

М.Ю. Графская, Е.В. Вереникина, А.Ю. Максимов,
А.А. Демидова, Н.В. Карасенко, М.В. Ермилова

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.03

УДК 618.14-006.6+613.24

ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ У ЖЕНЩИН С ФАКТОРАМИ РИСКА

В статье разработаны этапы раннего выявления рака тела матки у больных на фоне морбидного ожирения. Доказано, что генетическое исследование на онкогенные мутации соскобов эндоцервикального канала при отрицательном цитологическом заключении в отношении рака шейки матки эффективно для последующего скрининга рака тела матки. Диагностическая чувствительность мутационного скрининга на рак тела матки при исследовании соскобов эндоцервикального канала повышается при морбидном ожирении. При выявлении онкогенных мутаций в образцах из эндоцервикального канала следующим этапом рекомендовано проводить цитологическое исследование биоптатов эндометрия с отбором проб с помощью щеточной браш-технологии.

Ключевые слова: рак тела матки, морбидное ожирение, онкогенные мутации, жидкостная цитология, биопсия эндометрия.

The article describes the stages of early detection of uterine body cancer in patients with morbid obesity. It has been proven that genetic testing for oncogenic mutations of endocervical canal scrapings with a negative cytological conclusion regarding cervical cancer is effective for subsequent screening of uterine body cancer. In morbid obesity, the diagnostic sensitivity of mutation screening for uterine body cancer increases when examining endocervical canal scrapings. When oncogenic mutations are detected in samples from the endocervical canal, the next step is recommended to conduct a cytological examination of endometrial biopsies with sampling using brush technology.

Keywords: uterine body cancer, morbid obesity, oncogenic mutations, liquid cytology, endometrial biopsy.

Для цитирования: Графская М.Ю., Вереникина Е.В., Максимов А.Ю., Демидова А.А., Карасенко Н.В., Ермилова М.В. Оптимизация раннего выявления рака тела матки у женщин с факторами риска. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 13-16. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.03>

Введение. Среди онкогинекологических заболеваний рак тела матки является самым распространённым в странах с высоким уровнем экономического развития и вторым по распространённости во всем мире [5]. При этом существует устойчивая тенденция постоянного роста распространенности рака тела матки в мире,

несмотря на совершенствование профилактической и диагностической систем по своевременному выявлению опухолевой патологии эндометрия [6].

Ожирение является общепризнанным фактором риска рака тела матки. Сопряжение между ожирением и раком тела матки является наиболее тесным по сравнению со злокачественными заболеваниями другой локализации [2]. По итогам метаанализа тридцати рандомизированных проспективных исследований, каждое увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м² связано с повышением риска развития рака тела матки на 54% с 95%-ным доверительным интервалом от 47 до 61% [7]. Учитывая, что распространенность ожирения среди женщин растет с каждым годом повсеместно во всех странах, разработка эффективной тактики раннего выявления рака тела матки у женщин с повышенной массой тела является актуальной задачей. При морбидном ожирении с превышением ИМТ более 40 кг/м² женщины, ввиду психологических проблем, плохо мотивированы в отношении регулярного посещения гинекологов, что сказывается на выявлении более запущенных форм рака тела матки при первичной диагностике онкологического заболевания [1]. Кроме того, при морбидном ожирении риск смерти больных ра-

ком тела матки возрастает в 6 раз [9]. Следовательно, разработка способов ранней диагностики рака тела матки у женщин на фоне морбидного ожирения направлена на решение важной социально-медицинской задачи.

Соскоб эпителия шейки матки и эндоцервикального канала при жидкостной цитологии традиционно используется для диагностики рака шейки матки. Между тем в последнее десятилетие биологический материал, полученный при выполнении теста по Папаниколау, в случае отрицательного результата в отношении рака шейки матки используется для диагностики рака тела матки или яичников [4]. При этом в эндоцервикальных соскобах определяют концентрацию ДНК циркулирующих опухолевых клеток, онкогенные мутации, проводят масс-спектрометрический анализ белкового профиля [4, 8]. Основанием для дополнительного поиска явились результаты цитологических, гистологических и молекулярно-генетических исследований, подтверждающие, что при раке эндометрия или яичников в шеечном канале матки концентрируются циркулирующие раковые клетки из опухолей иной локализации [3].

