



СКРИНИНГ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Беялова Лиана

Ризакулова Рухшона

Муртазаева Элеонора

Научный руководитель: **Мирзаев Ризамат Зиёдуллаевич**
ассистент кафедры внутренних болезней и
кардиологии 2 Самаркандский государственный
медицинский университет. Узбекистан Самарканд

Аннотация: Актуальность проблемы скрининга опухолевых заболеваний репродуктивных органов (ОЗРО) обусловлена высокими показателями заболеваемости, тенденцией к «омоложению», неудовлетворительными результатами терапии. В России показатели активного выявления ОЗРО, диагностики в преинвазивной и ранней стадиях остаются низкими, оказывая неблагоприятное влияние на качество и продолжительность жизни пациентки и ее репродуктивную функцию.

Ключевые слова: скрининг, рак молочной железы, рак шейки матки, опухолевые заболевания репродуктивных органов.

Введение. Повышение уровня онкологической заболеваемости, регистрирующееся во всем мире на протяжении последних 10 лет, увеличение числа опухолевых заболеваний репродуктивных органов (ОЗРО) у женщин детородного возраста, недостаточная эффективность терапии, низкие показатели выявления опухолей на ранних стадиях обуславливают необходимость внедрения



широкомасштабных скрининговых программ, способных обеспечить своевременную диагностику заболевания, в идеале – на стадии предрака, и снижение показателей смертности. Эффективность лечения при злокачественных новообразованиях (ЗНО) определяется рядом факторов, ведущим из которых является стадия, на которой диагностирован опухолевый процесс. Доказано, что своевременное выявление и коррекция факторов риска способны предотвратить прогрессию канцерогенеза, снизить показатели смертности и повысить эффективность лечения [1–3].

Научные исследования последних десятилетий установили основные тенденции онкологической заболеваемости, убедительно доказав роль ВПЧ-инфицирования в генезе рака шейки матки, влагалища и вульвы, влияние генетических детерминант на возникновение рака молочной железы, взаимосвязь болезней цивилизации с опухолевой прогрессией [4–7].

Однако, несмотря на активное изучение проблемы, до настоящего времени ситуация со своевременным выявлением раковых заболеваний остается неудовлетворительной. В России показатели выявления ОЗРО в преинвазивной и ранней стадиях составляют 28,6 %, а основная часть больных обращается с развернутой клинической картиной, результатом чего являются высокие показатели одногодичной летальности, особенно при раке шейки матки [8, 9]. ОЗРО не только оказывают влияние на качество и продолжительность жизни пациентки, но и в силу того, что в 20–40 % случаев диагностируются у женщин фертильного возраста, неблагоприятно отражаются на репродуктивной функции [10–13].

Цель исследования. На основании анализа литературных источников установить причины неэффективности скрининга опухолевых заболеваний репродуктивных органов.



Результаты и обсуждение. После распада Советского Союза, успешно разрабатывавшего и внедрявшего программу профилактической медицины, система превенции опухолей оказалась утраченной. Результатом стала сегодняшняя ситуация, когда 26,3 % опухолей, в т.ч. визуально определяемых, диагностируется на 3–4 стадиях, следствием чего становится высокая стоимость и малая эффективность терапии [9, 14, 15]. Все исследователи отмечают недопустимо низкий охват населения в России скрининговыми программами [1, 8, 16]. Зарубежными исследованиями, проведенными на протяжении 20–21 вв., убедительно доказано, что основополагающим принципом эффективного скрининга является охват населения не менее 80–90 % [17–20]. В нашей стране до сих пор основой выявления ОЗРО остается оппортунистический скрининг среди пациенток, обратившихся за медицинской помощью. И хотя за последние несколько лет удалось добиться повышения скринингового охвата в целом по стране до 40 %, в отдельных регионах данный показатель активного выявления не достигает 20 % [14, 19]. Таким образом, можно говорить о том, что скрининга как такового нет.

Внедрение масштабных скрининговых программ в отдельных регионах нашей страны позволило изменить сложившуюся ситуацию по отдельным нозологиям [12, 14, 20, 21]. Достаточно полно изучена эпидемиология рака шейки матки по отдельным регионам Российской Федерации, однако в целом за последние 10 лет в России ситуация не улучшилась [1, 8, 9].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «скрининг, являющийся первым этапом диспансеризации, подразумевает под собой обследование практически здоровых людей, не имеющих никаких жалоб, и направлен на выявление бессимптомного рака или предшествующих состояний». Отмечено, что даже неэффективный скрининг может повышать выявляемость и выживаемость, но в то же время приводить к гипердиагностике [19, 22, 23].



Подобное «просеивание» позволяет диагностировать фоновые заболевания и корригируемые факторы риска, такие как ожирение, метаболический синдром, пролапс стенок влагалища, хронические воспалительные процессы [24–27]. Ранняя диагностика ориентирована на людей с уже имеющимися симптомами и признаками, характерными для онкозаболеваний. Данные пациенты также попадают в скрининговые программы, но не потому, что это целевая аудитория, а в силу того, что приходят на обследование, уже имея болезнь. У этого контингента выполнение обязательных скрининговых исследований необходимо дополнять диагностическими процедурами, объем которых по настоящее время также не разработан.

