

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ И РОЛЬ ЦИТОЛОГИИ
В СКРИНИНГЕ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ****Д. З. Мамарасулова, Д. Б. Исакова, Г. Б. Абдуллахонова**

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг, цитология.**Таянч сўзлар:** бачадон бўйни саратони, скрининг, цитология.**Key words:** cervical cancer, screening, cytology.

В данной статье обсуждаются вопросы профилактики РШМ и диагностика начальных стадий канцерогенеза по-прежнему остаются важнейшей медицинской и социальной проблемой. Научных работ проведенных в Узбекистане по анализу результатов профилактических работ и ассоциации ВПЧ и использование маркера SCC при предраковых и фоновых заболеваниях шейки матки до сегодняшнего дня не достаточно изучено.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОЛДИНИ ОЛИШ ИМКОНИАТЛАРИ ВА СИТОЛОГИЯНИНГ БАЧАДОН
БЎЙИНИ ЙЎЛЛАРИНИ СКРИНИНГЛАШДАГИ ЎРНИ****Д. З. Мамарасулова, Д. Б. Исакова, Г. Б. Абдуллахонов**

Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон, Ўзбекистон

Ушбу мақолада бачадон бўйни саратонининг олдини олиш ва канцерогенезнинг дастлабки босқичлари-ни таъхислаш ҳали ҳам энг муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Ўзбекистонда профилактика ишлари натижаларини таҳлил қилиш ва ОПВ асосида СЦЦ маркерини бачадон бўйни саратон олди ва фон касалликларида қўллаш бўйича олиб борилаётган илмий ишлар ҳозиргача етарли даражада ўрганилмаган.

**EPIDEMIOLOGY, POSSIBILITY OF PREVENTION AND ROLE OF CYTOLOGY IN SCREENING OF
CERVICAL LESIONS****D. Z. Mamarasulova, D. B. Isakova, G. B. Abdullakhonov**

Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

This article discusses the prevention of cervical cancer and the diagnosis of the initial stages of carcinogenesis are still the most important medical and social problems. Scientific work carried out in Uzbekistan on the analysis of the results of preventive work and the association of HPV and the use of the SCC marker in precancerous and background diseases of the cervix has not been sufficiently studied to date.

Рак шейки матки (РШМ) – патология, для которой доказана возможность эффективной профилактики. Превентивное местное лечение преинвазивных цервикальных поражений (т.н. интраэпителиальной цевикальной неоплазии высокого риска - high-grade cervical intraepithelial neoplasia, HG CIN) является общепринятой стратегией, доказавшей свою клиническую значимость [5,6]. Прогрессирование от папилломавирусной инфекции (ВПЧ) до РШМ может длиться 15-20 лет [13]. Такая длительная предраковая фаза предоставляет возможности для ранней диагностики и своевременной терапии, а также позволяет высказывать императив о целесообразности популяционного скрининга. Несмотря на внедрение популяционного скрининга, инвазивный РШМ остается одной из наиболее частой злокачественным заболеванием – четвертым по частоте среди злокачественных новообразований у женщин, согласно мировой статистике [14,10]. В 2018г РШМ был диагностирован у 570 тыс женщин, и послужил причиной смерти у 311 тысяч. При этом 84% случаев и 88% смертей от РШМ отмечаются в развивающихся странах [5].

В странах с высокой организацией системы здравоохранения отмечается значительное снижение заболеваемости и смертности от РШМ, как результат лечения предраковых поражений, выявленных в процессе скрининга [7, 11]. Также скрининговые мероприятия позволяют выявить случаи рака, что при своевременных вмешательствах позволяет снизить онкологическую смертность. В Великобритании заболеваемость РШМ снизилась на 24% со времени внедрения национальной программы по скринингу в 1988г [9]. Смертность снизилась с 8/100 тыс в 1988г до 3/100 тыс женщин в 2017г [12]. В Финляндии, после внедрения попу-

ляционного скрининга в 1960г, заболеваемость и смертность снизились на 80%. Сегодня заболеваемость составляет 4/100тыс и смертность – 1/100 тыс женщин в год [8]. Тренды динамики заболеваемости и смертности в различных странах зависят от различных факторов, включая распространенность ВПЧ инфицирования и экологическую ситуацию, качество и объем скрининговых программ.

