

Проблемы диагностики патологий шейки матки

Чернов Д.Ю., Тихоновская О.А., Логвинов С.В., Петров И.А., Юрьев С.Ю.,
Жданкина А.А., Герасимов А.В., Зингалюк И.В., Михеенко Г.А.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена современному состоянию проблемы диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки. Рассмотрены вопросы трансформации классификаций и терминологии патологий шейки матки. Обсуждается роль цитологических (жидкостная и традиционная цитология), молекулярно-биологических (Hybrid Capture Digene Test), иммуногистохимических (p16INK4 α , Ki-67) и гистологических методов в диагностике поражений шейки матки. Особое внимание уделено диагностике папилломавирусной инфекции, приведены показатели эффективности скрининговых программ, основанных на первичном определении ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в сравнении с общепринятыми цитологическими методами. Рассмотрена тропность ВПЧ к различным отделам шейки матки, предрасполагающая к формированию глубоких мультифокальных поражений, а также влияние физического статуса ВПЧ на лечебную тактику и риски рецидивов.

Ключевые слова: плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ВПЧ, диагностика

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Чернов Д.Ю., Тихоновская О.А., Логвинов С.В., Петров И.А., Юрьев С.Ю., Жданкина А.А., Герасимов А.В., Зингалюк И.В., Михеенко Г.А. Проблемы диагностики патологий шейки матки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):201–209. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-201-209>.

Challenges in the diagnosis of cervical pathologies

Chernov D.Y., Tikhonovskaya O.A., Logvinov S.V., Petrov I.A., Yuriev S.Y., Zhdankina A.A.,
Gerasimov A.V., Zingalyuk I.V., Mikheenko G.A.

*Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

This review deals with the current state of affairs in the diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions. Transformation of classifications of cervical pathologies is considered. The role of cytological (liquid-based and conventional cytology), molecular biological (Digene Hybrid Capture test), immunohistochemical (p16INK4 α ,

Ki-67), and histologic methods in the diagnosis of cervical lesions is discussed. Particular attention is paid to the diagnosis of human papillomavirus infection. Performance indicators of screening programs based on primary determination of human papillomavirus (HPV) DNA in comparison with common cytological methods are presented. Tropism of HPV to various parts of the cervix, which predisposes to the formation of deep multifocal lesions, as well as the influence of the physical status of HPV on the treatment strategy and risks of relapse are considered.

Keywords: cervical squamous intraepithelial lesions, cervical intraepithelial neoplasia, HPV, diagnosis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Chernov D.Y., Tikhonovskaya O.A., Logvinov S.V., Petrov I.A., Yuriev S.Y., Zhdankina A.A., Gerasimov A.V., Zingalyuk I.V., Mikheenko G.A. Challenges in the diagnosis of cervical pathologies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):201–209. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-201-209>.

ВВЕДЕНИЕ

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки в современной медицинской практике являются одними из наиболее часто встречающихся патологий среди женщин репродуктивного возраста. Ведущим этиологическим фактором данных состояний является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) и его прямое цитопатическое воздействие на эпителий шейки матки. Главными проблемами диагностики и лечения патологий шейки матки являются высокая частота персистирующей латентной ВПЧ-инфекции с вовлечением железистого компонента эндоцервикса, что в свою очередь приводит к неполной элиминации вируса, неполноценной эксцизии измененных тканей, и, как следствие, высокой частоте рецидивов. В настоящее время продолжается поиск оптимальных подходов к диагностике и оценке прогноза течения данных патологий, в том числе путем совершенствования скрининговых программ.

ХРОНОЛОГИЯ ТЕРМИНОЛОГИИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Термин «дисплазия» применительно к патологии шейки матки был введен в 1953 г. и уже с 1956 г. было предложено его использование в одном из разделов гистологической классификации заболеваний шейки матки [1]. С позиций патоморфологии дисплазия характеризуется интенсивной пролиферацией атипических клеток базальных и парабазальных слоев (клеточный и ядерный полиморфизм, повышение митотической активности) с нарушением стратификации эпителия, но без вовлечения в процесс поверхностного слоя и стромы. В зависимости от объема эпителиального пласта, занимаемого атипичными клетками, были определены три степени

дисплазии: слабая, умеренная, тяжелая. Карцинома *in situ* рассматривалась обособленно и, согласно классификации FIGO, относилась к нулевой стадии злокачественного поражения шейки матки. Впоследствии было доказано отсутствие четких гистологических критериев различия карциномы *in situ* и тяжелой дисплазии, а также возможное сходство цитологических изменений [2].

В 1973 г. R.M. Richart предложил единую концепцию неопластических изменений шейки матки, на основе которой для описания этапов опухолевой прогрессии был предложен термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) [3]. Существенным отличием от предыдущего подхода к классификации являлось включение карциномы *in situ* в группу тяжелых дисплазий, основываясь на сходстве генетических аномалий клеток, прогноза и клинических исходов.

