
42. p16<sup>ink4a</sup> positivity in benign, premalignant and malignant cervical glandular lesions: a potential diagnostic problem / Murphy N., Heffron B., King B. [et al.] // *Virchows Arch.* — 2004. — Vol. 445. — P. 610–615.
43. Procedure for immunocytochemical detection of p16<sup>ink4a</sup> antigen in thin-layer, liquid-based specimens / Bibbo M., Klump W.J., DeCocco J., Kovatish A.J. // *Acta Cytol.* — 2002. — Vol. 46. — P. 25–29.
44. Rocco J.W., Sidransky D. p16 (MTS-1 / CDKN2 / INK4a) in cancer progression // *Exp. Cell Res.* — 2001. — Vol. 264. — P. 42–55.
45. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J. Human papillomavirus and cervical cancer // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370 (9590). — P. 890–907.
46. Schrijvers D., Senn H. ESMO handbook of cancer prevention. — N.Y.: Informa Healthcare, 2008. — 172 p.
47. Smith R.A., Cokkinides V., Brawley O.W. Cancer screening in the United States, 2008: a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues. 2008 // *CA Cancer J. Clin.* — 2008. — Vol. 58. — P. 161–179.
48. Solomon D. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology // *JAMA*. — 2002. — Vol. 287, N 16. — P. 2114–2119.
49. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Chapter 5. / Moscicki A.B., Schiffman M., Kjaer S., Villa L.L. // *Vaccine*. — 2006. — Vol. 24, suppl. 3. — P. S42–51.
50. Wentzensen N., Wacholder S., Kinney W. Human Papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer // *JNCI*. — 2011. — Vol. 103, N 3. — P. 1–16.
51. World Health Organization Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Geneva: WHO, 2006. URL <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cervical> (дата обращения 28.02.2013)

Статья представлена А. Р. Хачатурян,  
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

#### DIAGNOSIS AND A CHOICE OF TACTICS OF PATIENTS WITH DYSPLASTIC CHANGES SQUAMOUS EPITHELIUM OF THE CERVIX

Protasova A. E., Bezhenar V. F., Tsyurdeeva A. A., Antonova A. L., Dzyubiy T. I.

■ **Summary:** The paper considers modern approaches to the study of the method of cytological changes of Dysplastic squamous epithelium of the cervix, definition of pathogenetic treatment with the aim of preventing invasive cervical cancer: reducing morbidity and mortality.

■ **Key words:** cervical intraepithelial neoplasia; cancer of the cervix uteri; liquid-based cytology; p16<sup>ink4a</sup> oncoproteins.

#### ■ Адреса авторов для переписки

Протасова Анна Эдуардовна — д. м. н., профессор. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова. 192014, Санкт-Петербург, Маяковского ул., д. 5.

Беженар Виталий Федорович — руководитель отделения оперативной гинекологии, д. м. н., профессор. ФБГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** bez-vitaly@yandex.ru.

Цыурдеева Анна Алексеевна — старший научный сотрудник отделения оперативной гинекологии, к. м. н., профессор. ФБГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** Tsyurdeeva@mail.ru.

Антонова Анна Леонидовна — врач акушер-гинеколог ООО АВА - ПЕТЕР, Санкт-Петербург, 191186, Невский проспект, д. 22-24, лит А, пом. 50-Н. **E-mail:** Anna\_Kov@list.ru.

Дзюбий Татьяна Ивановна — врач онкогинеколог Городская поликлиника № 109. 192283, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2.

Protasova Anna Eduardovna — doctor of medical science, professor. I. I. Mechnikov North-West State Medical University. 192014, Mayakovskiy St., 5, Saint-Petersburg, Russia.

Bezhenar Vitaliy Fyodorovich — The Head of Operative Gynecology Department, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology NWD RAMS, professor. 199034 Russia, Saint-Petersburg, Vasilevsky island, Mendelevskaya line, 3. **E-mail:** bez-vitaly@yandex.ru.

Tsyurdeeva Anna Alekseevna — assistant professor of Operative Gynecology Department. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology NWD RAMS, professor. 199034 Russia, Saint-Petersburg, Vasilevsky island, Mendelevskaya line, 3. **E-mail:** Tsyurdeeva@mail.ru.

Antonova Anna Leonidovna — doctor of AVA-PETER, Ltd. A. 191186 Russia, Saint-Petersburg, Nevskiy Ave., Lit A, Of. 50-N. **E-mail:** Anna\_Kov@list.ru.

Dzyubiy Tatyana Ivanovna — doctor of City Polyclinic N 109, 192283, Saint-Petersburg, Oleko Dundich St., 8/2.