

УДК 616-006.61:618.14

СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**Горяева А.Э., Петров Ю.А.***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: ipadmedic@mail.ru*

В статье представлен обзор современной литературы по скринингу рака шейки матки. Рак шейки матки является одним из заболеваний, которое необходимо подвергать обязательному популяционному скринингу, так как данная патология относится к мировой проблеме здравоохранения. Скрининг данного заболевания имеет важное клиническое значение в связи с длительностью течения (считается, что переход от преинвазивного рака до инвазивного в среднем составляет около 10 лет), хорошей диагностикой в доклинической стадии и благоприятным ответом на проводимую терапию. В настоящее время благодаря внедрению в диагностику таких методов исследования как цитология (мазок по Папаниколу, жидкостная цитология), тест на вирус папилломы человека, кольпоскопия появилась тенденция к постепенному снижению общей заболеваемости женщин в мире. Однако большую опасность на сегодняшний день представляет омоложение данной патологии (увеличилась частота встречаемости рака шейки матки у женщин до 30 лет), связанной с вирусом папилломы человека, что представляет собой социальный аспект проблемы. В статье излагаются основные моменты популяционного скрининга рака шейки матки, преимущества и недостатки каждого из методов, а также краткие рекомендации авторов по каждому из них.

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг, цитологическое исследование, жидкостная цитология, ВПЧ-тест, ПВИ, вакцинопрофилактика

CERVICAL CANCER SCREENING**Goryaeva A.E., Petrov Yu.A.***Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: ipadmedic@mail.ru*

The article presents a review of modern literature on cervical cancer screening. Cervical cancer is one of the diseases that must be subjected to mandatory population screening, as this pathology relates to the world health problem. Screening of this disease is of great clinical importance due to the duration of the course (it is believed that the transition from preinvasive cancer to invasive, on average, is about 10 years), good diagnosis in the preclinical stage and a favorable response to ongoing therapy. Currently, due to the introduction of such research methods as Cytology (PAP smear, liquid Cytology), human papilloma virus test, colposcopy in the diagnosis, there is a tendency to gradually reduce the overall incidence of women in the world. However, today the rejuvenation of this pathology (increased incidence of cervical cancer in women up to 30 years) associated with the human papilloma virus is a great danger, which is a social aspect of the problem. The article presents the main aspects of the population screening of cervical cancer, the advantages and disadvantages of each of the methods, as well as brief recommendations of the authors on each of them.

Keywords: cervical cancer, screening, cytological examination, liquid Cytology, HPV test, PVI, vaccine prevention

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) относят к одному из наиболее значимых аспектов онкогинекологии. По статистике он занимает третье место в мировой структуре раковых опухолей у женщин [1]. Согласно ВОЗ каждый год в мире обнаруживается 530 тыс. новых случаев РШМ, при этом более 270 тыс. женщин умирают от данной патологии. В Российской Федерации на основании данных смертность от РШМ женщин в возрасте 30–39 лет составляет около 24%, а женщин 40–49 лет 13,7% [2].

В последние годы отмечается рост заболеваемости РШМ среди женщин 20–40 лет почти вдвое (41,2%). Увеличение количества заболевших женщин с тенденцией к омоложению данного заболевания обуславливает социально-экономическую значимость данной проблемы [3].

Скрининговые программы играют немаловажную роль в своевременной диа-

гностике, профилактике, а также правильно подобранной терапии рака шейки матки [1].

Очень важно дифференцировать раннюю диагностику и скрининг. Так, при ранней диагностике патология обнаруживается при обращении лиц с уже имеющимися жалобами и появившимися симптомами заболевания. При этом скрининг преследует за собой цель – выявление признаков РШМ в доклинической стадии, то есть еще до появления первых симптомов заболевания для последующего его лечения более щадящими методами, что позволяет избежать травматичных радикальных операций, снижающих работоспособность и приводящих к инвалидизации больных [1].

История скрининговой диагностики начинается в 1928 г., когда французский эмигрант Георгиос Папаниколу впервые заявил о возможности определения злокачественных клеток с ШМ путем цитологического метода исследования. Ме-

тодика, позже получившая название ПАП-теста, была признана во всем мире только в 1940 г. [3–5].