В 1974–1976 гг., благодаря определению Н. zur Hausen этиологической роли ВПЧ в развитии дисплазии и рака шейки матки [4], патогенезе вирусного поражения, регенераторном потенциале тканей и возможности самоэлиминации вируса, концепция CIN как облигатного предрака была поставлена под сомнение.

В 1988 г. Национальным институтом по изучению проблем рака (США) была разработана и представлена новая классификация для описания цервикальных мазков The Bethesda System, ознаменовав собой введение термина «плоскоклеточное интраэпителиальное повреждение» (squamous intraepithelial lesion – SIL) [5]. Согласно данному подходу, предусматривается бинарное разделение диспластических изменений шейки матки на «плоскоклеточные изменения низкой степени потенциала злокачественности» (low-grade squamous intraepithelial lesion –

L-SIL), соответствующие CIN I, и «плоскоклеточные изменения высокой степени потенциала злокачественности» (high-grade squamous intraepithelial lesion – H-SIL), соответствующие CIN II–III, в том числе карциноме *in situ* (CIS).

Для обозначения нормальной цитологической картины введена категория «отсутствие интраэпителиального поражения или признаков малигнизации» (negative for intraepithelial lesion or malignancy – NILM). Новая классификация этиологически и патогенетически обоснована, соотносится с механизмами запуска и течения патологического процесса в зависимости от ассоциации с ВПЧ высокого или низкого онкогенного риска. Данные категории было предложено использовать также для морфологического описания гистологического материала. Таким образом, стремление к использованию унифицированной терминологии для гистологических и цитологических заключений несомненно повышает доказательность диагностики.

В настоящее время рекомендуется использовать L-SIL в качестве диагностической категории для описания изменений, связанных с транзитной инфекцией ВПЧ, в то время как H-SIL применяется для определения истинного предракового поражения. Однако в зависимости от качественных и количественных критериев, некоторые неоднозначные морфологические находки могут подпадать под категорию «атипичных клеток плоского эпителия» (atypical squamous cells – ASCs). Данная категория включает в себя «атипичные клетки плоского эпителия неясного значения» (atypical squamous cells of undetermined significance – ASC-US) и «Атипичные клетки плоского эпителия, нельзя исключить H-SIL» (atypical squamous cells, HSIL cannot be excluded – ASC-H), выделенные на основании предполагаемой степени поражения (L-SIL или H-SIL соответственно) [6]. Для обозначения аномалий клеток эндоцервикального эпителия были введены термины «атипичные клетки железистого эпителия» (atypical glandular cells – AGC), «атипичные клетки железистого эпителия, возможно неоплазия (favor neoplastic – AGC), а также «аденокарцинома *in situ*» (AIS).

Согласно Международному классификатору болезней (МКБ) 11-го пересмотра в редакции от 2022 г., аббревиатура CIN полностью исключена из использования. CIN I заменена на «Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки низкой степени потенциала злокачественности». В описании L-SIL указывается, что это «состояние шейки матки, вызванное хронической инфекцией», таким образом, L-SIL в настоящее время не считается вариантом дисплазии шейки матки. CIN 2 и CIN 3 объединены

категорией «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки высокой степени потенциала злокачественности» и представляют класс *Carcinoma in situ of cervix uteri* (интраэпителиальная (на месте) карцинома шейки матки). Рубрики Cervical intraepithelial neoplasia grade II и Cervical intraepithelial neoplasia grade III были полностью исключены из новой редакции [7]. Аббревиатура SIL официально заменила аббревиатуру CIN в клинической практике.

Таким образом, за последние 70 лет было предложено несколько подходов к классификации поражений шейки матки. Несмотря на смещение акцента в сторону разработки клинически-ориентированной классификации The Bethesda System, попытки стандартизации терминологии, существующая неопределенность в использовании понятий CIN и SIL демонстрируют отсутствие единых подходов к диагностике и лечению патологий шейки матки.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Информационным центром ВПЧ Каталонского института онкологии совместно с Международным агентством по изучению рака опубликованы эпидемиологические данные по мировой распространенности ВПЧ-инфекции, вызванной ВПЧ 16-го и 18-го типов у женщин старше 15 лет в зависимости от результатов цитологического скрининга. Женщины с нормальной цитологической картиной в 3,9% случаев инфицированы ВПЧ, и у 25,8% женщин, имеющих L-SIL, выявлялся ВПЧ. Практически каждая вторая женщина с H-SIL была инфицирована ВПЧ (51,9%) [8].

