

Страхова Наталия Александровна

магистрант

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Антонова Елена Ивановна

д-р биол. наук, профессор, директор

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных
проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский
государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ НЕОПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ — ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ

Аннотация: в статье рассматриваются современные, актуальные проблемы профилактики, диагностики, интраэпителиальных неоплазий шейки матки как ключевых предраковых состояний в развитии цервикального рака. Детально анализируется современная цитопатологическая и гистопатологическая классификация. Особое внимание уделено методам диагностики, биомаркерам, генетическим факторам предрасположенности к развитию интраэпителиальных неоплазий. Представленный материал суммирует прогностическое значение различных степеней CIN и обосновывает необходимость комплексного подхода, сочетающего диагностику, молекулярные методы и учет модифицируемых факторов риска для эффективной профилактики инвазивного рака шейки матки.

Ключевые слова: интраэпителиальная неоплазия шейки матки (CIN), дисплазия, классификация CIN, вирус папилломы человека (ВПЧ), Пап-тест, биомаркеры, факторы риска.

Интраэпителиальная неоплазия шейки матки (CIN) предраковых изменений эпителиальной ткани, остается центральной проблемой гинекологической онкологии, с самой высокой заболеваемостью и смертностью в мире: в 2022 г. было зарегистрировано 662 301 новых случаев и 348 874 случая смерти [1].

Концепция предшественников рака шейки матки восходит к концу XIX века, когда в образцах тканей, прилегающих к инвазивным опухолям, были обнаружены участки неинвазивных атипичных эпителиальных изменений [10]. Термин «карцинома *in situ*» (CIS) введен в 1932 г. для обозначения поражений, в которых недифференцированные карциноматозные клетки поражали всю толщину эпителия без нарушения базальной мембраны [11]. Впоследствии была описана связь между CIS и инвазивным раком шейки матки. Термин «дисплазия» был введен в конце 1950-х годов для обозначения атипии эпителия шейки матки, которая является промежуточной между нормальным эпителием и CIS [12]. Дисплазия была дополнительно разделена на три группы: легкая, умеренная и тяжелая, в зависимости от степени поражения толщины эпителия атипичными клетками. В 1968 г. был введен термин цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) для обозначения всего спектра клеточной атипии, ограниченной эпителием. CIN была разделена на степени 1, 2 и 3. В 1980-х годах стали выявляться патологические изменения (койлоцитарная или кондиломатозная атипия), связанные с инфекцией вируса папилломы человека (HPV). Койлоциты – это атипичные клетки с перинуклеарной кавитацией или гало в цитоплазме, указывающие на цитопатические изменения, вызванные инфекцией HPV. В 1990 г. была предложена гистопатологическая терминология, основанная на двух степенях заболевания: CIN низкой степени, включающая аномалии, соответствующие койлоцитарной атипии и поражениям CIN 1, и CIN высокой степени, включающая CIN 2 и 3. Поражения высокой степени считались истинными предшественниками инвазивного рака. В 1988 г. предложена новая схема представления результатов цитологического исследования шейки матки, на основании которой в 1991 г. разработана и представлена Бетесдская система (TBS), главной особенностью которой стало введение термина «плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение» (SIL) и

двухступенчатая система, включающая поражения низкой степени (LSIL) и высокой степени (HSIL). Классификация TBS объединяет плоские кондиломатозные (HPV) изменения и CIN низкой степени (CIN 1) в LSIL, в то время как HSIL включает более запущенные формы CIN, такие как CIN 2 и 3. Хотя классификация TBS предназначена для цитологического описания, она также используется для описания гистопатологических данных. В 2001 г. система TBS была пересмотрена и обновлена [2].

Цитологическая диагностика и определение степени выраженности CIN. CIN диагностируется микроскопически, анализируя клетки шейки матки в цитологическом мазке, окрашенном по Папаниколау. Оцениваются диспластические изменения клеток (увеличение объема ядра с изменением вариации размера ядер; гиперхромность/гиперхромазия; неравномерное распределение хроматина; атипичные митозы; хорошо различимые ядрышки/нуклеолы; ядерно-цитоплазматическое соотношение) (рис. 1).

