

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК: 614.2:616-006:618.1

СУЛТАНОВ ДАВРОН ТАХИРОВИЧ

**Организация скрининга на носительство HPV инфекции у
женщин, как фактора развития злокачественных новообразований**

5А 510115 - Общественное здоровье, организация и управление
здравоохранением

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
профессор Искандарова Ш.Т.

Ташкент 2013

АННОТАЦИЯ

Рак шейки матки в настоящее время является самым часто встречающимся онкологическим заболеванием женских половых органов. Он составляет около 12 % от числа всех злокачественных опухолей, выявляемых у женщин. Особо важное значение в возникновении рака шейки матки принадлежит вирусу папилломы человека. При отсутствии вируса заболевание раком шейки матки не встречается. Развитие заболевания медленное, поэтому оно выявляется через десятилетия. Широкое внедрение скрининговых программ во многих развитых странах позволило значительно снизить заболеваемость и смертность от РШМ за счет своевременного выявления и адекватного лечения предопухолевых состояний шейки матки. Проведенные исследования показали, что и в Узбекистане остро стоит необходимость внедрения скрининговых программ с целью повышения раннего выявления рака шейки матки среди женщин. При этом был выявлен оптимальный возраст женщин, которым необходимо проведение диагностики на носительство HPV инфекции. Проведенный анализ с последующими рекомендациями может применяться в процессе совершенствования организационных мер направленных на раннюю диагностику рака шейки матки в Узбекистане.

АННОТАЦИЯ

Бачадон буйни саратони хозирги кунда энг куп учрайдиган онкологик касаллик булиб, барча онкологик касалликла уртасида 12% ташкил килади. Ушбу касаллик келиб чикишида одам папиллома вирусининг ахамияти кучли. Вирус булмаса касаллик хам ривожланмайди. Ривожланган давлатларда вирус аниклаш буйича скрининг дастурларни куллаш, бачадон буйни саратонидан касаллиниш ва улим курсаткичларини пасайишига олиб келмокда. Бизнинг излашувимиз давомида, Узбекистонда хам шу скрининг дастурни ишлаб чикиб ва куллаш ахамияти жуда зарур эканлигини курсатди, хамда оборилган ишда шу жараёнда иштирок этилиши лозим аёлларнинг ёши аникланган. Таклиф этилган кулланмалар Республикамизда оборилаётган бачадон буйни саратонининг олдини олиш чора-тадбирларда уз урнига эга булиши кузда тугилган.

ANNOTATION

The cancer of a neck of a uterus is now the most often meeting ontological disease of female genitals. It makes about 12% from number of all malignant tumors revealed at women. Especially the importance in emergence of a cancer of a neck of a uterus belongs to a virus of papilloma of the person. In the absence of a virus the disease of a cancer of a neck of a uterus doesn't meet. Disease development slow therefore it comes to light in decades. Widespread introduction of screening programs in many developed countries allowed to reduce considerably incidence and mortality from cancer at the expense of timely identification and adequate treatment of pretumoral conditions of a neck of a uterus. The conducted researches showed, as in Uzbekistan sharply there is a need of introduction of screening programs for the purpose of increase of early identification of a cancer of a neck of a uterus among women. The optimum age of women who need carrying out diagnostics on a carriage of HPV of an infection was thus revealed. The carried-out analysis with the subsequent recommendations can be applied in the course of improvement of organizational measures directed on early diagnostics of a cancer of a neck of a uterus in Uzbekistan.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Выступление президента И.А. Каримова.....	11
1.2. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки.....	13
1.3. Факторы развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки.....	14
1.4. Папиллома вируса человека (HPV — Human Papilloma virus) как фактор развития рака шейки матки.....	15
1.5. Формы существования папилломавирусов и течение болезни.....	17
1.6. Основные методы диагностики рака шейки матки.....	18
1.7. Сравнительный анализ существующих диагностических методов на определение ВПЧ.....	25
1.8. Основные меры профилактики рака шейки матки в Республике Узбекистан.....	25
Выводы к главе I	49
ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1. Материалы исследования.....	50
2.2. Методы исследования.....	50
Выводы к главе II	54
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	55
3.1. Результаты исследования проводимого среди женщин г.Алмалыка на носительство ВПЧ.....	55
Выводы к главе III	61
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	62
ВЫВОДЫ	67
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	68
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	70
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	71