По данным D. Egemen и соавт. (2020), 87% L-SIL, 95% H-SIL и 54% ASC-US ассоциированы с инфицированием ВПЧ других высокоонкогенных серотипов, в том числе указанных выше [9]. В Российской Федерации данные показатели инфицированности ВПЧ 16-го и 18-го типов составили 9,4% для категории NILM, 35,1% – для L-SIL и 56% – для H-SIL [10]. Нельзя не упомянуть от том, что данные высокоонкогенные штаммы являются одними из самых распространенных как на территории нашей страны, так и в мировой популяции.

Носители ВПЧ-инфекции наиболее часто выявляются в группе женщин 20–29 и 30–39 лет, затем в возрастной группе 40–49 лет [11]. Если обратить внимание на распространенность поражений шейки матки, можно заметить, что она меняется в зависимости от популяции и в среднем составляет 1,5–7,7%, для L-SIL и 0,4–1,5% для H-SIL [12–14]. Согласно статистике, в клинической практике около 1,7%

цитологических заключений приходится на категорию L-SIL, 0,3% – на H-SIL, 4,1% – на неопределенные результаты категории ASC, такие как ASC-US и ASC-H и 0,21% – на категорию AGC [9].

РОЛЬ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ

Преобладающая ВПЧ-ассоциированная этиология рака шейки матки доказана [4]. Наряду с общим пониманием патогенетических процессов, вызываемых персистенцией ВПЧ, необходимо иметь представление о физическом статусе ВПЧ и его тропности вируса к различным отделам шейки матки. Известно, что ВПЧ высокого онкогенного риска поражает полипотентные стволовые и пролиферирующие клетки в формирующейся зоне трансформации, а также в расположенном выше канале и эндоцервикальных криптах [15].

По данным J.Y. Chen и соавт. (2018), вовлечение железистого компонента в патологический процесс наблюдается у 82,57% ВПЧ-инфицированных женщин. Персистенция ВПЧ в криптах цервикального канала в 80,77% случаев сочетается с положительными краями зоны резекции и приводит к рецидиву после хирургического лечения. Рецидив при исходном отсутствии железистого поражения наблюдался только у 18,23% пациенток с положительным краем зоны резекции [16]. У 94% больных глубина поражения крипт не превышает 5 мм латерально от стенки цервикального канала, однако их расположение на расстоянии до 4 см от эктоцервикса является причиной неполноценной эксцизии в области эндоцервикального края [17].

Женщины с положительными краями резекции эндоцервикса подвержены высокому риску рецидива поражений. Кроме того, отрицательные края резекции после ножевой конизации не являются гарантом отсутствия отдаленных рецидивов [18].

По данным M. Arbyn и соавт. (2017), наличие ВПЧ высокого онкогенного риска после лечения повышает риск рецидива до 28,4%, тогда как отрицательный результат снижает степень риска до 0,8%. При сочетании положительного края резекции и положительного результата ВПЧ риск рецидива заболевания максимален и составляет 53%. При отрицательном крае резекции и персистенции ВПЧ риск рецидива составляет 13%, а при отрицательном статусе ВПЧ указанный риск является низким вне зависимости от состояния краев резекции и составляет 1% [19]. Таким образом, наличие ВПЧ высокого онкогенного риска, высокая вирусная нагрузка до и после проведенного лечения являются более точным предиктором неудач в лечении, чем статус краев резекции [19, 20].

ЦИТОЛОГИЯ, ГИСТОЛОГИЯ, ИММУНОГИСТОХИМИЯ

Цитологическое исследование соскобов эпителия шейки матки с интерпретацией результатов по терминологической системе Bethesda используется во всех программах цервикального скрининга. Чувствительность и специфичность цитологического метода для выявления L-SIL составляет 80,31 и 68,46% соответственно, в то время как для выявления H-SIL – 97,14 и 85,58% [21]. Тем не менее около 30% новых случаев рака шейки матки приходится на женщин, прошедших скрининг и получивших отрицательный результат из-за неправильной интерпретации или ошибок при взятии проб [22]. При сравнении методов жидкостной и традиционной цитологии многие авторы утверждают, что жидкостная цитология способствует повышению качества и адекватности цитологического материала, является более предпочтительной с позиций экономической эффективности, кроме того, к преимуществам относят возможность использования образца для последующего тестирования на ВПЧ [22–24].

Предполагаемая положительная вероятность диагноза (PPV) для указанных вариантов скрининга сопоставима. Прогноз вероятности отсутствия заболевания у женщин с отрицательным результатом выше при обследовании путем жидкостной цитологии [25]. Систематический обзор публикаций 1991–2007 гг., проведенный в рамках Европейских рекомендаций по обеспечению качества скрининга рака шейки матки, показал, что хотя жидкостная и обычная цитология имели одинаковую чувствительность и специфичность в выявлении дисплазий, начиная со стадии CIN II (H-SIL), специфичность в отношении ASC-US у жидкостной цитологии была ниже [26].