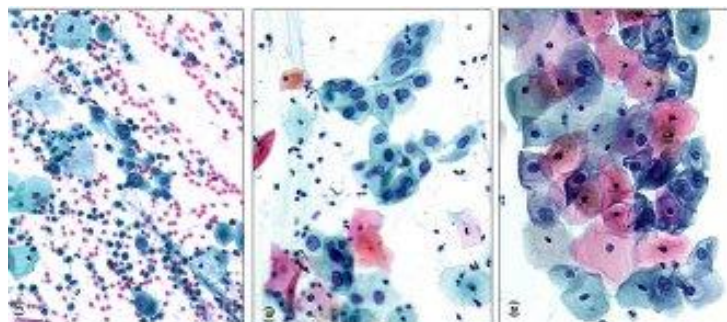


Рис. 1. Цитологическая картина дисплазии клеток шейки матки.

<https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2>

Диагностика и классификация CIN по данным гистопатологии. Окончательный диагноз CIN устанавливается на основании гистопатологического исследования биопсийного образца шейки матки или эксцизионной ткани. Оценка наличия или отсутствия CIN зависит от гистологических признаков, таких как нарушение стратификации слоев эпителия, ядерной атипии (те же критерии что при цитологической диагностике), доля толщины эпителия, содержащая недифференцированные клетки (табл. 1; рис. 2).

Таблица 1

Критерии оценки состояния эпителия

Морфологическая классификация	
<i>CIN systems</i>	<i>TBS</i>
Выявляется незначительная дисплазия эпителиальных клеток – $\frac{1}{3}$ эпителиального пласта, при умеренной пролиферации базальных клеток эпителия.	LSIL <i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i> (интраэпителиальное плоскоклеточное поражение низкой степени тяжести)
CIN II. Более выраженные изменения. Дисплазия распространяется от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ толщины эпителия, преимущественно в области базальных клеток.	HSIL <i>High grade squamous intraepithelial lesion</i> (интраэпителиальное плоскоклеточное поражение высокой степени тяжести)
CIN III. Предраковое состояние. Трансформированные клетки охватывают более чем $\frac{2}{3}$ толщины слизистой шейки матки, иногда всю толщу слизистой.	

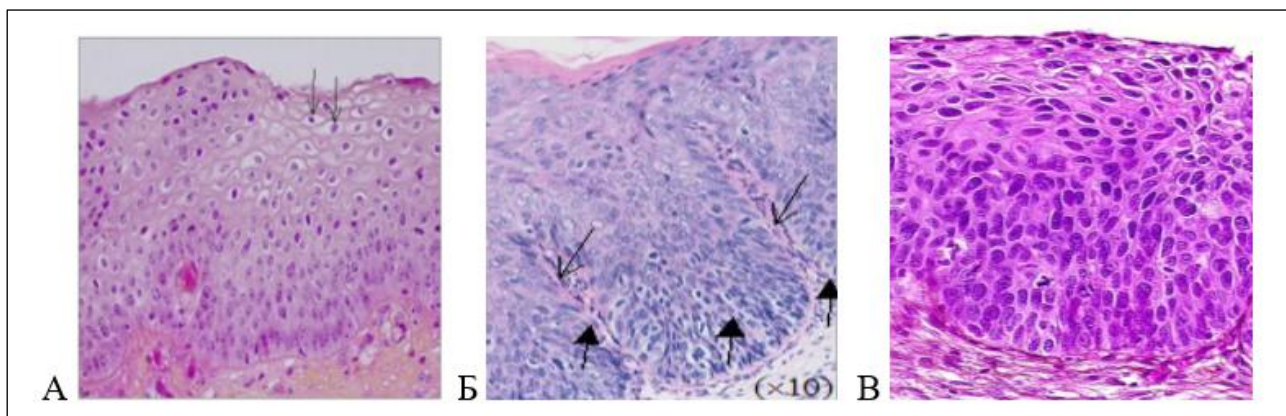


Рис. 2. А. Гистология CIN 1 – диспластические клетки ограничены нижней трети эпителия. Койлоциты, обозначенные стрелками, исключительно в верхних слоях эпителия (x20). Б. Гистология CIN 2: диспластические клетки ограничены в двух третях эпителия. Эпителиальные выступы (стрелки жирный цвет). Вытянутой формы капилляры (узкие стрелки) (x40). В. Гистология CIN 3: диспластические клетки распределены в эпителии последней трети в дополнении к нижним группам третей. Нарушена стратификация. (x40).