Доказано, что проведение скрининговых мероприятий эффективно при двух визуальных формах ОЗРО: рак шейки матки (РШМ) и рак молочной железы (РМЖ). Большинство исследователей полагают, что для эффективной диагностики рака необходимо сочетание всего двух компонентов: массовый охват населения и высокотехнологичные методы скрининга с надежной доказательной базой эффективности [19, 28]. В качестве примера успешной превенции рака можно рассматривать опыт Канады, США, Шотландии и Скандинавских стран, где внедрение четко регламентированных программ скрининга позволило добиться снижения показателей летальности от РШМ и РМЖ [2, 16, 27, 28].

Следует понимать, что невозможно предотвратить все случаи развития рака. Ни один скрининг-тест не обладает совершенной чувствительностью, т.е. после каждого обследования сохраняется остаточный риск. Наиболее быстро прогрессирующие случаи РШМ, в частности те, которые встречаются у девушек в подростковом возрасте и у женщин от 20 до 24 лет, невозможно предотвратить посредством имеющихся на сегодняшний день скрининговых стратегий. При РМЖ часть опухолей выявляется в межскрининговый период или в первые два года после



последнего раунда скрининга – так называемые интервальные случаи рака. Доля интервальных случаев широко варьирует (5–30 %); отмечено, что чем выше эффективность скрининга, тем меньше доля интервальных опухолей [2, 19, 28]. Эти опухоли чаще обнаруживаются у женщин с высокой плотностью молочной железы, при наличии в анамнезе заместительной гормональной терапии, характеризуются более высокой агрессивностью и митотическим потенциалом, имеют более неблагоприятное течение и прогноз, чем скрининговые [20, 26, 29, 30]. В течение 20–21 вв. в Европе было проведено 17 трендовых исследований, в 12 из них оценивалось влияние популяционного скрининга на снижение смертности от РМЖ. По результатам этих программ наилучшей европейской оценкой показателя снижения смертности от РМЖ считается 25–31 % для женщин, приглашенных на скрининг, и 38–48 % для тех, кто фактически принимает участие в скрининге [2, 28]. У женщин с РМЖ, выявленным в результате скрининга, диагностируются опухоли меньших размеров, реже имеются метастазы в лимфатических узлах, отмечается более низкая степень дифференцировки и положительный гормональный статус [2, 19]. Скрининговые РМЖ обладают более благоприятными клинико-патологическими характеристиками и более высокими показателями выживаемости в сравнении с симптоматическими опухолями [8, 24]. В Дании анализ результатов скрининга доказал убедительное снижение смертности, наиболее выраженное у женщин моложе 40 лет, в Великобритании более 60 % скринингового РМЖ составили рак *in situ* и инвазивный рак I стадии, что привело к существенному увеличению выживаемости [2, 19, 28].

В идеальном варианте скрининг-тесты должны эффективно выявлять женщин с предраковыми заболеваниями, имеющими высокий риск перехода в инвазивную форму рака, обеспечивая возможность предотвратить канцерогенез своевременным лечением; а интервалы между скринингом, проводимым посредством различных



методов, необходимо рассчитывать так, чтобы инвазивный рак не смог развиваться до следующего обследования. По мнению ряда авторов, критерий, подтверждающий точность цервикального скрининга, – обнаружение Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 3, так как у подавляющего большинства женщин с данной патологией, не подвергшейся лечению, в последующем был диагностирован инвазивный РШМ [10, 31]. Согласно рекомендациям Американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии выявление CIN2 не должно являться главной целью скрининга, однако указывает на необходимость начала лечения. Посредством организованного цервикального скрининга в США и странах Европы стало возможным сокращение общего уровня смертности от РШМ за счет увеличения выявления рака на преинвазивных и ранних стадиях, снижения числа инвазивного рака и повышения коэффициента выживаемости [3, 27, 32].

Важными вопросами организации скрининга являются определение скринингового возраста для женщин, включенных в программу ранней диагностики, а также расчет скринингового интервала и формирование групп риска возникновения ОЗРО. Точный возраст женщин, при котором целесообразно проведение программ скрининга РМЖ, в настоящее время не определен. В большинстве стран (Норвегия, Канада, Дания, Германия и др.) скрининговый возраст женщин составляет 50–69 лет. Однако есть страны как с более молодым возрастом начала скрининговых программ (Республика Корея – с 40 лет; Испания и Венгрия – с 45 лет), так и с более поздним возрастом окончания скрининга (Великобритания – 73 года, Франция – 74 года, Нидерланды – 75 лет) [19, 28, 34]. В США Национальный институт здоровья (The