Поскольку тест Папаниколау при гинекологических осмотрах проводится гораздо чаще, чем аспирацион-

Национальный медицин. исслед. центр онкологии Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63: **ГРАФСКОЯ Мария Юрьевна** – к.м.н., докторант, ORCID: 0009-0005-8204-705X, mariagrafskaja@ya.ru; **ВЕРЕНИКИНА Екатерина Владимировна** – д.м.н., зав. отд., ORCID: 0000-0002-1084-5176, ekat.veren@yandex.ru; **МАКСИМОВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., проф., зам. ген. директора, ORCID: 0000-0002-1397-837X, rnioi@list.ru. Ростовский гос. медицин. ун-т Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29: **ДЕМИДОВА Александра Александровна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0003-3545-9359, ответственная за переписку, alald@inbox.ru; **КАРАСЕНКО Наталья Васильевна** – к.ф.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-7415-9546, karasenko64@mail.ru. Первый Московский гос. медицин. ун-т им. И.М. Сеченова, 119048, г. Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2: **ЕРМИЛОВА Мария Викторовна** – врач, ORCID: 0009-0006-7638-3097, mariaermilova@ya.ru.

ная биопсия эндометрия, а при жидкостной цитологии стабилизирующие растворы не разрушают клетки и консервируют их, то стандартная методика может иметь потенциал гораздо шире, чем традиционный формат ее использования. Расширение диагностических задач при использовании одного биологического субстрата особенно важно для контингента пациентов, спровоцированных в отношении рака тела матки фактором риска в виде морбидного ожирения, испытывающих психологические препятствия для частых и тщательных обследований у гинекологов.

В связи с вышеизложенным, **цель работы** - разработать этапный комплексный диагностический алгоритм для раннего выявления рака тела матки у больных на фоне морбидного ожирения.

Материалы и методы исследования. В работу включены результаты обследования 378 пациенток основной группы с верифицированным раком тела матки, которых разделили в зависимости от наличия морбидного ожирения на две подгруппы. В 1-ю подгруппу были включены 103 женщины с морбидным ожирением (ИМТ более 40 кг/м^2), во 2-ю - 275 пациенток без ожирения (ИМТ от 18,5 до 30 кг/м^2). Рак тела матки верифицировали по результатам прицельного выскабливания стенок матки с последующим гистологическим исследованием образцов. В контрольную группу включили 226 женщин сходного возраста, но без онкологической патологии по итогам профилактических осмотров при диспансерном обследовании. 1-ю контрольную подгруппу составили 47 женщин с морбидным ожирением и 2-ю - 179 пациенток без ожирения.

Критерии включения пациенток в основную группу были следующие: впервые диагностированный рак тела матки, эндометриальный гистологический тип, забор диагностического материала из эндоцервикального канала и проведение биопсии эндометрия до начала специфического противоопухолевого лечения, ИМТ в диапазоне $18,5\text{--}30 \text{ кг/м}^2$ и более 40 кг/м^2 , письменное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения: ИМТ в диапазоне $30\text{--}40 \text{ кг/м}^2$, рак шейки матки, инфицирование вирусом папилломы человека по результатам исследования соскобов с шейки матки, опухоли иной локализации по отношению к телу матки, декомпенсация соматических заболеваний.

При проведении исследования соблюдалась этическая декларация Всемирной медицинской ассоциации, получено одобрение Локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ.

Возраст женщин в 1-й основной группе составил $59,7 \pm 0,85$ года (диапазон от 32 до 79 лет), 2-й основной - $62,3 \pm 0,49$ (диапазон от 29 до 84), в 1-й контрольной группе - $58,6 \pm 0,66$ (диапазон от 33 до 76) и 2-й контрольной группе - $59,4 \pm 1,12$ года (диапазон 37-78 лет). Межгрупповые различия в возрасте между группами отсутствовали.

ИМТ в 1-й основной группе соответствовал $41,8 \pm 1,71 \text{ кг/м}^2$, 2-й основной - $24,7 \pm 1,92$, 1-й контрольной группе - $40,9 \pm 1,67$ и во 2-й контрольной - $22,3 \pm 1,38 \text{ кг/м}^2$. У всех пациенток 1-й основной и 1-й контрольной групп отмечали наличие синдрома инсулинорезистентности.

У женщин основной и контрольной групп образец из эндоцервикального канала получали с помощью браш-щетки из набора Cytoscreen («Hospitex», Италия). Полученный материал стабилизировали специальным раствором Cyto-screen solution, клетки смывали в шейкере, определяли путем нефелометрии плотность клеточной взвеси. С помощью световой микроскопии осуществляли цитологическое исследование окрашенного мазка на стекле. Инфицирование вирусом папилломы человека определяли иммуноцитохимическим методом.