После внедрения цитоскрининга в мировой статистике наблюдалось снижение заболевших раком шейки матки женщин [2, 6]. Так, к примеру, в СССР после создания централизованных цитологических лабораторий (ЦЦЛ), произошло значительное уменьшение числа заболевших и умерших женщин от РШМ. Имеются статистические данные скрининг-диагностики лечебных организаций Октябрьской железной дороги (1965–1984 гг.), согласно которым отмечалась тенденция к значительному снижению числа заболевших женщин на 74,3%. Однако после роспуска ЦЦЛ в 90-х годах в стране обращает на себя внимание возобновление роста заболеваемости и смертности от РШМ [2, 6].

По данным А.Д. Каприна, скрининг РШМ состоит из следующих этапов: первый – популяционный, при котором на основании осмотра формируются две основные группы – «здоров» и «не здоров» (во вторую группу также входят женщины с факторами риска); второй этап – так называемый диагностический скрининг, при котором на основании результатов дополнительных методов исследования происходит деление второй группы на следующие подгруппы: фоновые процессы, предраковые состояния и рак шейки матки; третий этап – формирование групп для диспансерного наблюдения с целью дальнейшего мониторинга больных [2, 7].

Во многих работах выделяют факторы риска развития РШМ. Считается, что данные факторы не являются причиной патологии, а лишь повышают вероятность ее появления [1]. Согласно многочисленным эпидемиологическим и клиническим исследованиям было выделено множество факторов риска. К основным из которых относятся:

- 1) начало половой жизни в 14–18 лет;
- 2) ранняя первая менструация;
- 3) ранняя первая беременность;
- 4) два и более аборт;
- 5) множество половых партнеров и частая их смена;
- 6) длительные воспалительные процессы в женских половых органах;
- 7) вредные привычки: алкоголь и курение [2, 6–8].

Многие авторы отводят большое значение курению как фактору риска по развитию РШМ. Считается, что никотин и другие компоненты дыма, такие как оксид и диоксид углерода, антрацен, бензопирен и другие, оказывают канцерогенное влия-

ние на организм целом, и в том числе на шейку матки, вызывая в ней злокачественную трансформацию эпителия. Имеются данные [9, 10], в которых отмечается, что в шеечной слизи активных и пассивных курильщиц, больных РШМ, были найдены составляющие сигаретного дыма.

Также к неблагоприятным факторам необходимо отнести избыток эстрогенов, так как считается, что последние в противовес прогестерону содействуют канцерогенезу [11, 12]. В ряде клинико-статистических данных приводится взаимосвязь между применением оральных контрацептивов и риском возникновения аденокарциномы, что, по мнению некоторых авторов, может быть обусловлено как гормональным влиянием препаратов, так и отсутствием барьерных методов защиты (ИППП, в том числе ВПЧ) [13]. Особый интерес вызывают исследования о выявляемости рака шейки матки у женщин с внутриматочными контрацептивами, нити которых выходят из цервикального канала и свисают на шейку матки, что может травмировать ее и приводить к раку [14]. Ю.А. Петров [15, 16] доказал безопасность внутриматочной контрацепции в плане возникновения РШМ.

В работах L.A. Brinton указано на то, что гены и наследственность в этиопатогенезе РШМ не имеют никакого существенного значения, однако могут определять тип течения заболевания [13].

Одну из самых высоких групп риска по заболеванию РШМ отводят иммунодефицитным состояниям, при которых происходит инфицирование и персистенция папилломовирусной инфекции (ПВИ) [17]. Со второй половины девятнадцатого года было выдвинуто предположение о роли ВПЧ в генезе раковой трансформации ШМ. Но лишь в конце двадцатого века с помощью современных технологий, таких как гибридизация, были получены подтверждения этиологической роли вируса в развитии РШМ [18]. Патогенез ПВИ заключается в том, что вирусы включают в свой генетический материал специфические участки, ответственные за синтез белков Е6 и Е7, последние в свою очередь, обуславливают злокачественные изменения эпителия ШМ [19–21].