National Institutes of Health), Ассоциация исследования рака (The American Association for Cancer Research) рекомендуют начинать скрининговую маммографию с 50 лет, а Национальный институт рака (National Cancer Institute – NCI) и Коллегия www.innovativepublication.uz



радиологов США (American Collegium of Radiologist – ACR) выступают за начало скрининговой программы у женщин старше 40 лет [28]. В рандомизированном исследовании NBSS-1 (Канада), изучавшем эффективность скрининга в возрастной группе 40–49 лет против группы женщин старше 50 лет, были показаны низкие показатели качества скрининга у молодых женщин, связанные с высокой плотностью ткани молочной железы и низкой эффективностью маммографии [28, 34–36]. В США, Канаде, Великобритании, Нидерландах и Швеции скрининговая маммография в настоящее время проводится с 47 до 73 лет каждые 2 года, а в группах риска (носительство BRCA-мутации или случаи семейного рака) – начиная с 40 лет и с использованием МРТ молочных желез. Согласно рекомендациям, полученным на основании анализа результатов гайдлайновского исследования, проведенного American Cancer Society (ACR, 2015), женщины со средним риском развития РМЖ должны проходить регулярную скрининг-маммографию начиная с 45 лет: в возрасте от 45 до 54 лет должны проходить скрининг ежегодно, в возрасте 55 лет и старше должны перейти на двухгодичный скрининг или иметь возможность продолжать скрининг ежегодно. Однако в том же документе оговаривается, что женщины должны иметь возможность начать ежегодный скрининг в возрасте от 40 до 44 лет. Проведение скрининга рекомендовано на протяжении

10 лет и более, время окончания не оговаривается [19, 20, 28].

Государственная маммографическая скрининговая программа, охватывающая всю страну, в России в настоящее время отсутствует. Возраст начала маммографического скрининга в нашей стране остается дискуссионным. Одни авторы полагают, что более низкая заболеваемость у женщин моложе 40 лет, дополнительная лучевая нагрузка в результате обследования, высокая частота необоснованных инвазивных вмешательств в случае гипердиагностики и ложноотрицательные результаты, достигающие 20 % из-за более высокой плотности



паренхимы молочных желез у молодых, перевешивают полученную пользу [15, 16, 19, 22]. Другие исследователи мотивируют более раннее начало скрининга увеличением заболеваемости среди пациенток моложе 40 лет и преобладанием в структуре опухолей у молодых пациенток более агрессивных гистологических форм [2, 24, 36]. Затрудняет ситуацию с определением возраста начала и окончания скрининговой маммографии и определением скринингового интервала противоречивость приказов, относящихся к обследованию молочных желез [37]. В нашей стране применение маммографии регламентировано с 35–36 лет с кратностью обследования в 35–50 лет 1 раз в 2 года, старше 50 лет – 1 раз в год для акушера-гинеколога, работающего на основании Приказа № 572н; для врачей первичного звена (терапевты, онкологи) – с 39 до 48 лет 1 раз в 3 года, с 48 до 50 лет кратность не указана, с 50 до 70 лет – 1 раз в 2 года, далее – не указано (Приказ № 869н) или с 39 лет 1 раз в 2 года без указания времени завершения (Приказ № 1011н). В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества онкомаммологов (РООМ) рекомендуемым (и желательным) возрастом начала маммографического скрининга РМЖ является 39 и более лет, интервал – 2 года вне зависимости от возраста. При клинически выявляемой патологии в молочной железе возможно проведение маммографии и в более ранние сроки, показания и кратность ее определяются коллегиально, совместно с онкологами. При наличии генетической предрасположенности (мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*) и семейного анамнеза рекомендовано начало скрининга с 25 лет либо на 10 лет ранее того возраста, при котором был выявлен РМЖ у родственниц первой линии. Помимо маммографии, рекомендуются исследования МРТ и УЗИ молочных желез [28]. Наибольшее повышение диагностической эффективности у пациенток старше 35 лет при комбинации маммографии и ультразвукового сканирования отмечено в случае



плотных молочных желез [2, 19, 38]. Но в Приказе № 572н в перечень манипуляций при профилактическом осмотре женщин УЗИ молочных желез не включено.

Проблема привлечения населения к медицинским осмотрам на данный момент является наиболее острой, так как многократное обследование ограниченного контингента населения не способно повлиять на показатели летальности от онкологических заболеваний в масштабах страны. Более того, некоторыми «специалистами» распространяются необоснованные сведения о повышении риска возникновения опухолей молочной железы при многократных маммографических исследованиях. В Норвегии проведено исследование по оценке новых случаев РМЖ, ассоциированных с лучевой нагрузкой в результате проведения МГ-скрининга, убедительно доказавшее: риск регулярного маммографического скрининга минимален, и доказанная польза, безусловно, превалирует [39]. В последние годы широко обсуждаются негативные последствия массового цервикального скрининга, в т.ч. с включением в схему обследования ВПЧ-тестирования [40–42]. К потенциально вредным последствиям, ассоциируемым с обнаружением предраковых изменений (CIN), относят тревожность, вызванную получением положительного результата после прохождения скрининга; психологическое давление, связанное с выявлением болезни, передающейся половым путем; дискомфорт от дополнительных диагностических и лечебных процедур; высокую вероятность возникновения осложнений [18, 21]. Вместе с тем Европейское общество медицинской онкологии считает безопасным методом исследования эксцизионную биопсию, а согласно рекомендациям American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) от 2011 г.