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

CIS - carcinoma in situ рак шейки матки

TBS - The Bethesda System для цервико-вагинальной цитологии

HPV - human papilloma virus

LSIL- low grade squamous intraepithelial lesion низкая степень
внутриэпителиального поражения

HSIL - high grade squamous intraepithelial lesion высокая степень
внутриэпителиального поражения

PCR- polymerase-chain reaction

HC - hybrid capture

ВПЧ — вирус папилломы человека

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ОТ — обратная транскрипция

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

РШМ - рак шейки матки

ТБС - Терминологическая система Бетесда

AGC — atypical glandular cells (атипичные железистые клетки)

ASCUS — atypical squamous cells of undertermined significance (атипичные
клетки плоского эпителия неясного значения)

CIN 1, 2, 3 — cervical intraepithelial neoplasia grade 1, 2, 3 (цервикальная
интраэпителиальная неоплазия 1,2,3 степени)

HSIL - high grade squamous intraepithelial lesion (высокая степень
плоскоклеточного интраэпителиального поражения)

LSIL — low grade squamous intraepithelial lesion (низкая степень
плоскоклеточного интраэпителиального поражения)

SIL — squamous intraepimelial lesion (плоскоклеточное интраэпителиальное
поражение)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Во многих странах, таких как Нидерланды, Германия, Чехия в последние годы возросла заболеваемость РШМ среди женщин молодого возраста. Основное число случаев заболеваний РШМ приходится на развитые страны как США, Германия, Франция, Нидерланды, Испания, Италия, при этом в мусульманских странах ОАЭ, Иран, Турция заболеваемость РШМ многократно ниже.

Проблема скрининг-диагностических мероприятий имеет социальное, экономическое, политическое и морально-этическое значение. Решение данной проблемы позволит сократить затраты финансовых средств выделяемых на лечение в системе здравоохранения. Своевременное проведение скрининга с выявлением ранних форм злокачественных новообразований, фоновых заболеваний в дальнейшем повышает качество оказываемой данным больным лечения, что позволит существенно уменьшить показатель смертности от онкологических заболеваний. Безусловно, решение проблем эффективного использования данного метода в медицинских учреждениях первичного звена и в частности в онкологических диспансерах не только расширит базу социальной политики и позволит применить высвобождаемые средства в пользу других нуждающихся категорий населения, но и усилит гуманистические тенденции в обществе. Успешное применение лечения у больных страдающих онкологическими заболеваниями шейки матки получит большего понимание, сочувствие и уважение к людям, которые, несмотря на серьезный недуг, смогли успешно приспособиться к жизни и восстановить свою социальную ценность.

Цель исследования. Изучение организации скрининго-диагностических мероприятий с целью выявления доклинических форм РШМ. Внедрение данного метода ранней диагностики в лечебные учреждения первичного звена и в частности онкологические диспансеры.

Задачи исследования:

1. Провести теоретический анализ современной литературы по проблеме выявления, развития, диагностике, лечения и профилактики фоновых заболеваний.

2. В ходе анализа теоретических источников определить особенности использования цитологического ВПЧ Digene-Теста.

3. На основе успешно проведенной в Ташкентском областном онкологическом диспансере работы по скринингу женщин на носительство HPV инфекции определить значение данного исследования в системе здравоохранения.

4. Выявить наиболее часто встречающийся возраст женщин с более частым носительством HPV инфекции с целью разработки рекомендаций по дальнейшему плану мероприятий оздоровления данной группы.

Научная новизна заключается в организации скрининго-диагностических мероприятий с целью выявления доклинических форм РШМ. Внедрение данного метода ранней диагностики в лечебные учреждения первичного звена и в частности онкологические диспансеры, что позволит значительно снизить уровень заболеваемости раком шейки матки.

Практическая значимость. Проведенный анализ с последующими рекомендациями может применяться в процессе совершенствования организационных мер направленных на раннюю диагностику рака шейки матки в Узбекистане.

Личный вклад автора заключается в том, что магистр принимал участие в разработке стандартов диагностических процедур для проведения скрининга 1716 женщин города Алмалыка включаемых 40 критериев оценки. На основании полученных данных, магистром самостоятельно было проведено повторное обследование 264 женщин с положительным ВПЧ-тестом с целью выявления у них фоновых заболеваний, а так же

определения частоты встречаемости ВПЧ-инфицирования в каждом возрастном промежутке. Автор принимал активное участие в проведении скрининга, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту. 1. Результаты анализа опыта зарубежных стран по проблеме выявления, развития, диагностике, лечения и профилактики фоновых заболеваний РШМ.