В механизме онкогенеза имеют значение как факторы внешней среды, так и изменения гормонального статуса, токсические влияния, вирусные инфекции [13,6,7]. Эти факторы нарушают эпигенетическую регуляцию клеточного цикла путем метилирования генов-промоуторов и ингибиции генов-супрессоров онкогенеза [13, 4, 12].

В течение последней декады наблюдается значительный прогресс в отношении профилактики развития РШМ в связи с включением в скрининговые программы тестирования на наличие ДНК ВПЧ, а также в связи с внедрением профилактической ВПЧ вакцинации.

Клинико-морфологическая классификация патологических процессов шейки матки, предложенная Я.В. Бохманом в 1989 г включает 5 типов поражений [2]:

1) фоновые процессы: эктопия, истинная эрозия, эктропион, полип, эндометриоз, лейкоплакия, эритроплакия, папиломы и плоские кондиломы

2) предраковый процесс – цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN):

- CIN1 - слабая

- CIN2 - умеренная

- CIN3 - тяжелая

3) преинвазивный рак (Ca in situ, внутриэпителиальный рак)

4) микроинвазивный рак

5) инвазивный рак: плоскоклеточный орговевающий, плоскоклеточный неороговевающий, аденокарцинома, диморфный железисто-плоскоклеточный (мукоэпидермоидный), низкодифференцированный.

Важность клинико-морфологической классификации определяется ее ключевой ролью в выборе тактики ведения больных: применение локальных методов лечения (цитотоксические препараты, химическая и физическая деструкция) возможно только при доинвазивных типах поражений. Инвазивный рак требует хирургического удаления, а также применения полихимиотерапии и лучевой терапии [6, 3, 1]. ВОЗ также предлагает классифицировать дисплазии эпителия ШМ по степеням, как низкую, умеренную и тяжелую [9,3]: CIN1, CIN2, CIN3, соответственно.

Эксфолиативная цитология была основой скрининга патологии в течение длительного времени. Традиционно клетки получали путем взятия мазка специальной щеточкой или шпателем, материал располагали на стекле (слайд) и окрашивали по методу, предложенному Папаниколау в 40-х годах 20 века (Пап-мазок). В последнее время применяется метод жидкостной цитологии, при котором материал собирается пластиковой щеточкой, погружаемой в специальный фиксационный раствор. Оборудование для получения цитологического материала одобрено для применения ответственными органами различных стран, в том числе авторитетной Американской Администрацией по Продуктам питания и Медикаментам (FDA). Жидкостная цитология имеет множество преимуществ над Пап-мазком:

- диагностические слайды получают в полуавтоматическом режиме,

- клеточный детрит, эритроциты, лейкоциты и артефакты в процессе получения мазков удаляется,

- формируется тонкий слой эпителиальных клеток, доступный для качественного визуального анализа морфологом,

- в полученный материал, помимо цитологического исследования, можно использовать для ПЦР ВПЧ тестирования, а также определения других молекулярных маркеров.

Жидкостная цитология позволяет уменьшить долю некачественных слайдов с 9,1% до 1,6% [14].

Метаанализ, проведенный в процессе подготовки Европейского руководства по обес-

печению качества скрининга РШМ (European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening), показал, что, хотя жидкостная цитология и традиционный Пап-мазок демонстрируют сопоставимые характеристики диагностической чувствительности и специфичности в аспекте обнаружения CIN 2 стадии и выше (CIN2+), а также что жидкостная цитология обладает меньшей специфичностью в аспекте обнаружения атипичных клеток неопределенного значения (ASC-US), жидкостная цитология позволяет повысить качество и скорость интерпретации, а также провести другие молекулярные тесты [15].

Терминология Бетесда, предложенная в 1988г для описания цитологической характеристики, модифицированная в последующем в 2001 и 2014гг, позволяет выделить следующие типы слайдов [9,11]:

- атипичные эпителиальные клетки неясного значения (ASC-US: ВПЧ) – 3-5% всех слайдов,
- интраэпителиальные повреждения низкой степени (LSIL: CIN1) – 1-2% всех слайдов,
- интраэпителиальные повреждения высокой степени (HSIL: CIN2-3) – 0,5-1% всех слайдов.

Патология железистых клеток обнаруживается в 0,2% всех диагностических слайдов [7].

Взаимное отношение различных цитологических классификаций [2] можно представить следующим образом (табл.1).

Таблица 1.