<https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2>

В настоящее время известно, что эпителиальные поражения шейки матки, включая предраковые и инвазивные карциномы, в основном вызваны вирусом папилломы человека (HPV) (рис. 4), хотя также известно, что меньшая доля, особенно аденокарциномы, не зависят от HPV (рис. 3). В последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в пятом издании 2020 г. этот

этиологический фактор был учтен, и опухоли были разделены на ассоциированные с HPV и независимые от HPV, особенно с учетом более агрессивного поведения опухолей, не зависящих от ВПЧ [10].

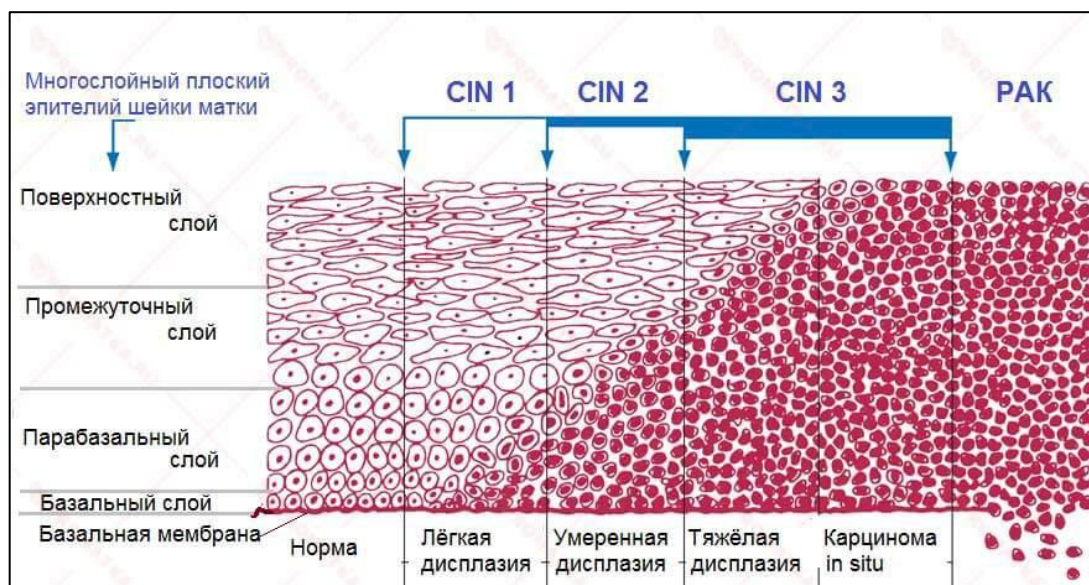


Рис. 3. Стадии дисплазии шейки матки (цервикальная, интраэпителиальная, неоплазия – CIN) <https://kasheloff.ru/photos/kletki-ploskogo-epiteliya-hsil/70>

Плоскоклеточные новообразования встречаются чаще, чем железистые, и включают в себя следующие:

- предраковые поражения/плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки – низкостепенная SIL (LSIL), высококачественная SIL (HSIL);
- морфологические варианты: тонкая HSIL, кератинизирующая HSIL, папиллярная и плеоморфная HSIL;
- инвазивная плоскоклеточная карцинома: плоскоклеточный рак, ассоциированный с HPV; независимый от HPV; иное (NOS).

Почти все плоскоклеточные поражения шейки матки, включая предшествующие поражения, называемые SIL, связаны с HPV. Согласно «Синей книге» ВОЗ 2016 г., третьему изданию, предпочтительной терминологией является LSIL и HSIL как для цитологических, так и для гистологических образцов. SIL делятся на две категории: LSIL и HSIL. LSIL включает CIN1, тогда как HSIL включает CIN2 и CIN3. HSIL предпочтительно дополнительно подразделяется на HSIL

(CIN2) и HSIL (CIN3), особенно у молодых женщин, до 30 лет, поскольку многие из них могут регрессировать [3].