Для отбора проб эндометрия использовали браш-щетку Tao-Brush IUMC («Cook Medical Inc.», США). Предварительно маточным зондом определяли длину полости матки. Устанавливали ограничитель на предполагаемую глубину введения и осторожно через шейку матки вводили щетку в чехле на уровень дна матки. Затем наружную оболочку оттягивали назад, а щетку поворачивали пятикратно на 360° по и против часовой стрелки. Далее наружный чехол вновь возвращали назад на щетку и извлекали устройство отбора из полости матки. Образец тканей эндометрия помещали в стабилизирующий раствор.

Из буфера с образцами тканей эндоцервикального канала и эндометрия, следуя рекомендациям производителя, выделяли ДНК посредством набора для очистки ДНК QiAamp DNA micro («Qiagen»). Определяли количество и качество выделенной ДНК, образцы хранили при температуре -80°C до реализации лабораторного этапа.

Далее оценивали наличие онкогенных мутаций в генах *AKT1*, *APC*, *BRAF*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *EGFR*, *FBXW7*, *FGFR2*, *KRAS*, *MAPK1*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *POLE*, *PPP2R1A*, *PTEN*, *RNF43* и *TP53* биообразцов эндоцервикса и эндометрия в трех мультиплексных ПЦР с помощью технологии Safe-SeqS (Safe-Sequencing System). При этом посредством 139 пар праймеров амплифицировали сегменты длиной от 110 до 142 п.н. изучаемых генов. Такой подход позволял идентифицировать неперекрывающиеся ампликоны, обнаруживать низкочастотные мутации с присвоением уникального идентификатора каждой молекулы-матрицы. Фрагменты ПЦР с одинаковым уникальным идентификатором считали мутантными, только если в 95% и более содержали идентичную мутацию.

Тест на мутационный скрининг при исследовании образцов, полученных при PAP тесте или Тао тесте, считали положительным, если хоть в одном из генов обнаруживали мутацию. Кроме того, учитывали результаты цитологического исследования биологических образцов, полученных при использовании щетки-браш PAP и Тао.

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы STATISTICA 12.0 («StatSoft», США).

Результаты и обсуждение. У всех пациенток основной и контрольной групп при цитологическом исследовании соскоба из шейки матки и эндоцервикального канала тест в отношении выявления рака шейки матки и инфицирования вирусом папилломы человека был отрицательным. При определении онкогенных мутаций в клетках, сконцентрированных в эндоцервикальном канале, положительные результаты в 1-й основной подгруппе были выявлены в 82,5% случаев ($n=85$), а во 2-й основной подгруппе в 72,4% ($n=199$) (табл. 1). Следовательно, у больных с верифицированным раком тела матки в биологических образцах из эндоцервикального канала выявляемость мутаций генов, способствующих развитию опухолей, была высокой. На фоне морбидного ожирения число пациентов, страдающих раком тела матки, с положительным результатом теста Папаниколау на онкогенные мутации было выше ($p=0,042$) по сравнению с больными при отсутствии ожирения. В контрольных группах здоровых женщин выявление онкогенных мутаций в соскобах эндоцервикального канала независи-

мо от наличия морбидного ожирения было единичным (табл. 1).

Результаты цитологического исследования биоптатов эндометрия позволили выявить рак тела матки в 1-й основной подгруппе в 83,5% случаев (n=86), во 2-й основной подгруппе в 82,2% (n=86) (табл. 2). Межгрупповых различий по итогам цитологического исследования биоптатов эндометрия в зависимости от наличия морбидного ожирения не обнаружено ($p=0,76$). В контрольной группе при цитологическом исследовании биоптатов эндометрия положительные результаты отсутствовали, что свидетельствовало о 100%-ной специфичности теста (табл. 2).

Результаты теста на мутационный скрининг при исследовании биоптатов эндометрия в 1-й основной группе были сходными с итогами цитологического исследования. Во 2-й основной подгруппе результаты генетического исследования позволили получить положительные результаты в отношении выявления рака тела матки дополнительно у 10 женщин по сравнению с цитологическим заключением (табл. 3).

Информативность теста на мутационный скрининг рака тела матки при исследовании образцов эндоцервикального канала и биоптатов эндометрия представлена в табл. 4.