У большинства ВПЧ-позитивных женщин цитологическое исследование не выявляет какой-либо патологии. Установлено, что у женщин с положительной реакцией на ВПЧ и нормальной цитологией в течение 5 лет дисплазии (H-SIL) диагностировали в 6,4% случаев [27]. Именно поэтому цитологическое исследование имеет ограниченные возможности в диагностике предраковых и злокачественных поражений шейки матки. Пораженные железы, часто расположенные глубоко в цервикальном канале, представляют трудности в плане получения адекватного материала для цитологического исследования. Патологические изменения в полученном материале могут быть слабо выражены или отсутствовать, так как часто процесс расположен глубоко в криптах, при этом многослойный плоский сквамозный эпителий (МПСЭ) практически не изменен [28].

В связи с этим В.Г. Черенков и соавт. (2019) настаивают на необходимости забора материала для цитологического и молекулярно-биологического исследования не только с зоны трансформации, а также с крипт цервикального канала [29]. Кроме того, рекомендуется проведение биопсии с захватом эндоцервикального компонента перед планированием лечения, так как именно персистенция ВПЧ в криптах является причиной последующего прогрессирования поражений, а также рецидивов, особенно при H-SIL [30, 31].

Гистологический метод диагностики является золотым стандартом диагностики патологии шейки матки. При сопоставлении результатов цитологического исследования и окончательного гистологического диагноза ряд авторов отмечает значительные расхождения. У 20% пациентов с цитологическим диагнозом L-SIL не подтверждают наличие дисплазии, у 45,52% выявляют CIN I (L-SIL), у 20,89% – CIN II (H-SIL), у 04,47% – CIN III (H-SIL). Однако при H-SIL в 0,9% случаев не подтверждают наличие дисплазии, CIN I (L-SIL) выявляется у 15,09%, CIN II (H-SIL) – у 16,98%, CIN III (H-SIL) – у 50,94%. Рак шейки матки выявляется в 5,6% случаев H-SIL [32].

Сравнительный анализ гистологических заключений после первично-операционной (эксцизионной) биопсии у пациентов с ранее проведенной прицельной биопсией шейки матки показал более высокую положительную корреляцию в контексте CIN I (L-SIL) и CIN III (H-SIL) по сравнению с CIN II (H-SIL). У 1,8% пациенток с CIN III (H-SIL) по результатам прицельной биопсии гистологическое исследование материала, полученного эксцизионными методами, выявило рак шейки матки [33].

Использование маркеров клеточной пролиферации, таких как Ki-67 и p16/INK4a, при иммуногистохимическом исследовании может способствовать повышению точности и информативности рутинного гистологического исследования, снижению частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Репликация ДНК ВПЧ начинается с образования онкопротеинов, E6 и E7, способствующих функциональной инактивации генов белка ретинобластомы (retinoblastoma protein – pRb), оказывающего антипролиферативный эффект через экспрессию белка p16/INK4a [34].

Трансформирующее действие ВПЧ приводит к гиперэкспрессии данного белка, связанного с pRb, по принципу обратной отрицательной связи [35]. Ki-67 является ядерным негистоновым белком, активно экспрессирующимся во время клеточного деления (маркер клеточной пролиферации) [36]. Высокая экспрессия Ki-67 ассоциирована с выра-

женностью диспластических изменений шейки матки, но не связана с ВПЧ-инфекцией [37].

Известно, что повышение степени диспластических изменений эпителия шейки матки связано с ростом экспрессии данных маркеров [38]. Большинство L-SIL сочетается с повышенным уровнем Ki-67. Приблизительно в трети случаев L-SIL может быть обнаружена выраженная диффузная экспрессия p16INK4a в нижней части эпителиального пласта. Гиперэкспрессия p16INK4a может выступать в качестве надежного маркера ВПЧ-инфекции высокого и промежуточного онкогенного риска [39]. Однако стоит иметь в виду, что не все p16INK4a-ассоциированные повреждения цервикального эпителия связаны с ВПЧ, и угнетение функции генов апоптоза может быть вызвано мутациями клеточных генов, не связанных с папилломавирусами.

Р.Р. Pereira и соавт. (2022) доказали возможную иммунопозитивность нормальных тканей, участков трубной метаплазии (желез, выстланных клетками, напоминающими эпителий маточной трубы) и цервикального эндометриоза при определении экспрессии как p16, так и Ki-67 [40]. Таким образом, наибольшую диагностическую значимость имеет одновременное обнаружение (ко-экспрессия) как p16INK4a, так и Ki-67 в результате иммуногистохимического исследования в виде двойного окрашивания. Двойное определение p16/Ki-67 может выступать надежным инструментом стратификации риска среди ВПЧ-позитивных женщин, особенно при CIN II–III (H-SIL) [41]. Степень ко-экспрессии белков p16/Ki67 коррелирует с выраженностью цервикальных поражений и свидетельствует о прогрессировании процесса [42].