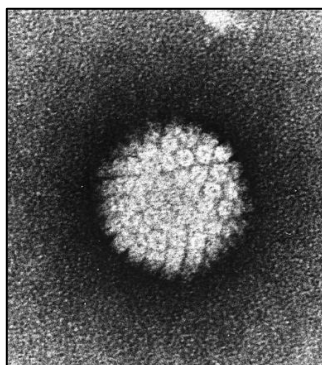


Рис. 4. Электронная микрофотография негативно окрашенного вируса папилломы человека (ВПЧ), который встречается в бородавках

<https://www.ronc.ru/about/struktura/niic/lmbv/>

Этиопатогенез цервикальной неоплазии. Эпидемиологические исследования выявили ряд факторов риска развития предраковых состояний шейки матки и самого рака. К ним относятся инфекция определенными онкогенными типами вируса HPV, половые контакты в раннем возрасте, множественные половые партнеры, многоплодная беременность, длительное использование оральных контрацептивов, курение табака, низкий социально-экономический статус, инфекция *Chlamydia trachomatis*, дефицит микронутриентов и диета с недостатком овощей и фруктов, снижение иммунитета (что позволяет инфекции HPV-персистировать), курение, хронические воспалительные заболевания половых органов, гормональные нарушения, травматизация шейки матки, генетическая предрасположенность к нестабильности генома, наличие других половых инфекций, которые могут усиливать патогенный эффект HPV [4; 5].

Типы HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68 тесно связаны с CIN и инвазивным раком [8].

ДНК ВПЧ была обнаружена в 99,7% из 1000 образцов биопсии рака шейки матки, пригодных для оценки, полученных из 22 стран. HPV 16 и 18 являются основными вирусными генотипами, обнаруживаемыми при раке шейки матки во всем мире [12]. Хотя распространенность HPV-инфекции варьируется в разных

регионах мира, она, как правило, достигает пика в 20–30% среди женщин в возрасте 20–24 лет, а затем снижается до примерно 3–10% среди женщин старше 30 лет [7]. ДНК ВПЧ обнаруживается у 80% женщин в возрасте 20 лет и примерно у 5% женщин в возрасте 60 лет. Однако HSIL чаще встречается у женщин старшего возраста. Хотя шейку матки могут инфицировать 40 типов ВПЧ, 18 типов высокого риска (например, 16 и 18) и 6 типов низкого риска (например, 6 и 11), при этом наиболее достоверные тесты на ВПЧ высокого риска оценивают 14–18 распространенных типов высокого риска. LSIL более стабильны по ДНК по сравнению с HSIL, которые чаще демонстрируют интеграцию ДНК и аномалии 1p и 3q, чем LSIL. Злокачественная прогрессия HSIL связана с гиперметилированием CpG-островков в промоторных областях генов-супрессоров опухолей, что обычно отсутствует при LSIL (например, 16 и 18) [9]. Считается, что инфекция HPV начинается в базальных или парабазальных клетках метапластического эпителия. Если инфекция сохраняется, может произойти интеграция вирусного генома в геном клетки-хозяина. Это может привести к развитию аномального диспластического эпителия.

Типирование HPV в отдельных точках само по себе не дает надежного прогностического указания, поскольку HPV высокого риска часто присутствуют в нормальных мазках из шейки матки (2–10%), пограничных (10–50%) и CIN1 (20–80%) поражениях. Кроме того, HPV-инфекция может быть транзиторной. Существуют убедительные доказательства того, что одной лишь HPV-инфекции недостаточно для злокачественной трансформации. Всё больше данных свидетельствует о том, что генетические изменения играют критическую роль в трансформации HPV-инфицированных клеток. Так, многие хромосомные регионы, включая 3p14.1-p22, 4p16, 4q21–35, 5p13–15, 6p21.3–22, 6q21–25, 11p15, 11q23, 13q12.3-q13, 17p13.3 и 18q12.2–22, демонстрируют потерю гетерозиготности при раке шейки матки. Потеря гетерозиготности в локусах 3p14.2, 3p21–22, 6p21 и 11q23 часто встречается при раке шейки матки и CIN, чаще наблюдается при CIN2, CIN3 и инвазивном раке, чем при CIN1. Кроме того, LOH в локусе 3p21

положительно коррелирует с митотической активностью опухолевых клеток. Делеция в локусе 6p21 значительно связана с плохой общей и безрецидивной выживаемостью у пациентов с раком шейки матки. Хромосома 11 содержит гены, подавляющие опухолевые свойства линий клеток рака шейки матки. Гены-супрессоры опухолей расположены на 11q23 [6].