даже у беременных женщин при подозрении на РШМ показана эксцизия [27, 32].



Нерешенной проблемой является отсутствие единого стандарта скрининговых методик. Метод пальпации молочных желез не соответствует требованиям, предъявляемым к скрининговым методикам, поскольку размер опухоли, который можно определить пальпаторно, превышает 1 см [7, 24, 28]. Сторонники самообследования и пальпаторного исследования молочных желез мотивируют скрининговую целесообразность данных методов возможностью ранней и даже самостоятельной диагностики опухолевых заболеваний, однако следует понимать, что минимальный размер опухоли, которую может обнаружить женщина при самообследовании, как правило, превышает 1,5–2,0 см. Учитывая законы прогрессии опухоли и объем опухолевых клеток в образовании такого размера, скорее всего диагностика будет происходить на стадии распространенного рака (III–IV стадии) [2, 24]. Исходя из этого, Американское онкологическое общество больше не рекомендует проводить клиническое исследование груди в качестве скрининга [22].

Наиболее эффективным методом диагностики ранних форм рака молочной железы во всем мире признана маммография [2, 15, 19, 28]. Данный метод позволяет обнаруживать образования размерами до 0,1 см, своевременно решать вопрос о выполнении дополнительных методик исследования, что увеличивает процент выявляемости злокачественных опухолей на стадии *in situ*, повышает эффективность лечения и сохраняет качество жизни пролеченных пациенток. Диагностическая ценность маммографического исследования зависит от типа строения молочной железы и возраста пациентки [24, 36, 38].

Маммографическая плотность (МГП) характеризует тканевое строение МЖ при рентгеновской визуализации: соотношение эпителиального, стромального (фиброзного) и жирового компонентов. Метаанализы эпидемиологических исследований демонстрируют, что увеличение МГП, независимо от других факторов



риска, достоверно повышает риск РМЖ [7, 23, 30, 36]. Высокая МГП затрудняет диагностику особенно ранних стадий РМЖ, поэтому с 2013 г. в шкале BIRADS цифровые обозначения в процентах были заменены на буквенные (типы А, В, С, Д) [34]. В США законодательным путем введено требование обязательного указания МГП в каждом заключении по рентгеновскому маммографическому исследованию. Однако в России МГП, к сожалению, пока мало используется как в оценке индивидуального риска РМЖ, так и для мониторинга пациенток из группы риска [24].

У женщин молодого возраста методом выбора высокотехнологичного скрининга следует считать ультразвуковое исследование молочных желез [19, 28], поскольку данный метод позволяет обнаруживать образования размерами менее 0,5 см, проводить дифференциальную диагностику различных очаговых образований. Ультразвуковое исследование дает возможность не только обнаружить образование в молочной железе, но и определить его ориентацию по отношению к поверхности кожи, а также оценить эхогенность, что значимо для дифференциальной диагностики доброкачественной и злокачественной патологии [2, 15, 16]. Некоторые авторы рекомендуют УЗИ в качестве дополнительного метода скрининга у женщин с высокой плотностью молочной железы, старше 40 лет, особенно при небольших размерах и высокой плотности железы [20, 38]. Однако рандомизированное исследование American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) показало, что сочетание ММГ и УЗИ, увеличивая чувствительность диагностики, повышает долю ложноположительных результатов, приводя к излишним биопсиям. Методом, способствующим уменьшению числа неоправданных биопсий, является компрессионная эластография [2, 20], позволяющая проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных изменений и визуализировать образования, не видимые в В-режиме. Метод возможен в качестве скринингового



при высокой плотности молочных желез, исследовании молочной железы в период беременности и лактации, для оценки состояния молочной железы при наличии имплантатов, как метод диагностики в межскрининговый интервал. Согласно рекомендациям Американского общества врачей-радиологов (American College of Radiology – ACR) и Американского общества по клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) у пациенток высокой группы риска стандартом обследования считается комбинация ММГ и УЗИ, особенно при высокой плотности молочных желез [2, 16, 19].

В нашей стране данные методы, к сожалению, разобщены по курации: ММГ проводится в поликлиниках по месту жительства, а УЗИ находится в ведении врачей женских консультаций, из-за чего собрать информацию воедино для реальной оценки клинической ситуации затруднительно. В стандарт обучения и повышения квалификации акушера-гинеколога не включены вопросы рентгенологической диагностики заболеваний молочных желез, что приводит к несоблюдению диагностических стандартов и поздней диагностике. Профилактические осмотры на базе частных медицинских учреждений, не оснащенных соответствующей аппаратурой, нередко приводят к подмене скрининговых методик другими методами. Примером может служить биоимпедансное исследование или радиотермометрия молочных желез вместо рентгеновской цифровой маммографии.

