

О.В. Мизгай, А.Н. Волченко

ЗНАЧЕНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Рак шейки матки (РШМ) является наиболее значимой онкологической патологией у женщин. В 2008 году подсчитано, что ежегодно регистрируется 529 000 случаев заболеваний РШМ и 274 000 смертей от этой патологии по всему миру с тенденцией к росту. Стандартизованный показатель заболеваемости составил $15,2^{0}/_{0000}$ и $7,8^{0}/_{0000}$ для менее развитых и более развитых стран соответственно. Смертность находится на уровне $9,8^{0}/_{0000}$ и $3,2^{0}/_{0000}$ в менее развитых и более развитых странах соответственно [1].

Несмотря на остающиеся высокими, уровни заболеваемости и смертности от РШМ значительно снизились за последние десятилетия. Это особенно заметно в западных странах, где проводится массовый скрининг на носительство вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), с помощью которого диагностируются ранние формы, рака и предрака шейки матки (ШМ), что приводит к снижению не только смертности, но и заболеваемости раком этого органа. [2].

При РШМ 5-летняя выживаемость довольно высока. Лучшие ее показатели зарегистрированы в США и Европе (70 и 56% соответственно). В развивающихся странах этот показатель равен 48% [2].

Остающаяся достаточно высокой заболеваемость РШМ наносит не только экономический ущерб, особенно в развивающихся странах, но и имеет большую социальную значимость. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости РШМ в группе женщин молодого и среднего возраста, имеющих высокий репродуктивный потенциал и наибольшую социальную активность. Более 80% всех дисплазий ШМ диагностируется у женщин молодого и среднего возраста [3, 4]. В Республике Беларусь пик выявления цервикальных интраэпителиальных дисплазий III (ЦИН) степени отмечается в возрасте 30-34 года [5]. Подобная ситуация свидетельствует о необходимости усовершенствования методов ранней диагностики и лечения больных этой категории как резерва предотвращения развития инвазивного РШМ [4].

РШМ возникает через серию из четырех этапов: инфицирование ВПЧ ВКР – вирусная персистенция – прогрессирование клона ВПЧ-инфицированных с постоянной персистенцией вируса клеток в ЦИН и предрак – инвазивный рак [6]. РШМ, как правило, возникает в зоне трансформации многослойного плоского неороговевающего эпителия. Значимость именно этой зоны в развитии РШМ иллюстрируются приблизительно одинаковой распространенностью ВПЧ, как и на ШМ, так и во влагалище, однако рак вульвы встречается значительно реже РШМ [7].

Основные этапы развития РШМ могут быть поняты лучше по отношению к возрасту первого сексуального опыта и первичного инфицирования ВПЧ. Возраст инфицирования ВПЧ ВКР такой же, как и возраст инфицирования другими возбудителями инфекций, передающихся половым путем. Средний возраст инфицирования зависит от культурных особенностей и предопределяет возраст развития следующих стадий. В большом проценте случаев в течение двух лет ВПЧ элиминируется из организма женщины. В 10% случаев персистирующая в течение двух лет ВПЧ-инфекция более вероятно приведет к предраковым изменениям. Обнаружение предраковых изменений откладывается во времени из-за их небольшого размера, и, как правило, низкой чувствительности цитологического скрининга. Предраковые изменения обычно обнаруживаются в возрасте 25-30 лет (спустя около 10 лет от начала половой жизни) в регионах с цитологическим скринингом [8].

Дисплазия эпителия ШМ является предраковым состоянием, а пациентки, у которых она выявляется, относятся к группе высокого риска развития РШМ. ВПЧ ВКР не является «hit-and-run» канцерогеном и его транскрипционная активность необходима для поддержания ракового фенотипа. В клеточных линиях цервикального рака блокирование транскрипционной активности антисмысловой РНК ведет к апоптозу. Этот факт указывает на необходимость персистенции ВПЧ ВКР для развития диспластических изменений. Поэтому при элиминации вируса риск развития РШМ значительно снижается [9].

Процесс злокачественной трансформации эпителия происходит в течение довольно длительного времени. В обзоре Новика В.И. показано, что средний возраст пациенток с ЦИН на 15,6 лет меньше, чем средний возраст больных с инвазивным РШМ. А средний возраст женщин с преинвазивным на 6 лет меньше возраста пациенток с РШМ на I стадии [10]. Эти данные иллюстрируют наличие достаточного времени для проведения соответствующих профилактических мероприятий, препятствующих развитию РШМ.

Выживаемость больных РШМ связана со стадией заболевания, способами лечения, периодом времени после окончания лечения и другими факторами. Степень распространения опухолевого процесса имеет основное значение в определении прогноза. Пятилетние результаты лечения больных дисплазией ШМ составляют 100%, преинвазивным раком – 99,1%, микроинвазивным раком – 96,8%, РШМ I стадии – 78,1%, РШМ II стадии – 57%, РШМ III стадии – 31%, и РШМ IV стадии – 7,8% [10]. Эти данные убедительно показывают высокую значимость ранней диагностики и своевременного лечения больных с дисплазией ШМ и преинвазивным раком.

Профилактика РШМ после получения неудовлетворительных результатов цитологического исследования заключается в полном разрушении или эксцизии всей зоны трансформации, а не только измененных участков, эффективным в 80–95% случаев [11, 12]. Молекулярно-генетический мониторинг результатов лечения позволяет объективно определить группу риска по прогрессии заболевания и возникновению рецидива ЦИН и РШМ среди женщин, которым

проведено радикальное хирургическое лечение, и своевременно начать терапию, направленную на элиминацию ВПЧ [13].