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

В настоящее время в Российской Федерации и мире проблема диагностики, лечения и профилактики плоскоклеточных и железистых поражений шейки матки остается высоко актуальной. Это связано со многими причинами, в том числе с необходимостью оптимизации скрининговых программ и лечебно-диагностических подходов [43].

Международная федерация акушеров-гинекологов рекомендует в качестве скрининга цитологическое исследование (до 60 лет) и тестирование на вирус папилломы человека (до 65 лет) каждые 5 лет. Общество гинекологов-онкологов и Американское общество кольпоскопии и цервикальной патологии с 2015 г. рекомендует первичный скрининг только на ВПЧ для женщин в возрасте 25 лет и старше. Всемирная организация здравоохранения (2014)

рекомендует в качестве скрининга тестирование на ВПЧ, цитологическое и визуальное обследование с использованием ацетотеста хотя бы один раз для каждой женщины в возрастной группе 30–49 лет [25]. ПЦР-диагностика ВПЧ все чаще заменяет цитологию в качестве основного скринингового теста в таких странах, как США, Австралия и Англия [44–46].

Общепринятым стандартом диагностики персистирующей папилломавирусной инфекции является обнаружение ДНК вируса в соскобе эпителиальных клеток шейки матки методом ПЦР (Hybrid Capture Diegene Test) с определением критической концентрации ДНК (вирусной нагрузки), с оценкой физического статуса, степени онкогенного риска (высокого или промежуточного) и типа инфицирования (одиночное или множественное).

Несмотря на описанные в литературе случаи ВПЧ-негативных поражений шейки матки, в том числе злокачественного характера, L. Rodríguez-Carunchio и соавт. (2015) в большинстве случаев связывают обнаружение таких форм с артефактами методик исследования и получением ложноотрицательных результатов, что подтверждалось обнаружением ДНК вируса при использовании более чувствительных методов ПЦР-диагностики [47].

Согласно метаанализу, проведенному T. Malagón и соавт. (2020), применение технологии Hybrid capture для диагностики ВПЧ-инфекции снижает риск последующего возникновения и темпы прогрессирования цервикальных дисплазий в большей степени, чем использование других ПЦР-методов у женщин с отсутствующей патологией по результатам цитологического исследования [27].

По данным обзора Cochrane Library, чувствительность Hybrid capture в контексте выявления предраковых поражений шейки матки выше, чем у методов цитологической диагностики. У 20 женщин из 1 000, прошедших скрининг, будут диагностированы предраковые изменения. Тест на ВПЧ позволит идентифицировать 18 человек из этой группы, в то время как цитологическое исследование позволит выявить 15 женщин. Отрицательный результат теста на ВПЧ является более обнадеживающим, чем отрицательные результаты цитологии, поскольку у цитологического теста больше шансов быть ложноотрицательным [48].

Существуют разногласия относительно выбора метода скрининга для возрастной группы 25–30 лет. Результаты многочисленных публикаций свидетельствуют о том, что в указанном возрасте характерна транзитная папилломавирусная инфекция. При этом самоэлиминация вируса достигает 90%, в то время как у женщин старше 30 лет чаще наблю-

дается персистенция ВПЧ в течение 2 лет и более, что является одним из факторов риска прогрессирования поражений [49–51]. Следовательно, скрининг на ВПЧ в возрасте до 30 лет чреват высокими ложноположительными результатами, что может привести к большому количеству необоснованных лечебных манипуляций. Несмотря на это, первичный скрининг на ВПЧ у женщин данной возрастной группы связан с более высокой частотой выявления CIN III (H-SIL) в сравнении с цитологическим скринингом и, по мнению O. Feldstein и соавт. (2023), должен рассматриваться в качестве основного диагностического подхода в этой возрастной группе [52].

Y.J. Tai и соавт. (2017) была проведена оценка связи риска прогрессирования заболевания и использованных лечебно-диагностических подходов у 53 тыс. женщин с диагнозом L-SIL [53]. Данные подходы представляли собой повторные цитологические исследования, кольпоскопию, биопсию шейки матки или кюретаж цервикального канала, криотерапию и эксцизионные методы лечения. Результаты показали, что криотерапия и эксцизионные процедуры существенно снижают риск прогрессирования поражений, предположительно за счет эффективной элиминации ВПЧ. C. Firnhaber и соавт. (2017) и G. St.-Martin и соавт. (2021) также утверждают о необходимости активной диагностической и лечебной тактики в случаях L-SIL [54, 55].

В то же время C. Vuick и соавт. (2020), а также S.J. Min и соавт. (2020) указывают на отсутствие необходимости углубленного скрининга и последующего лечения в группе молодых женщин при выявлении L-SIL по причине низкого риска формирования злокачественного поражения и высокой вероятности спонтанной элиминации ВПЧ у данной возрастной группы пациенток [56, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прямая патогенетическая связь плоскоклеточных интраэпителиальных и железистых поражений с развитием рака шейки матки диктует необходимость поиска новых диагностических подходов с целью своевременного выявления и лечения данных состояний, снижения риска их прогрессирования.