Различные гистологические классификации патологии эпителия шейки матки

Класс по Папаниколау	Система ВОЗ	Система CIN	Система Бетесда
Класс 1 (норма)	Отсутствие злокачественных клеток	Отсутствие неопластических изменений	норма
Класс 2 (метаплазия, воспаление)	Воспалительная атипия		ASCUS, ASC-H
Класс 3 (дискариоз)	Слабая дисплазия	CIN-1 (недифференцированные клетки н/3 пласта)	LSIL
	Умеренная дисплазия	CIN-2 (недифференцированные клетки 2н/3 пласта)	HSIL
	Тяжелая дисплазия	CIN-3 (незрелые клетки более 2н/3 пласта или вся толщина, но без инвазии в подлежащие слои)	
Класс 4 (карцинома in-situ)	Карцинома in-situ		
Класс 5 (РШМ)	Инвазивная карцинома	Карцинома	Карцинома

Ограничением цитологического исследования является большое количество ложно отрицательных результатов (20%-25%). Этот феномен связан как с недостатками получения диагностических слайдов, так и с ошибками их интерпретации [8].

Ретроспективный анализ показывает, что в большинстве случаев (60%) первичная диагностика РШМ регистрируется у женщин, не имеющих клинических проявлений заболевания, т.е. в процессе скрининга, в 10% случаев заболевание диагностируется на стадии клинических проявлений в связи с недостаточностью скрининговых программ. Однако, 30% новых случаев РШМ в процессе скрининга не выявляются (ложно-отрицательные результаты цитологического исследования). Кроме того, цитологическое исследование мало эффективно в обнаружении интраэпителиальных поражений железистого эпителия, расположенного в эндоцервикальных железах [10]. Это связано с трудностью достижения поверхностных частей желез при заборе, в результате эти клетки не попадают в исследуемый материал. Ча-

стота развития железистой патологии и аденокарцином прогрессивно увеличивается и составляет 20-30% всех случаев РШМ. Этот вид РШМ демонстрирует значительно худший прогноз, в частности в связи с поздней диагностикой и обнаружением на более высокой клинической стадии.

Использованная литература:

1. Карахалис Л.Ю., Зуева Т.П., Петренко С.И. Оптимизация терапии дисплазий шейки матки, ассоциированных с впч-инфекцией // Проблемы репродукции. – 2012. – Т.5. – С. 1–4.
2. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) · Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» (РОСОПС) Год утверждения 2020
3. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 2010;21:448–58. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2008;111:167–177. [PubMed] [Google Scholar]
5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–2917. [PubMed] [Google Scholar]
6. Gustafson KS, Furth EE, Heitjan DF, Fansler ZB, Clark DP. DNA methylation profiling of cervical squamous intraepithelial lesions using liquid-based cytology specimens: an approach that utilizes receiver-operating characteristic analysis. *Cancer*. 2004;102(4):259–268. [PubMed] [Google Scholar]
7. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;191:105–113. [PubMed] [Google Scholar]
8. Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol.* 2019;152:87–93. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.026. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Moore HM, Kelly AB, Jewell SD, McShane LM, Clark DP, Greenspan R, Hayes DF, Hainaut P, Kim P, Mansfield EA, Potapova O, Riegman P, Rubinstein Y, et al. Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ) *Cancer Cytopathol.* 2011;119(2):92–101. [PubMed] [Google Scholar]
10. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383:524–532. [PubMed] [Google Scholar]
11. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T, Jr, Young N. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*. 2002;287(16):2114–2119. [PubMed] [Google Scholar]
12. Spathis A, Aga E, Alepaki M, Chranioti A, Meristoudis C, Panayiotides I, Kassanos D, Karakitsos P. Promoter methylation of p16(INK4A), hMLH1, and MGMT in liquid-based cervical cytology samples compared with clinicopathological findings and HPV presence. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;2011:927861. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Torres KL, Marino JM, Pires Rocha DA, de Mello MB, de Melo Farah HH, Reis R, D. S, et al. Self-sampling coupled to the detection of HPV 16 and 18 E6 protein: A promising option for detection of cervical malignancies in remote areas. *PLoS ONE*. 2018;13:e0201262. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, Kawamura N, Inoue T, Yamamoto K. Relationship between HPV typing and abnormality of G1 cell cycle regulators in cervical neoplasm. *Gynecol Oncol.* 2003;91(3):476–485. [PubMed] [Google Scholar]
15. Watson M, Saraiya M, Benard V, Coughlin SS, Flowers L, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer*. 2008;113:2855–2864. doi: 10.1002/cncr.23756. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]