Доказанная вирусная этиология стимулирует попытки использовать определение ДНК ВПЧ ВКР в программах скрининга РШМ, а накопленные эпидемиологические данные по соответствию распространенности ВПЧ ВКР и уровню заболеваемости РШМ доказали очевидность целесообразности выявления ДНК ВПЧ ВКР (теста на ВПЧ) в программах и раннего выявления цервикальных интраэпителиальных неоплазий и скрининга РШМ [14]. Диагностические характеристики молекулярно-генетического определения ДНК ВПЧ ВКР превышают таковые у цитологического исследования (чувствительность 65-95%, специфичность 45-85%) [11, 15]. Полноценное обследование женщин с различными формами папилломавирусной инфекции (ПВИ) позволяет формировать группы с повышенным риском развития предраковой патологии и РШМ [16].

Ведущим методом первичного скрининга РШМ по-прежнему остается цитологическое исследование, эффективность которого зависит от ряда факторов [17]. Даже при использовании окраски мазков по Папаниколау чувствительность колеблется от 30 до 87%, а специфичность от 86 до 100% в различных исследованиях [18]. Недостаточная чувствительность метода приводит к 30-35% потерь в выявлении ЦИН у женщин молодого возраста [19].

Проведенные Семеновым Д.М. и соавт. (2008) исследования экономических аспектов ПВИ в Республике Беларусь показали достаточно высокие затраты на диагностику и лечение различных клинических вариантов течения ПВИ у женщин репродуктивного возраста. Так, годовой народно-хозяйственный ущерб одного случая латентной ПВИ составляет 570,7 у.е., при наличии клинической формы течения (генитальные кондиломы) народнохозяйственный ущерб составляет 860,4 у.е. Наиболее значимые экономические потери возникают при прогрессировании ВПЧ-инфекции и развитии ЦИН [20].

Таким образом, разработка и внедрение современных скрининговых программ, направленных на раннее выявление ЦИН является актуальной задачей профилактической медицины.

Список литературных источников.

1. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008 / J. Ferlay [et al.] // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol. 127, iss. 12. – P. 2893–2917.

2. Эпидемиология злокачественных новообразований. Рак шейки матки (С 53) // Онкология.ру [Электронный ресурс]. – 2007. – Режим доступа : <http://www.oncology.ru/specialist/epidemiology/malignant/C53/>. – Дата доступа : 28.02.2014.

3. Беляковский, В.Н. Динамика заболеваемости злокачественными опухолями в Гомельской области в период с 1988 по 1998 год / В.Н. Беляковский, И.В. Михайлов // Фундаментальные и клинические аспекты медицины : сб. науч. ст. – Мозырь, 2000. – С. 22–25.

4. Беляковский, В.Н. Дисплазия и рак шейки матки / В.Н. Беляковский. – Гомель : ГГМУ, 2003. – 148 с.
5. Вергейчик, Г.И. Молекулярно-генетические характеристики онкогенных вирусов папилломы человека циркулирующих в Республике Беларусь / Г.И. Вергейчик, В.Ф. Еремин // Мед. новости. – 2011. – № 8. – С. 76–79.
6. Human papillomavirus and cervical cancer / M. Schiffman [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370, № 9590. – P. 890–907.
7. Parkin, D.M. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers / D.M. Parkin, F. Bray // Vaccine. – 2006. – Vol. 24, suppl. 3. – P. 11–25.
8. Schiffman, M. The promise of global cervical-cancer prevention / M. Schiffman, P.E. Castle // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, № 20. – P. 2101–2104.
9. Schiffman, M.H. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia / M.H. Schiffman, P. Castle // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95, № 4. – P. 315–326.
10. Новик, В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В.И. Новик // Практ. онкология. – 2002. – Т. 3. – № 3. – С. 156–165.
11. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence / M. Arbyn [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol. 99, № 3, suppl. 1. – P. 7–11.
12. Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow up / S.P. Dobbs [et al.] // BJOG. – 2000. – Vol. 107, № 10. – P. 1298–1301.
13. Вергейчик, Г.И. Мониторинг результатов лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий и раннего рака шейки матки с использованием молекулярно-генетических методов исследования / Г.И. Вергейчик // Мед. новости. – 2011. – № 9. – С. 83–86.
14. Human papillomaviruses / IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans // International Agency for Research on Cancer – Lyons, France, 1995. – Vol. 64. – 409 p.
15. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries / S. Goldie [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, № 20. – P. 2158–2168.
16. Кулаков, В.И. Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы (клинические лекции) / В.И. Кулаков, С.И. Роговская, Т.Р. Бебнева ; под ред. В.Н. Прилепской. – М. : МЕДпресс, 1999. – 432 с.
17. Хмельницкий, О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О.К. Хмельницкий. – СПб. : SOTIS, 2000. – 333 с.
18. Nanda, K. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review / K. Nanda // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132, № 10. – P. 810–829.

19. Prevalence of oncogenic human papillomavirus infection in an organized screening population in Finland / M. Leinonen [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 123, № 6. – P. 1344–1349.

20. Семенов, Д.М. Экономические аспекты папилломавирусной инфекции / Д.М. Семенов // *Мед. панорама.* – 2008. – № 11. – С. 3–5.

O.V. Migaj, A.N. Volchenko

**THE VALUE OF EARLY DIAGNOSIS OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA
IN CERVICAL CANCER PREVENTION**

Gomel state medical university

Summary

Literature review about trend of secondary cervical cancer prevention in world and in Republic of Belarus is presented in the paper. It is shown value of early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia by managing DNA human papillomavirus high cancer risk carriage examination.