Длительная латентная персистенция ВПЧ, особенно в цервикальных криптах, приводит к повышению риска возникновения и рецидивов плоскоклеточных интраэпителиальных и железистых поражений. Таким образом, современные лечебно-диагностические подходы должны быть направлены на повышение эффективности диагностики патологий шейки матки путем оценки степени вовлечения шейки матки

и особенно цервикальных крипт в патологический процесс, а также лечения с определением оптимального объема эксцизии. Поставленная задача может решаться путем комплексной оценки результатов цитологических, молекулярно-биологических, гистологических и иммуногистохимических методов исследования, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики патологий шейки матки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Reagan J.W., Hamonic M.J. Dysplasia of the uterine cervix. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1956;63(6):1236–1244. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1956.tb32133.x.
2. Fu Y.S., Reagan J.W., Richart R.M. Definition of precursors. *Gyn. Oncol.* 1981;12(2 Pt 2):S220–231. DOI: 10.1016/0090-8258(81)90076-7.
3. Richart R.M. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol. Annu.* 1973;8:301–328.
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer.* 2002;2(5):342–350. DOI: 10.1038/nrc798.
5. Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M. et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287(16):2114–2119. DOI: 10.1001/jama.287.16.2114.
6. Alrajjal A., Pansare V., Choudhury M.S.R., Khan M.Y.A., Shidham V.B. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. *Cytojournal.* 2021;18:16. DOI: 10.25259/Cytojournal_24_2021.
7. Давыдов А.И., Лебедев В.А., Шахламова М.Н., Чилова Р.А., Соколова И.И., Пашков В.М. Изменения в классификациях ВОЗ в отношении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки. Как они повлияли на тактику лечения? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022;21(6):93–98. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-93-98.
8. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Collado J.J., Gómez D. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023.
9. Egemen D., Cheung L.C., Chen X., Demarco M., Perkins R.B., Kinney W. et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2020;24(2):132–143. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000529.
10. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Collado J.J., Gómez D. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 22 October 2021.
11. Faizuloev E.B., Kaira A.N., Uzbekov T.R., Volynskaya E.A., Svitich O.A., Zverev V.V. The prevalence of high- and low-risk human papillomaviruses in the Russian Federation. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2021;36:192–200. DOI: 10.17116/molgen20213904139.
12. Sanad A.S., Kamel H.H., Hasan M.M. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in patients attending Minia Maternity University Hospital. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014;289(6):1211–1217. DOI: 10.1007/s00404-013-3109-0.
13. Benard V.B., Castle P.E., Jenison S.A., Hunt W.C., Kim J.J., Cuzick J. et al. New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Population-Based Incidence Rates of Cervical Intraepithelial Neoplasia in the Human Papillomavirus Vaccine Era. *JAMA Oncol.* 2017;3(6):833–837. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3609.
14. Shahida S.M., Lipi L.B., Rifat J.A., Kutubi A., Haq K., Afroz R. et al. Prevalence of Cervical Intraepithelial Neoplasia in four Upazila of Dhaka Division. *Mymensingh Med. J.* 2019;28(3):655–661.
15. Медведева Ж.Н., Подгорная А.С., Захарко А.Ю., Мурашко О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: практическое пособие. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2021:40.
16. Chen J.Y., Wang Z.L., Wang Z.Y., Yang X.S. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(41):e12792. DOI: 10.1097/MD.00000000000012792.
17. Короленкова Л.И. Влияние морфологических особенностей цервикального канцерогенеза на эффективность диагностики и лечения CIN III и микроинвазивного рака шейки матки. *Opinion Leader.* 2018;S1:80–85.
18. Chen W., Dong Y., Liu L., Jia L., Meng L., Liu H. et al. Practical Model for Residual/Recurrent Cervical Intraepithelial Lesions in Patients with Negative Margins after Cold-Knife Conization. *J. Clin. Med.* 2022;11(19):5634. DOI: 10.3390/jcm11195634.
19. Arbyn M., Redman C.W.E., Verdoordt F., Kyrgiou M., Tzafetas M., Ghaem-Maghami S. et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1665–1679. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3.
20. Alder S., Megyessi D., Sundström K., Östensson E., Mints M., Belkić K. et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of the risk of recurrent disease—a 16-year follow-up study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;222(2):172.e1–172.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.042.
21. Kang M., Ha S.Y., Cho H.Y., Chung D.H., Kim N.R., An J. et al. Comparison of papanicolaou smear and human papillomavirus (HPV) test as cervical screening tools: can we rely on HPV test alone as a screening method? An 11-year retrospective experience at a single institution. *J. Pathol. Transl. Med.* 2020;54(1):112–118. DOI: 10.4132/jptm.2019.11.29.
22. Kyrgiou M., Arbyn M., Bergeron C., Bosch F.X., Dillner J., Jitnet M. et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br. J. Cancer.* 2020;123(4):510–517. DOI: 10.1038/s41416-020-0920-9.
23. Khakwani M., Parveen R., Azhar M. Comparison of PAP smear and liquid based cytology as a screening method for cervical carcinoma. *Pak. J. Med. Sci.* 2022;38(7):1827–1831. DOI: 10.12669/pjms.38.7.5742