Изолированное обследование молочных желез не дает полноценной информации о прогностических рисках. Молочная железа формируется и функционирует как компонент репродуктивной системы женщины, находится под гормональным контролем, зависит от репродуктивного поведения женщины, наличия сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний [7, 24, 26]. К настоящему времени идентифицировано более 80 факторов риска рака МЖ, большинство из которых коррелируют с гинекологической патологией [7, 24, 28,



43]. Осознание этого факта послужило основанием для передачи молочных желез в зону ответственности акушеров-гинекологов. Однако наиболее ценный диагностический метод при этом остался под контролем врачей общей практики, терапевтов и рентгенологов. Отсутствие единой законодательной базы, регламентирующей проведение скрининга, несогласованность временных интервалов и перечня диагностических мероприятий, разделение зон ответственности по различным нозологическим формам приводят к несогласованности действий специалистов, а отсутствие единой информационной базы с возможностью фиксации и архивирования результатов обследования и несоблюдение логики обмена данными между ЛПУ нарушают принципы динамического диспансерного наблюдения и приводят к диагностическим ошибкам [24, 37]. Обширная территория страны, различная экономическая и демографическая ситуация в регионах обуславливают выраженный диссонанс диагностических возможностей в различных регионах России, различия в доступности диагностических методик у пациенток крупных городов и сельской местности. Многие регионы до настоящего времени используют маммографические аппараты с фиксацией результатов исследования на рентгеновской пленке. Утрата выданного заключения нередко оказывается невозможной, не позволяя осуществить динамическое наблюдение. Зарубежными авторами подчеркивается такой стрессовый фактор, как необходимость длительного ожидания результатов маммографии. Европейские стандарты устанавливают срок в 10 дней для получения результатов маммографии и в 5 дней для дообследования [28]. В России ни один нормативный документ не предусматривает обязательной обратной связи между женской консультацией и маммографическим кабинетом и не оговаривает сроков выдачи заключения.



После исключения злокачественных новообразований женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желез находятся под диспансерным наблюдением врача – акушера-гинеколога, однако тактика ведения, методы, кратность и сроки диспансерного наблюдения Приказом № 572н не определены.

Стандарты верификации диагноза при подозрении на злокачественный процесс включают обязательное гистологическое исследование, при обнаружении узлового образования в молочной железе клинические рекомендации также регламентируют выполнение биопсии. Сроки выполнения биопсии, место ее выполнения, объем и метод забора биопсийного материала в нашей стране до настоящего времени остаются дискуссионными [24]. Манипуляция относится к функциональным обязанностям рентгенологаммаммолога, а определение дальнейшей тактики вменено в обязанность маммологуонкологу. В структуре женских консультаций таких специалистов в штатном расписании нет, а обращаться в онкологический диспансер женщины зачастую просто боятся, предпочитая длительное наблюдение.

В основу цервикального скрининга в большинстве стран положено цитологическое исследование [12, 40, 44]. Впервые цитологический скрининг РШМ стал проводиться в канадской провинции Британская Колумбия в 1949 г.; в 50-х гг. – в США и Китае, с начала

60-х гг. – в Японии, Финляндии, Швеции и

Исландии, с начала 70-х гг. – в Германии, Бразилии и других странах. Широкомасштабный цитологический скрининг в СССР позволил снизить заболеваемость за 25 лет (с 1965 по 1989 г.) на 53,1 %; в Исландии и Финляндии за 20 лет уменьшить смертность от РШМ на 80 и 50 % соответственно, в Британской Колумбии – на 75 %, в Китае частота РШМ с 1958 по 1977 г. уменьшилась более чем в 10 раз и в 90-х гг. составила всего 3,3 на 100 000 женщин [1, 14, 18].



В нашей стране наиболее широко используют традиционную цитологию с окраской по методу Романовского или Лейшмана [11, 27, 31]. Ряд исследователей отмечают субъективизм традиционной цитологического исследования, являющийся принципиальным недостатком метода, низкую чувствительность в отношении предраковых заболеваний [21, 32]. Мерой преодоления принято считать широкое внедрение в практику жидкостной цитологии [12, 18], преимуществами которой являются стандартизация полученного материала, повышение адекватности полученных препаратов, минимизация человеческого фактора, возможность получения повторных препаратов для выполнения тестов на ВПЧ из имеющегося образца [27, 32]. Однако следует отметить, что согласно мнению экспертов American College of Obstetrician and Gynecology (ACOG, 2016) и American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP, 2012) чувствительность и специфичность традиционной и жидкостной цитологии приблизительно одинаковы. Большинство исследователей отмечают, что точность диагностики определяется в первую очередь квалификацией специалистов, производящих забор и интерпретацию материала [12, 18, 27, 45]. В определении CIN2+ оба метода рекомендованы к использованию в рамках цервикального скрининга [32].