Диагностика и роль биомаркеров. Первичным методом скрининга остается цитологическое исследование (Пап-тест), направленное на обнаружение атипичных клеток. Однако его чувствительность имеет пределы. В связи с этим возрастает значение иммуногистохимических биомаркеров, позволяющих объективно оценить пролиферативную активность и нарушение клеточного цикла. Ключевым маркером является p16^{INK4a}. Другими значимыми маркерами являются Ki-67 (индекс пролиферации), CIN3 отмечается распространение Ki-67 положительных клеток в верхние слои эпителия [6].

Современные подходы к диагностике и биомаркеры отражены в таблице 2.

Таблица 2

Молекулярные биомаркеры [9]

Биомаркер	Биологический материал	Клиническая значимость	Метод
miRNA-1290	Сыворотка	Диагностическая	Обратная транскрипция-количественная полимеразная цепная реакция (ОТ-кПЦР)
Экзосомальные miRNA-146a-5p, miRNA-151a-3p, miRNA-2110, miRNA-21-5p	Плазма	Диагностическая	Обратная транскрипция-количественная полимеразная цепная реакция (ОТ-кПЦР)
миР-16-2*, миР-195, миР-2861 и миР-497 Панель способная различать пациентов с раком шейки матки от пациентов с CIN и здоровых людей	Сыворотка	Диагностическая	Обратная транскрипция-количественная полимеразная цепная реакция (ОТ-кПЦР)
миР-9, миР-10a, миР-20a, миР-196a. для раннего выявления CIN	Сыворотка	Диагностическая	Обратная транскрипция-количественная полимеразная цепная реакция (ОТ-кПЦР)
миР-145-5п, миР-218-5п, миР-34a-5п	Моча и сыворотка	Диагностические и прогностические	Обратная транскрипция-количественная полимеразная цепная реакция (ОТ-кПЦР)
Экзосомальная микроРНК-142-5p.	Сыворотка	Прогрессирование заболевания и	Обратная транскрипция-количественная

Экспрессируется в избытке на поздних стадиях рака шейки матки (III-IV) по сравнению с ранними стадиями (I-II).		неблагоприятный клинический исход	полимеразная цепная реакция (ОТ-кПЦР)
Экзосомальная микроРНК-651	Плазма	Диагностика и благоприятный прогноз	Обратная транскрипция-количественная полимеразная цепная реакция (ОТ-кПЦР)
CCAT2, LINC01133 и LINC00511. Высоко экспрессируются у пациентов с раком шейки матки	Сыворотка	Диагностическая	Обратная транскрипция-количественная полимеразная цепная реакция (ОТ-кПЦР)
TNC, NCL, ENO2	Кровь	Диагностическая	Олигонуклеотидные микрочипы ОТ-ПЦР
TPM3. Экспрессия значительно повышена у пациентов с раком шейки матки и плохой общей выживаемостью.	Опухолевая ткань	Диагностика и неблагоприятный прогноз	Иммуногистохимия, Вестерн-иммуноблоттинг
FBXO5. Экспрессия значительно повышена у пациентов с раком шейки матки и плохой общей выживаемостью.	Опухолевая ткань	Диагностика и неблагоприятный прогноз	Иммуногистохимия
CLPTM1L	Опухолевая ткань	Диагностика и неблагоприятный прогноз	Иммуногистохимия
Вирус папилломы человека 16/18 типа E7, циркулирующая внеклеточная ДНК.	Сыворотка	Мониторинг пациента	Амплификация рекомбиназной полимеразы с использованием латерального потока (RPA-LF)
ДНК ВПЧ16 и ВПЧ18 внеклеточного происхождения	Моча	Диагностическая	Спектрофотометрия. Магнитные нанопроволоки, конъюгированные с полиэтиленимином (PEI/mPpy NWs).
cfDNA HPV16, HPV18, HPV33, HPV35, HPV45, HPV56, HPV58, HPV59. Мониторинг эффективности терапии и выявления рецидивов.	Плазма	Прогностические и предсказательные	Секвенирование нового поколения (NGS)
ctDNA HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV45, HPV52, HPV58 и HPV73. Мониторинг эффективности терапии и выявления рецидивов.	Сыворотка и плазма	Прогностические и предсказательные	Цифровая капельная ПЦР (ddPCR)