Безусловно, диагностическая точность при выявлении рака тела матки была выше при одновременном проведении цитологического и генетического исследования биоптатов эндометрия (в 1-й и 2-й основных подгруппах 90% и 91,4% соответственно). Однако обращает внимание, что эффективность генетического исследования на онкогенные мутации в образцах эндоцервикального канала в

Таблица 1

Число пациенток с положительными и отрицательными результатами теста на мутационный скрининг рака тела матки при исследовании соскобов эндоцервикального канала в клинических группах

Группа	РАР тест Мутационный скрининг	Основная группа (РТМ)	Контрольная группа (здоровые)
1-я подгруппа (МО)	Положительный	85	4
	Отрицательный	18	43
	Всего	103	47
2-я подгруппа (нет МО)	Положительный	199	7
	Отрицательный	76	172
	Всего	275	179

Примечание. В табл. 1-4: РТМ – рак тела матки, МО – морбидное ожирение, РАР тест – тест Папаниколау.

Таблица 2

Число пациенток с положительными и отрицательными результатами выявления рака тела матки при цитологическом исследовании биоптатов эндометрия в клинических группах

Группа	ТАО тест	Основная группа (РТМ)	Контрольная группа (здоровые)
1-я подгруппа (МО)	Положительный	86	0
	Отрицательный	17	47
	Всего	103	47
2-я подгруппа (нет МО)	Положительный	226	0
	Отрицательный	49	179
	Всего	275	179

Таблица 3

Число пациенток с положительными и отрицательными результатами теста на мутационный скрининг при исследовании биоптатов эндометрия в клинических группах

Группа	ТАО тест Мутационный скрининг	Основная группа (РТМ)	Контрольная группа (здоровые)
1-я подгруппа (МО)	Положительный	88	0
	Отрицательный	15	47
	Всего	103	47
2-я подгруппа (нет МО)	Положительный	236	0
	Отрицательный	39	179
	Всего	275	179

Таблица 4

Информативность мутационного скрининга рака тела матки при исследовании соскобов эндоцервикального канала и биоптатов эндометрия, %

Параметр теста	РАР тест Мутационный скрининг		ТАО тест Мутационный скрининг	
	1-я основная подгруппа (РТМ+МО)	2-я основная подгруппа (РТМ)	1-я основная подгруппа (РТМ+МО)	2-я основная подгруппа (РТМ)
Диагностическая чувствительность	82,5	72,4	85,4	85,8
Диагностическая специфичность	91,5	96,1	100,0	100,0
Диагностическая точность	85,3	81,7	90,0	91,4
AUC	0,870	0,842	0,927	0,929
Положительное предсказательное значение	95,5	96,6	100,0	100,0
Отрицательное предсказательное значение	70,5	69,4	75,8	82,1

Примечание. AUC – площадь под ROC кривой.

отношении выявления рака тела матки имела высокие показатели (в 1-й и 2-й основных подгруппах 85,3% и 81,7% соответственно). Данное обстоятельство позволяет рекомендовать проведение генетического исследования субстрата, полученного при выполнении теста Папаниколау, для выявления рака тела матки. Дополнительный мутационный скрининг после жидкостной цитологии по Папаниколау с использованием соскобов шейки матки особенно важен у женщин, скомпрометированных по факторам риска, включая морбидное ожирение. После выявления онкогенных мутаций в эндоцервикальном соскобе следующим этапом целесообразно провести цитологическое исследование биоптатов эндометрия, полученных с помощью щетки-браш Тао. Дополнительное генетическое исследование биоптатов эндометрия после получения цитологического заключения не повышает диагностической эффективности, поэтому экономически его выполнение не оправдано.

Выводы

1. При морбидном ожирении диагностическая чувствительность мутационного скрининга рака тела матки при исследовании соскобов эндоцервикального канала выше по

сравнению с пациентками без ожирения (82,5% против 72,4%, $p=0,042$), что следует учитывать при организации поэтапного обследования женщин.

2. При отрицательном цитологическом заключении в отношении рака шейки матки у пациенток с морбидным ожирением следующим этапом рекомендовано проведение скрининга рака тела матки путем генетического исследования соскобов эндоцервикального канала на онкогенные мутации.

3. При выявлении онкогенных мутаций в образцах из эндоцервикального канала в качестве дальнейшей ступени диагностики рака тела матки показано проведение цитологического исследования биоптатов эндометрия, отобранных с помощью щеточной браш-технологии.

Разработанный этапный комплексный диагностический алгоритм эффективен для раннего выявления рака тела матки у больных на фоне морбидного ожирения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Adherence to ESGO guidelines and impact on survival in obese patients with endometrial cancer: a multicentric retrospective study / Oua-

ti S. [et al] // Int J Gynecol Cancer. 2023 Dec 4. No 33(12). 1950-1956. doi: 10.1136/ijgc-2023-004642.