Наиболее уязвимым моментом цитологического скрининга является отсутствие прогностических возможностей – полученный материал дает информацию о состоянии цервикального эпителия только на момент исследования, а в промежутках между обследованиями могут развиваться активные формы рака [6, 10, 46]. Перспективное направление – скрининг-тестирование на вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). У 10–30 % женщин, имеющих нормальную цитологическую картину цервикального эпителия и являющихся носительницами ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, наблюдается прогрессирование CIN1 до CIN3 и карциномы in situ, а у 1,5 % развивается



инвазивный РШМ [10]. В США с 2000 г. ВПЧ-тестирование в качестве ко-теста было рекомендовано для пациенток с ASCUS, с 2012 г. после исследования ATHENA введено ВПЧ-тестирование всех женщин с 30 лет вместе с ПАП-тестом; с 2014 г. ВПЧ-тест (cobas HPV test) одобрен FDA для первичного скрининга как самостоятельный метод с 25 лет [29, 47]. В 2014 г. ряд стран: Нидерланды, Мексика, Руанда, Турция, Италия, Британская Колумбия и Онтарио в Канаде, Аргентина – ввели ВПЧ-тестирование в качестве первичного скрининга; в Великобритании типирование на ВПЧ ВКР применяется в качестве ко-теста; продолжаются исследования по внедрению ВПЧ-тестирования в Австралии, Новой Зеландии, Финляндии, Норвегии, Швеции [17, 21, 27]. Положительные результаты внедрения ВПЧ-теста получены в Индии, Малазии и Турции [42, 44, 47]. В сравнении с женщинами, имеющими отрицательные результаты цитологического скрининга, женщины с отрицательными результатами ВПЧ-тестирования имеют более низкий риск развития CIN3+ и рака в последующие 5–15 лет [5, 48]. ВПЧ-тестирование имеет более высокую чувствительность, но меньшую специфичность по сравнению с цитологическими исследованиями [21, 45].

В России исследование на ВПЧ ВКР включено в клинические рекомендации по ведению пациенток с заболеваниями шейки матки, но не входит ни в один из приказов, касающихся скрининга. Повышению информативности цервикального скрининга способствует выполнение кольпоскопии [10, 27, 32]. Согласно рекомендациям FIGO (2009) кольпоскопия рекомендована женщинам 25–49 лет каждые 3–5 лет при нормальной кольпоскопической картине; после 50 лет не показана; до 25 лет рекомендована в случае раннего коитархе, большого количества половых партнеров, патологических результатов скрининга или CIN в анамнезе, при ВИЧ-инфицировании. Использование кольпоскопии как самостоятельного скринингового метода не рекомендовано в силу трудной воспроизводимости



результатов, умеренной чувствительности и субъективизма [18, 27, 31]. Однако многие исследователи отмечают, что информативность цитологических мазков, полученных под контролем кольпоскопии, увеличивается [10, 11, 13], а число диагностических ошибок при заборе материала с шейки матки без кольпоскопического контроля может достигать 25 % [10, 49]. По рекомендации ВОЗ

(2014) и ASCO (2017) кольпоскопия проводится всем ВПЧ-позитивным пациенткам. В России согласно Приказу № 572н от 2012 г. кольпоскопия проводится при обследовании женщин с гинекологическими заболеваниями, необходимость и кратность выполнения кольпоскопии у здоровых женщин при осмотре не регламентирована. В приказах № 839н, 302н и 1011н кольпоскопия не оговаривается.

Зарубежные и отечественные авторы отмечают, что совместное ВПЧ- и цитологическое тестирование позволило снизить заболеваемость раком шейки матки в Великобритании за последние 10 лет; приводит к более частому обнаружению CIN3, сокращению диагностирования CIN3+ и рака в ходе последующих этапов скрининга [12, 18, 21, 42, 47], повышает эффективность скрининга за счет снижения частоты запущенных форм рака [1, 6, 27].

Интервал скрининга на выявление рака шейки матки в настоящее время является дискуссионным. Мировой опыт скрининговых программ демонстрирует отказ от ежегодного обследования, так как оно ведет к незначительному увеличению случаев предотвращения рака и увеличению числа необоснованных вмешательств [18, 21, 32]. Для женщин в возрасте от 21 до 29 лет рекомендуется цитологический скрининг каждые 3 года. Женщины в возрасте от 30 до 65 лет должны проходить скрининг посредством совместного проведения цитологических исследований и ВПЧ-тестирования каждые 5 лет (предпочтительно) и посредством только



цитологических исследований каждые 3 года (допустимо), что обеспечивает надлежащий баланс положительных и негативных сторон скрининга.