ctDNA HPV16, HPV18	Сыворотка	Прогностические и предсказательные	Цифровая капельная ПЦР (ddPCR)
Летучие органические соединения (алканы)	Биологические жидкости из мочеполового тракта женщины, собранные на прокладке.	Диагностическая	Газовая хроматография-масс-спектрометрия

Таким образом, интраэпителиальные неоплазии шейки матки представляют динамичный патологический процесс, напрямую коррелирует с риском развития инвазивного *carcinoma*. В связи с этим ранняя диагностика материала шейки матки и биологического материала не относящегося к шейке матки (кровь, моча, сыворотка), эффективная профилактика значительно повышает раннее выявление патологического процесса и определяют больший положительный исход сохранения здоровья и репродуктивной функции.

Список литературы

1. Клинышкова Т.В. Комплексный подход к вторичной профилактике цервикальной интраэпителиальной неоплазии / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова // Врач. – 2024. – Т. 35, №10. – С. 11–14. DOI 10.29296/25877305-2024-10-02. EDN BWBYBF
2. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия: современное состояние проблемы в Екатеринбурге / Е.А. Росюк, А.И. Шорикова, Т.Е. Верба [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, №1. – С. 24–31. DOI 10.17816/pmj41124-31. EDN CETNIZ
3. CLPTM1L expression predicts recurrence of patients with intermediate- and high-risk stage IB-IIB cervical cancer undergoing radical hysterectomy followed by TP as adjuvant chemotherapy / Y. Awazu, T. Fukuda, T. Noda [et al.] // Oncol. Lett. – 2023. – Vol. 26. – P. 353.
4. Cervical intraepithelial neoplasia grade 1 and long-term risk of progression and treatment / I. Baasland, T. Bjørge, B. Engesæter [et al.] // PLoS One. – 2025. – 20(4):e0320739. DOI 10.1371/journal.pone.0320739. EDN LKOETT

5. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2024. – Vol. 74. – P. 229–263. DOI 10.3322/caac.21834. EDN FRJDQH
6. Cervical intraepithelial neoplasia: prognosis by combined LOH analysis of multiple loci / A. ELhamidi, R.A. Hamoudi, G. Kocjan, M.-Q. Du // *Gynecologic Oncology*. – 2004. – Vol. 94. – P. 671–679. DOI 10.1016/j.ygyno.2004.06.013. EDN MGOQUL
7. Global cancer observatory: cancer today, (Version 1.1) / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam [et al.]; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2024. – URL: <https://gco.iarc.who.int/today> (дата обращения: 14.03.2025).
8. CCT3 as a diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer / M. Li, J. Zeng, Y. Chang [et al.] // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* – 2023. – Vol. 33. – P. 17–28. DOI 10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2023048208. EDN KPJIAJ
9. Cervical cancer biomarkers in non-cervical samples: emerging tools for diagnosis and prognosis / M. del R. Lizarazo-Taborda, M. Godínez-Rubí, D. Núñez-Avellaneda [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2025. – Vol. 26(13). – Art. 6502. DOI 10.3390/ijms26136502. EDN CNXKUC
10. Meenakshi S. Update in pathological classification of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer / S. Meenakshi // *Journal of Colposcopy and Lower Genital Tract Pathology*. – 2023. – Vol. 1(2). – P. 56–63.
11. Detection of circulating cell-free HPV DNA of 13 HPV types for patients with cervical cancer as potential biomarker to monitor therapy response and to detect relapse / S. Mittelstadt, O. Kelemen, J. Admard [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2023. – Vol. 128. – P. 2097–2103.
12. TPM3: a novel prognostic biomarker of cervical cancer that correlates with immune infiltration and promotes malignant behavior in vivo and in vitro / Y.-C. Zhao, T.-J. Wang, G.-H. Qu [et al.] // *Am. J. Cancer Res.* – 2023. – Vol. 13. – P. 3123–3139.