24. Armstrong S.F., Guest J.F. Cost-effectiveness and cost-inefficiency of cervical cancer screening with liquid based cytology compared with conventional cytology in Germany. *Clin. Out. Res.* 2020;12:153–166. DOI:10.2147/CEOR.S234385.
25. Елгина С.И., Золоторевская О.С., Захаров И.С., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Разумова В.А. и др. Цитологический скрининг в диагностике рака шейки матки. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2019;(3):37–40.
26. Arbyn M., Bergeron C., Klinkhamer P., Martin-Hirsch P., Siebers A.G., Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2008;111(1):167–177. DOI: 10.1097/01.AOG.0000296488.85807.b3.
27. Malagón T., Volesky K.D., Bouten S., Laprise C., El-Zein M., Franco E.L. Cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia for women with normal cytology but positive for human papillomavirus: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 2020;147(10):2695–2707. DOI: 10.1002/ijc.33035.
28. Волоченко Н.Н., Борисова О.В. Ошибки цитологической диагностики заболеваний шейки матки. *Новости клинической цитологии России.* 2020;24(1):17–22. DOI: 10.24411/1562-4943-2020-10103.
29. Черенков В.Г., Петров А.Б., Иванченко О.Г., Александров А.С. От территориального скрининга к контролю лечения HSIL и снижению заболеваемости и смертности от рака шейки матки. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого.* 2019;1(113):94–97. DOI: 10.34680/2076-8052.2019.1(113).94-97.
30. Papoutsis D., Underwood M., Williams J., Parry-Smith W., Panikkar J. Expansile endocervical crypt involvement by CIN2-3 as a risk factor for high grade cytology recurrence after cold coagulation cervical treatment. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(9):941–948. DOI: 10.1055/a-1202-2157.
31. Шумейкина А.О., Красильников С.Э., Кедрова А.Г., Мансурова А.С., Чернышова А.Л., Качесов И.В. и др. Риски и лечение рецидивов интраэпителиальных повреждений шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2022;18(3):100–106. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-100-106.
32. Asotic A., Taric S., Asotic J. Correlation of cervical smear and pathohistological findings. *Med. Arch.* 2014;68(2):106–109. DOI: 10.5455/medarh.2014.68.106-109.
33. Mandić A., Stevanović N., Gutic B., Maričić S., Nikin Z., Šolajić N. Histopathological correlation of cervical biopsy and tissue after excision in patients with precancerous lesions of the cervix. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021;304(1):223–230. DOI: 10.1007/s00404-020-05911-w.
34. Derby A., Mekonnen D., Woldeamanuel Y., Van Ostade X., Abebe T. HPV E6/E7 mRNA test for the detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review. *Infect. Agent. Cancer.* 2020;15:9. DOI: 10.1186/s13027-020-0278-x.
35. Nam E.J., Kim J.W., Hong J.W., Jang H.S., Lee S.Y., Jang S.Y. et al. Expression of the p16 and Ki-67 in relation to the grade of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus infection. *J. Gynecol. Oncol.* 2008;19(3):162–168. DOI: 10.3802/jgo.2008.19.3.162.
36. Piri R., Ghaffari A., Azami-Aghdash S., Ali-Akbar Y.P., Saleh P. et al. Ki-67/MIB-1 as a Prognostic Marker in Cervical Cancer – a Systematic Review with Meta-Analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015;16(16):6997–7002. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.16.6997.
37. Sarma U., Das G.C., Sarmah B. Predictive value of marker of proliferation Ki-67 and cell cycle dependent protein kinase inhibitor P16INK4a in cervical biopsy to determine its biological behaviour. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2021;22(7):2237–2241. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.7.2237.
38. Hosseini M.S., Talayeh M., Afshar Moghaddam N., Arab M., Farzaneh F., Ashrafganjoei T. Comparison of Ki67 index and P16 expression in different grades of cervical squamous intraepithelial lesions. *Caspian J. Intern. Med.* 2023;14(1):69–75. DOI: 10.22088/cjim.14.1.69.
39. Kamal M. Cervical pre-cancers: biopsy and immunohistochemistry. *Cytojournal.* 2022;19:38. DOI: 10.25259/CMAS_03_13_2021.
40. Pereira P.P., Zanine R.M. Diagnostic value of p16 and Ki-67 expression in cervical glandular intraepithelial disease: A review. *Ann. Diagn. Pathol.* 2023;62:152054. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2022.152054.
41. Wright T.C. Jr., Stoler M.H., Ranger-Moore J., Fanf Q., Volkir P., Safaeian M. et al. Clinical validation of p16/Ki-67 dual-stained cytology triage of HPV-positive women: Results from the IMPACT trial. *Int. J. Cancer.* 2022;150(3):461–471. DOI: 10.1002/ijc.33812.
42. Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б., Буян М.С. Сравнительная оценка результатов иммуноцитохимического исследования коэкспрессии p16/Ki-67 среди больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека. *Гинекология.* 2021;23(4):341–345. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200949.
43. Роговская С.И., Бадалова Л.А. Оценка клинической и экономической эффективности методов диагностики цервикальных неоплазий. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2011;11(4):39–44.
44. Perkins R.B., Guido R.S., Castle P.E., Chelmow D., Einstein M.H., Garcia F. et al. 2019 ASCCP Risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2020;24(2):102–131. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525.
45. Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Sydney: Cancer Council Australia; 2022.
46. Public Health England. Cervical screening: implementation guide for primary HPV screening. London: Public Health England; 201940.
47. Rodríguez-Carunchio L., Soveral I., Steenbergen R.D., Torné A., Martínez S., Fusté P. et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG.* 2015;122(1):119–127. DOI: 10.1111/1471-0528.13071.
48. Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N., Bryant A., Martin-Hirsch P.P., Mustafa R.A. et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population.

- Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;8(8):CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.
49. Pirtea L., Grigoraş D., Matusz P., Pirtea M., Moleriu L., Tudor A. et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surg.* 2016;16(1):70. DOI: 10.1186/s12893-016-0185-7.
 50. Shipitsyna E., Zolotoverkhaya E., Kuevda D., Nasonova V., Romanyuk T., Khachatryan A. et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesions in women over 30 years of age in St. Petersburg, Russia. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(2):160–164. DOI: 10.1016/j.canep.2010.08.010.
 51. Caixeta R.C.A., Ribeiro A.A., Segatti K.D., Saddi V.A., Alves R.R.F., Carneiro M.A.S. et al. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagn. Cytopathol.* 2015;43(10):780–785. DOI: 10.1002/dc.23301.
 52. Feldstein O., Gali-Zamir H., Schejter E., Feinberg T., Yehuda-Shnaidman E., Bornstein J. et al. High-risk HPV testing vs liquid-based cytology for cervical cancer screening among 25- to 30-year-old women: A historical cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2023;102(2):226–233. DOI: 10.1111/aogs.14482.
 53. Tai Y.J., Chen Y.Y., Hsu H.C., Chiang C.J., You S.L., Chen H.C. et al. Clinical management and risk reduction in women with low-grade squamous intraepithelial lesion cytology: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188203. DOI: 10.1371/journal.pone.0188203.
 54. Firnhaber C., Swarts A., Goeieman B., Rakhombe N., Mulongo M., Williamson A. et al. Cryotherapy Reduces Progression of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1 in South African HIV-Infected Women: A Randomized, Controlled Trial. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2017;76(5):532–538. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001539.
 55. St.-Martin G., Thamsborg L.H., Andersen B., Christensen J., Ejersbo D., Jochumsen K. et al. Management of low-grade cervical cytology in young women. Cohort study from Denmark. *Acta. Oncol.* 2021;60(4):444–451. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1831061.
 56. Buick C., Jembere N., Wang L., Kupets R. Cervical screening and colposcopy management of women age 24 and under. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2020;42(12):1518–1524. DOI: 10.1016/j.jogc.2020.06.013.
 57. Min C.J., Massad L.S., Dick R., Powell M.A., Kuroki L.M. Assessing Physician Adherence to Guidelines for Cervical Cancer Screening and Management of Abnormal Screening Results. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2020;24(4):337–342. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000558.

Информация об авторах

Чернов Денис Юрьевич – ординатор, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, denis.chrnv1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1521-9668>

Тихоновская Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, tikhonovskaya2012@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-5831>

Логвинов Сергей Валентинович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, s_Logvinov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9876-6957>

Петров Илья Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, obgynsib@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0697-3896>

Юрьев Сергей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, sergeiyuriev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1343-5471>

Жданкина Анна Александровна – д-р мед. наук, профессор, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, annazhdank@yandex.ru., <https://orcid.org/0000-0002-4954-7416>

Герасимов Александр Владимирович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, av-gerasimov62@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8526-6187>

Зингалик Илья Викторович – ординатор, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, zingaliyk_27_07@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-1508-2832>

Михеенко Галина Александровна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, mchnk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3869-1906>

(✉) **Чернов Денис Юрьевич**, denis.chrnv1@gmail.com

Поступила в редакцию 05.09.2023;
одобрена после рецензирования 15.09.2023;
принята к публикации 21.09.2023