2. Особенности использования цитологического ВПЧ Digene-Теста при проведении скрининга среди ЖФВ, а так же значение данного исследования в системе здравоохранения.

3. Раскрытие часто встречающегося возраста женщин с более частым носительством HPV инфекции с рекомендациями по дальнейшему плану мероприятий оздоровления данной группы лиц.

Внедрение в практику Результаты работы используются специалистами онкогинекологами Ташкентского областного онкологического диспансера в процессе постановки клинического диагноза РШМ и разработке плана мероприятий по профилактике данного заболевания.

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры общественного здоровья, организации и управления здравоохранением в 2012 г., а так же на апробационном совете ТашПМИ в 2012 году. Материалы диссертации доложены на Республиканской научно-практической конференции «Проблемы гигиены, санитарии и профессиональной патологии» в 2013 г.

Материалы и методы исследования. В написании диссертации был проведен теоретический анализ современной литературы по проблеме выявления, развития, диагностике, лечения и профилактики фоновых заболеваний рака шейки матки. В ходе анализа теоретических источников была определена особенность использования ВПЧ Digene-Теста, был

проведен сравнительный анализ эффективности проведения ВПЧ Digene-Теста по скринингу женщин на носительство ВПЧ инфекции. На основе успешно проведенной в Ташкентском областном онкологическом диспансере работы по скринингу женщин на носительство HPV инфекции было определено значение данного исследования в системе здравоохранения. За время проведения скрининга было обследовано 1716 женщин жительниц г. Алмалыка. В задачи собственных исследований входило определение часто встречающегося возраста женщин с более частым носительством ВПЧ инфекции.

Структура и объем исследования. Диссертация изложена на 73 страницах компьютерного текста (Times New Roman 14). Состоит из списка использованных сокращений, введения и трех глав: литературного обзора, материалов и методов исследования и описания результатов собственных исследований, а так же заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 43 источника, иллюстрирована диаграммами и таблицами.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Выступление И.А. Каримова на международном симпозиуме: Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать - здоровый ребенок»

Охрана здоровья матерей и детей, воспитание всесторонне здорового поколения определены в качестве приоритетных задач государственной политики. Глава государства отметил: "Сегодня у нас есть все основания заявить, что за годы независимого развития создан практически капитальный фундамент, на котором продолжает строиться и обновляться система здравоохранения страны.

Во-первых, сформирована принципиально новая и по-своему уникальная единая система по оказанию бесплатной неотложной высококвалифицированной медицинской помощи населению состоящая из специализированных областных больниц и отделений в городах и районах, отвечающих самым высоким требованиям и международным стандартам, служб скорой медицинской помощи, руководство и координацию деятельности которых осуществляет Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи.

Во-вторых, чрезвычайно важную роль в реформировании системы охраны здоровья людей играет создание в стране более 3200 сельских врачебных пунктов, оборудованных современной медицинской техникой, в которых первичную медицинскую помощь оказывают врачи общей практики

В-третьих, осуществлена оптимизация сети учреждений здравоохранения на районном и областном уровнях, созданы компактные, хорошо оснащенные современным оборудованием и кадрами районные медицинские объединения и областные многопрофильные больницы и поликлиники.

В-четвертых, сегодня в стране функционируют 10 республиканских специализированных научно-практических медицинских центров на базе признанных научных школ, где сосредоточены высококвалифицированные, профессионально подготовленные кадры, которые оказывают высокотехнологичные медицинские услуги на современном оборудовании

Практически во всех областях Узбекистана действуют перинатальные и скрининг-центры матери и ребенка. Все беременные женщины в сельской местности за счет средств государственного бюджета обеспечиваются поливитаминами, необходимыми для формирования здорового плода.

Работа сети современных скрининг-центров матери и ребенка позволила уменьшить за период с 2000 года более чем в 1,7 раза рождение детей с наследственными и врожденными заболеваниями. В Республике проводится бесплатная вакцинация всех детей в возрасте до двух лет, что позволило полностью ликвидировать такие заболевания, как дифтерия, столбняк, полиомиелит.

Практически 100 процентов детей в возрасте до 14 лет дважды в год охватываются углубленными медицинскими осмотрами, а женщины фертильного возраста – ежегодно.