Российские клинические рекомендации 2017 г. предлагают придерживаться таких принципов скрининга: начало скрининга с 21 года или не позднее чем через 3 года от начала половой жизни; далее в возрастной группе 21–29 лет рекомендуют проводить цитологическое исследование минимум через каждые 3 года; у женщин 30–69 лет цитологическое исследование дополняют ВПЧ-тестом, при этом обследование повторяют минимум через каждые 5 лет; скрининг прекращают при отсутствии CIN2 и более тяжелых поражений в течение 20 лет [50]. Данная стратегия не соответствует положениям Приказа № 572н, в соответствии с которым мазок на онкоцитологию следует брать ежегодно начиная с 18 лет, а ВПЧ-тестирование не предусмотрено в качестве скринингового метода и не включено в программу ОМС. Поэтому в настоящее время врач может лишь порекомендовать пациентке пройти комбинированное обследование, объяснив, что это отвечает современным рекомендациям.

Верификация диагноза CIN и рака шейки матки на основании кольпоскопической картины и цитологического заключения не обоснована [10, 27, 50]. Заключительным этапом диагностики служит гистологическое исследование пораженной ткани. Выбор метода и объема биопсии осуществляют исходя из тяжести поражения, типа зоны трансформации и возраста пациентки [27, 32, 50]. Часты случаи недооценки степени эпителиальных повреждений по материалу ограниченных биопсий, нередки случаи расхождения результатов цитологических и гистологических исследований, несовпадения морфологических диагнозов, а артефакты, возникающие при неправильном использовании низковольтных приборов, делают невозможной адекватную оценку патологического процесса [10].



Согласно Клиническим рекомендациям (2017) проводят эксцизию или точечную биопсию с последующим выскабливанием слизистой оболочки цервикального канала, чтобы исключить наличие пораженной ткани на участке выше наружного зева [50]. В Порядках оказания медицинской помощи по онкологии и национальном руководстве по гинекологии выскабливание после эксцизии или конизации признано целесообразным. Однако Приказ Минздрава России № 572н не предполагает кюретажа после биопсии. Подобные разногласия могут привести к штрафам со стороны страховых компаний за выполнение «лишнего» вмешательства и затрудняют верификацию диагноза.

При CIN3/CIS стандартными вмешательствами являются петлевая эксцизия зоны трансформации (Large Loop Electrosurgical Excision of the Transformation Zone – LLETZ), Loop Electrosurgical Excision Procedure –

LEEP) или конизация, различающиеся глубиной эксцизии, однако окончательные критерии выбора между ними, равно как и порядок выбора метода биопсии, при CIN2 не определены [10, 27].

Дискуссионными остаются вопросы по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. По мнению большинства исследователей, CIN являются этапами цервикального канцерогенеза, и на каждом этапе возможна персистенция, прогрессия и регрессия [12, 16, 25]. При CIN1 вероятность регрессии высока (60–70 %), а регрессирующие крайне редко CIN2–3/CIS уже являются облигатным предраком. При персистенции ВПЧ более двух лет (особенно в случае ВПЧ 16-го и/или 18-го типов) возникает высокий риск развития CIN3 или CIN3+ в последующие годы [32], поэтому адекватное своевременное лечение CIN является вторичной профилактикой РШМ [10, 27, 50].



Ошибки в дифференциальной диагностике эпителиальных поражений шейки матки (LSIL и HSIL) обусловлены отсутствием единого объема обследования: от минимизации – только вирусологическое исследование [3, 40, 46] – до включения в скрининг маркеров пролиферации и апоптоза, ОКТ, иммуногистохимического и иммуноцитохимического исследования (ИЦХ), флюоресцентной диагностики [18, 21, 50, 51].

Частоту прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии в карциному трудно прогнозировать, так как по разным данным она колеблется от 17 до 70 %, а время, необходимое для развития опухолевого процесса, различно [27, 32]. При CIN1 абсолютный риск прогрессии в течение 2–4 лет достигает 15–25 % [11, 27]. На протяжении последних лет активно изучается влияние изменений вагинальной микробиоты, системного и локального иммунного статуса на активность вируса папилломы человека [5, 10, 25, 27, 52]; проведены исследования, посвященные анализу выявления биомаркеров E7, p16ink4D и Ki67 при CIN и раке шейки матки [18, 21, 53]. Однако, несмотря на высокий интерес к проблеме, факторы, определяющие переход бессимптомного вирусоносительства в истинную неоплазию, окончательно не определены [10, 31, 32]. Законодательно порядок формирования групп риска прогрессии CIN и алгоритм выбора тактики ведения окончательно не разработаны. CIN2 может быть проявлением как LSIL, так и HSIL, поэтому для внесения ясности рекомендовано иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с оценкой экспрессии онкобелка p16 [10, 27, 31]. Однако согласно Приказу № 572н ИГХ не входит в перечень рекомендованных обследований. И вопрос о выборе лечебной тактики CIN2 остается нерешенным. Эффективность и целесообразность применения иммуномодуляторов с предполагаемым противовирусным действием у больных с CIN1 и в комбинированном лечении CIN2–3/CIS до настоящего времени также остается



предметом дискуссий. Ряд исследователей полагают достаточной деструкцию патологического очага [54], отмечая отсутствие противовирусных препаратов; другие мотивируют необходимость стимуляции противовирусного иммунитета высокой частотой рецидивов после хирургического лечения [10, 27, 31]. Согласно данным Л.И. Короленковой (2016) нередко в анамнезе больных инвазивным раком обнаруживаются факты неадекватного лечения и наблюдения CIN, а также очевидные ошибки в определении степени неоплазии [10].