2. Association between weight-adjusted-waist index and gynecologic cancers: a population-based study / Fang L. [et al] // Front Nutr. 2024 Sep 13. No 11. 1449643. doi: 10.3389/fnut.2024.1449643.

3. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers / Kinde I. [et al] // Sci. Transl. Med. 2013. No 5. 167ra4.

4. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers / Wang Y. [et al] // Sci Transl Med. 2018 Mar 21. No 10(433). eaap8793. doi: 10.1126/scitranslmed.aap8793.

5. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / Bray F. [et al] // CA Cancer J Clin. 2018. No 68(6). 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.

6. Identifying molecular mediators of the relationship between body mass index and endometrial cancer risk: a Mendelian randomization analysis / Hazelwood E. [et al] // BMC Med. 2022 Apr 19. No 20(1). 125. doi: 10.1186/s12916-022-02322-3.

7. Onstad M.A., Schmandt R.E., Lu K.H. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment // J Clin Oncol. 2016. No 34(35). 4225-4230. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4638

8. Potential value of circulating tumor DNA in gynecological tumors / Liu K. [et al] // Am. J. Transl. Res. 2020. No 12. 3225-3233.

9. The impact of morbid obesity on survival of endometrial cancer / Güzel A.B. [et al] // Turk J Obstet Gynecol. 2020 Sep. No 17(3). 209-214. doi: 10.4274/tjod.galenos.2020.83773.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.04

УДК: 616-021.3

Научно-исслед. клинич. ин-т педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева), 125412, Москва, ул. Талдомская, 2: **ГРИЦЕВСКАЯ Дарья Юрьевна** – н.с., ORCID: 0000-0002-4628-5086, gritsevskaya@mail.ru, **ПУТИНЦЕВ Александр Николаевич** – к.т.н., в.н.с., ORCID: 0000-0001-6080-7445, ra@pedklin.ru, **НИКОЛЬСКИЙ Дмитрий Анатольевич** – вед. инженер-программист, ORCID: 0000-0001-7352-7338, nikolsky.d@pedklin.ru, **СЕМЯЧКИНА Алла Николаевна** – д.м.н., гл. н.с., ORCID: 0000-0002-4026-3791, asemyachkina@pedklin.ru, **НИКОЛАЕВА Екатерина Александровна** – д.м.н., гл. н.с.; проф. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7146-7220, enikolaeva@pedklin.ru, **ВОИНОВА Виктория Юрьевна** – д.м.н., руковод. отдела; зав. кафедрой МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-8491-0228, vivoivova@yandex.ru; **ШКОЛЬНИКОВА Мария Александровна** – д.м.н., проф., почетный президент ВОО «Ассоциация детских кардиологов России», ORCID: 0000-0002-8656-619X 125412.

Д.Ю. Грицевская, А.Н. Путинцев, Д.А. Никольский, А.Н. Семячкина, Е.А. Николаева, М.А. Школьников, В.Ю. Воинова

СВЯЗЬ ТИПА И ПОЗИЦИИ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *FBN1* С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СИНДРОМА МАРФАНА У ДЕТЕЙ

Впервые на российской когорте детей продемонстрирована связь типа и локализации мутации гена *FBN1* с тяжестью клинических проявлений, а именно: LoF-мутации приводят к большему поражению сердечно-сосудистой и скелетной систем; миссенс-мутации – к большему поражению глаз. Мутации в экзонах 1-10 приводят к наиболее раннему дебюту изменений скелета (деформация стоп и грудной клетки), мутации в экзонах 11-20 – к наиболее раннему появлению эктопии хрусталика при меньшей выраженности долихостеномелии и более редком формировании дилатации аорты. Мутации в экзонах 21-35 сопровождаются наиболее ранней манифестацией деформации позвоночника. Мутации в экзонах 51-66 реже ведут к эктопии хрусталика.

Ключевые слова: ген *FBN1*, миссенс-мутации, мутации LoF (loss of function), дети, синдром Марфана

For the first time in a Russian cohort of children, the association between the type and localization of the *FBN1* gene mutation and the severity of clinical manifestations was demonstrated: LoF mutations lead to greater damage to the cardiovascular and skeletal systems; missense mutations lead to greater damage to the eyes. Mutations in exons 1-10 lead to the earliest onset of skeletal changes (foot and chest deformities), mutations in exons 11-20 – to the earliest appear-