По данным European Centre for Disease Prevention and Control считается, что у половин женщины после инфицирования вирусом папилломы человека вырабатываются антитела, которые справляются с инфекцией и ПВИ носит транзитный характер. То есть в течение двух лет вирус полностью может элиминироваться из организма. Однако в некоторых случаях, вирус может

приобрести латентное течение или быть реактивирован в форме персистирующей инфекции [22]. Существуют кофакторы, которые могут способствовать персистированию ПВИ. К ним относятся: тип и количество вируса (онкогенными являются 16 и 18 типы), сочетание с другими инфекциями, передающимися половым путем и др. [18, 22, 23]. Таким образом, для возникновения РШМ необходимо обязательное условие – персистирование ПВИ.

Общеизвестно, что скрининг РШМ включает в себя цитологический метод исследования. На сегодняшний день в силу доказанности ВПЧ в генезе РШМ в скрининг включены также ПЦР и digene HPV тест.

Вместе с тем в цервикальном скрининге РШМ «золотым стандартом» является цитологическое исследование – мазок (тест) по Папаниколау и жидкостная цитология. [3].

ПАП тест, разработанный Георгиосом Папаниколау – это традиционный мазок на стекло с влажной части ШМ и цервикального канала (ЦК) [8]. Преимущества данного метода заключаются в диагностике РШМ на ранней стадии и исследовании процесса в динамике, а также безопасности и отсутствии болезненности при взятии материала. Однако недостаток его заключается в том, что он не позволяет обнаружить инфильтративный раковый процесс в ШМ.

Оценка качества взятого материала является неотъемлемой частью при исследовании мазков для ПАП-теста. «Удовлетворительный мазок» – мазок, при котором определяется нужное количество плоскоклеточного эпителия, и, соответственно, «неудовлетворительный мазок» – означающий недостаточное количество исследуемых клеток. Если в мазке были выявлены патологически измененные клетки, то мазок именуется удовлетворительным [7].

По данным литературы [12], чувствительность цитологических мазков по Папаниколау находится в пределах 30–80%, при этом специфичность колеблется от 86 до 100%. Достаточно часто в практике встречаются ложноотрицательные результаты [5]. Полагают, что только в трети всех случаев причиной полученных ложноотрицательных тестов при цитологических исследованиях является неправильная трактовка результатов, а в остальных случаях зачастую это обусловлено неполноценным взятием материала [11]. Именно поэтому правильное получение мазка для цитологического исследования является важнейшим этапом в скрининговой диагностике РШМ. При взятии мазка с ШМ и ЦК необходимо следовать следующим правилам: мазок берется с поверхности влажной

части ШМ, переходной зоны и цервикального канала не ранее 48 часов после полового контакта, обязательно при отсутствии менструации [1]. При этом рекомендуется использовать специализированные цитощетки, а не инструменты (зонды, ложка Фолькмана, шпатели и др.), так как использование последних часто искажает полученные результаты [5].

Также известно, что на сегодняшний день большую популярность приобрела новая технология получения цитопрепаратов – так называемая жидкостная цитология [1]. Она базируется на помещении материала не на стекло, а в специальной жидкости, в которой транспортируется. Данная методика имеет более высокую чувствительность, чем обычный мазок на стекло [3].

Имеются свидетельства и о других преимуществах жидкостной цитологии: клетки не теряют генетических, иммунохимических и структурных признаков в транспортной жидкости; мазок имеет тонкий слой, то есть в нем отсутствует кровь и воспалительный экссудат; имеется возможность одновременного использования нескольких дополнительных методов исследования (ВПЧ-тест, обнаружение онкомаркеров) [1].

Для трактовки данных, полученных в результате цитологического исследования, применяют классификацию цитологических картин по Папаниколау и по Бетесда [2].