Многие исследователи отмечают высокую частоту сочетания гинекологических заболеваний с патологическими состояниями молочных желез [7, 23, 24, 27]. Единые механизмы патогенеза отмечены при гиперпластических и диспластических процессах, сходные факторы риска описаны для энд метрия и молочных желез, рака яичников и молочной железы, опухолей шейки матки и вульвы [4, 5, 7, 24, 30, 40, 43, 51, 53]. Одним из возможных вариантов решения существующей проблемы может стать выполнение комплексного диагностического обследования с одновременной оценкой состояния всех органов репродуктивной системы, включая молочные железы. В основу такого комплекса может быть положен диагностический алгоритм, применяемый в медицинских учреждениях «Белая роза».

В 2017 г. центрами было обследовано более 150 тыс. женщин, проведено более 70 тыс. маммографических исследований. За год диагностировано 1415 случаев злокачественных новообразований, направлены на специальное лечение 773 пациентки с раком молочной железы, 467 чел. с раком шейки матки и 174 женщины с раком эндометрия. За первый квартал 2018 г. комплексное диагностическое обследование проведено 41 241 женщине, в т.ч. маммографическое исследование выполнено у 69,5 %. ЗНО органов репродуктивной системы диагностированы у 196 женщин (0,4 % обследованных). Процент выявления может показаться недостаточно



высоким, однако в пересчете на 100 тыс. полученные результаты соответствуют уровню заболеваемости 475,3 на 100 тыс. «Грубый» показатель заболеваемости женского населения России в 2016 г. составил 413,9. Таким образом, полученные результаты даже превышают показатели среднероссийской статистики [1, 9].

Наиболее часто диагностировались злокачественные опухоли молочной железы – 149 случаев, значительно реже выявлены ЗНО шейки матки (12), эндометрия (11) и яичника (10). Это соответствует структуре онкологической заболеваемости: в 2016 г. рак молочной железы в структуре ЗНО у женщин составил 21,0 %, рак тела матки – 7,7 %, рак шейки матки – 5,3 %, рак яичников – 4,3 %.

По отдельным нозологическим формам заболеваемость в пересчете на 100 тыс. соответствовала среднероссийским показателям: по раку шейки матки – 29,1 против 25,28; по раку яичников превышала аналогичные параметры – соответственно 36,3 против 17,81; по раку молочной железы и раку эндометрия оказалась ниже статистических данных в РФ – соответственно 361,0 против 439,0 и 26,7 против 31,89. Данные различия по раку яичников можно объяснить 100 % проведением УЗИ органов малого таза у обратившихся женщин. Более низкие показатели выявляемости ЗНО эндометрия, на наш взгляд, объясняются тем, что рак тела матки наиболее часто диагностируется при лечебно-диагностическом выскабливании у пациенток, обратившихся по поводу маточного кровотечения, а верифицированные центрами случаи ЗНО эндометрия являются диагностическими находками при УЗ-обследовании пациенток с гиперпластическим процессом эндометрия, в результате чего опухоль диагностируется на доклинической стадии. Аналогичная ситуация отмечена в отношении рака шейки матки: из 21 женщины с цервикальным раком у 9 чел. диагностирована *carcinoma in situ*.

**Литература:**

1. Цизи АРА, Исрофилович М.Ю., Азимовна А.А. и Цизи, RRT (2023). ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ПАТОЛОГИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕНЩИНЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЛУЧШИЙ СТУДЕНТ СНГ , 1 (1).
2. Азимова А. и Ахаткулов Т. (2022). ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БЕССИМПТОМАТИЧЕСКОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ. Решение социальных проблем в управлении и экономике , 1 (1), 54-56.
3. Азимова, А. А., & Маликов, Д. И. (2023). ВЫЯВЛЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ДОБАВЛЕНИЕМ ЕЖЕГОДНОГО СКРИНИНГА УЗИ ИЛИ ОДНОКРАТНОГО СКРИНИНГОВОГО МРТ К МАММОГРАФИИ У ЖЕНЩИН С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. THE BEST STUDENT OF THE CIS, 1(1).
4. Маликов, Д. И., Азимова, А. А., & Рахманов, М. И. (2023). ОСНОВЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ОЦЕНКИ И СТАДИРОВАНИЯ ЛИМФЕДЕМЫ, СВЯЗАННОЙ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. THE BEST STUDENT OF THE CIS, 1(1)