Установлено, что вирус папилломы играет основную роль в развитии РШМ в 99% случаев. Доказана роль ВПЧ в генезе кондилом, диспластических изменений шейки матки, а также в пре- и инвазивном раке. Объектом поражения онкогенных типов вируса является переходная зона ШМ, где располагаются активно делящиеся клетки. Процесс развития РШМ от заражения до клинической симптоматики может занимать от года до десяти лет. Именно поэтому диагностика ПВИ наряду с цитологическим методом относится к важнейшим элементам скрининга и профилактики [9].

Скрининг папилломавирусной инфекции предусматривает ПЦР диагностику и digene HPV тест. В России большую популярность приобрел Digene тест, представляющий собой метод, при котором выявляются участки ДНК ВПЧ. Данная методика получила название: «метод гибридного захвата».

При соотношении цитологического метода скрининга и теста на ВПЧ можно заметить, что чувствительность последнего значительно выше (88–98%), однако специфичность немного уступает цитологическому методу, что объясняется транзиторным

характером ПВИ у некоторых женщин [5, 9]. При этом важно, что цитоскрининг позволяет обнаружить РШМ только в субклинической и клинической стадиях, тогда как ВПЧ-тестирование дает возможность выделить группу риска женщин с ПВИ с целью дальнейшего наблюдения, однако не исключает гипердиагностику в связи с носительством ВПЧ. Имеются данные о том, что если результат на тест по Папаниколау и тест на ВПЧ были отрицательными, то риск развития РШМ будет минимальным по сравнению с тремя последовательно повторяющимися результатами традиционного мазка [17].

Таким образом, в каждом методе скрининга отмечаются свои преимущества и недостатки, поэтому только сочетание методов увеличивают точность скрининга и позволяют на ранних стадиях диагностировать интраэпителиальную неоплазию.

Так, например, в клинике Кливленда в США имеется четкий порядок скрининговой диагностики пациенток, в котором указано, что сам по себе тест на ВПЧ не гарантирует наличие у женщины злокачественного процесса в ШМ, а должен обязательно дополниться цитологическим методом [24].

Вместе с тем одним из существенных вопросов в скрининге РШМ является возраст начала и окончания диагностики, а также интервал между исследованиями.

По рекомендациям ВОЗ женщины от 25 до 65 лет должны обязательно проходить цервикальный скрининг первые два года ежегодно, далее – раз в три года при отрицательных результатах. Однако из-за участвовавших случаев предраковых изменений ШМ у женщин до 25 лет некоторые страны привлекают к обследованию женщин и раньше. Так, например, в США согласно рекомендациям ACS (американской раковой ассоциации), ACOG (американского колледжа акушеров и гинекологов), USPSTF (целевой группы профилактического сервиса) женщины должны проходить скрининг в 21 год независимо от начала половой жизни или через 3 года после первого полового контакта [7].

В данный момент в нашей стране нет государственных программ по всеобщему скринингу РШМ у женщин. Однако в 2013 г. в программу диспансеризации были включены мероприятия по диагностике патологии ШМ, в которых рекомендуется обследовать женщин от 25 до 65 лет с периодичностью в три года моложе 50 лет и в пять лет – старше 50 лет. При этом обязательно цервикальному обследованию подлежат женщины после перенесенной тотальной и субтотальной гистерэктомии, а также имеющие неблагоприятный преморбидный фон в анамнезе [3].

Что касается возраста прекращения скрининга, то ВОЗ предлагает окончание обследования женщин старше 65 лет при двух последовательных отрицательных результатах и отсутствии изменений в мазках с ШМ и ЦК за последние 10 лет [1, 7].

Таким образом, подводя итог всему вышеизложенному, можно обозначить основные цели массового обследования женщин на РШМ:

1) уменьшение статистических показателей заболеваемости и смертности от данного заболевания;

2) обязательная периодическая диагностика женщин из групп риска;

3) организация своевременных и рациональных лечебных мероприятий [4].

Правильная организация скрининговой диагностики является первым этапом профилактики РШМ. Так как в основе РШМ лежит персистенция инфекции, то и профилактика, соответственно, как и при большинстве инфекционных заболеваний, состоит в вакцинировании [8].

Разработаны два основных типа вакцин при ПВИ: quadri- и бивалентная – Гердасил и Цервивакс соответственно. Однако существует еще множество дискуссионных вопросов по поводу возраста начала вакцинопрофилактики, контингента, дозы и т.п. [24, 25].

Качественный и эффективный скрининг должен преследовать за собой следующие цели: быть бюджетным, удобным, безвредным и быстрым, а также охватывать большие популяции женщин. Помимо организационных моментов, важно стандартизировать техсредства и трактовку полученных при скрининге результатов.

Для решения поставленных задач необходимо распространение в практике сочетания метода жидкостной цитологии и теста на ВПЧ, а при возможности с дополнением иммуноцитологическими методами; обучение работников, повышение их квалификации, формирование единого банка интерпретации данных, а также внедрение дистанционного консультирования через специальное телеоборудование [8].

Список литературы

1. Абакарова П.Р. Значение скрининга в диагностике предрака и рака шейки матки // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 23. – С.6–9.
2. Каприн А.Д. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 36–41.
3. Кезик В. Скрининг рака шейки матки // Практ. онкология. – 2011. – № 2. – С. 59.
4. ACOG. Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Cervical cytology screening. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 102. – P. 417–427.

5. Dalstein V. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening // Basel: Karger. – 2011. – Vol. 8. – P. 103–119.
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – М.: Книга по требованию, 2012. – С. 195–229.
7. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 192.
8. Boon M.E. Efficacy of screening for cervical squamous and adenocarcinoma // The Dutch experience. *Cancer (Philad.)*. – 2012. – Vol. 59. – P. 862–866.
9. Бахлаев И.Е. Рак шейки матки в Карелии. Министерство образования и науки Российской Федерации. – Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2012. – С. 200–203.
10. ВОЗ. Комплексная борьба с раком шейки матки. – 2012. – 290 с.
11. Титмушш Э. Шейка матки. Цитологический атлас. – М.: Практ. медицина, 2015. – С. 251.
12. Brinton L.A. Risk Factors for Cervical Cancer by Histology // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 51. – P. 301–306.
13. Jemal A. Cancer statistics // *CA cancer J Clin.* – 2010. – Vol. 56. – P. 106–130.
14. Петров Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика и онкологические аспекты применения внутриматочных контрацептивов: автореф. дис.... канд. мед. наук. – Краснодар, 1984.
15. Петров Ю.А. Оценка онкологического риска внутриматочной контрацепции на основе цитологических исследований эндометрия // *Вопросы онкологии.* – 1985. – № 12. – С. 53.
16. Петров Ю.А., Ковалева Э.А. Проллиферативные изменения слизистой оболочки тела и шейки матки у женщин, применяющих внутриматочные контрацептивы // *Вопросы онкологии.* – 1986. – № 3. – С. 49.
17. Lorincz A.T. Screening for cervical cancer: new alternatives and research // *Salud Pulica Mex.* – 2013. – Vol.45. – P. 5376–5387.
18. Walboomers J.M. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // *J. Pathol.* – 2013. – Vol. 189. – P. 12.
19. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection // *Am J. Med.* – 2011. – Vol. 102(5A). – P. 3–8.
20. G. Y. F. Ho HPV 16 and cigarette smoking as risk factor for high-grade cervical intraepithelial dysplasia // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 78. – P. 281–285.
21. Ferenczy A., Franco E.L. Prophylactic Human Papillomavirus Vaccines: Potential of Sea Change // *Expert Rev Vaccines.* – 2012. – Vol. 6(4). – P. 511–552.
22. Goldhaber-Fiebert J.D., Stout N.K., Salomon J.A. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16, 18 vaccination // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2013. – Vol. 100. – P. 308–320.
23. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). – 2012. – Vol. 56. – P. 2.
24. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control): Guidance for the introduction of HPV Vaccines in EU Countries. Guidance Report. Stockholm, January 2011.
25. Obradovic M. Cost-effectiveness analysis of HPV-vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia / *Eur. J. of Public Health.* – 2012. – Vol. 20. – P. 415.