"За последние 20 лет материнская и младенческая смертность в нашей стране снизилась более чем в три раза".

Узбекистан в мировом рейтинге 161 государства, составленном в текущем году Международной организацией "Спасем детей", занял 9-е место среди стран, где лучше всего заботятся о здоровье подрастающего поколения.

Система здравоохранения является одним из главных компонентов социального сектора и охватывает множество важных жизненных вопросов. Правильно управляемая и финансируемая система здравоохранения вносит весомый вклад в обеспечение социального согласия и стабильности.

Доля расходов на здравоохранение в государственном бюджете страны составляет 15,7 процента, а к валовому продукту – 4,1 процента.

Будет существенно улучшена материально-техническая, научная и практическая база специализированных медицинских центров. На эти цели в ближайшие годы будут мобилизованы средства на сумму более 1,5 миллиарда долларов США в эквиваленте, и мы рассматриваем эту работу не только как важный фактор укрепления благополучия и здоровья населения, но и как один из ключевых показателей роста нашей экономики и устойчивого прогресса общества[1].

1.2. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки

Среди гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста патология шейки матки встречается в 10—15 % случаев [27]. Рак шейки матки в настоящее время является самым часто встречающимся онкологическим заболеванием женских половых органов. Он составляет около 12 % от числа всех злокачественных опухолей, выявляемых у женщин [17].

Отмечается определенная этапность и стадийность патологических процессов шейки матки в развитии канцерогенеза. Выделяют фоновые и предраковые заболевания, рак *in situ* и распространенный рак шейки матки.

Фоновыми называются заболевания, и изменения влагалищной части шейки матки, при которых сохраняется нормоплазия эпителия, т.е. происходит правильное митотическое деление эпителиальных клеток, их дифференцировка, созревание, эксфолиация. К этим заболеваниям относятся: псевдоэрозия, эктропион, полип, эндометриоз, лейкоплакия, эритроплакия, папиллома, цервициты, истинная эрозия [19].

К предраковым состояниям шейки матки относят дисплазию эпителия — патологические процессы, при которых отмечается гиперплазия, пролиферация, нарушение дифференцировки, созревания и отторжения эпителиальных клеток [2].

Предрак, а в последующем и рак шейки матки формируются на фоне доброкачественных нарушений многослойного плоского эпителия (эктопия,

метаплазия). Это становится возможным благодаря бипотентным свойствам резервных клеток, которые могут превращаться как в плоский, так и в призматический эпителий [19].

Эктопия цилиндрического эпителия развивается двумя путями:

1) образованием из резервных клеток на поверхности шейки матки не плоского, а цилиндрического эпителия (основной путь развития эктопии);

2) замещением эрозии плоского эпителия воспалительного или травматического происхождения однослойным цилиндрическим эпителием, происходящим из цервикального канала (второстепенный путь развития эктопии) [13].

Метаплазия — процесс превращения резервных клеток в плоский эпителий. Плоскоклеточная метаплазия связана с пролиферацией резервных клеток, которые являются необходимым фактором для злокачественной трансформации [19]. К формированию предрака (дисплазии) приводит перекрытие цилиндрического эпителия плоским.

1.3. Факторы развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки

Воспалительные заболевания гениталий вызывают некробиоз многослойного плоского эпителия шейки матки и его десквамацию с последующим образованием на ней эрозированных участков, заживление которых происходит за счет разрастания из цервикального канала цилиндрического эпителия, не характерного для влагалищной экосреды. В этой зоне образуется псевдоэрозия. В дальнейшем цилиндрический эпителий замещается многослойным плоским эпителием [13].

Особо важное значение в возникновении дисплазии шейки матки принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ) [11].

Он проникает в базальные клетки эпителия через микротравмы, образующиеся при половых контактах. ДНК вируса попадает в клетку после сбрасывания белковой оболочки и поступает в клеточное ядро.

Находясь в базальном слое в небольшом количестве копий, ДНК вируса не обнаруживается (латентный период). При дальнейшей экспрессии вируса развивается субклиническая, а затем клиническая стадии заболевания. Характерный цитопатический эффект ВПЧ — койлоцитоз — возникает в поверхностных слоях эпителия, при этом ядро принимает неправильную форму и становится гиперхромным из-за скопления в нем вирионов, в цитоплазме появляются вакуоли [21].

1.4. Папиллома вирус человека (HPV — Human Papilloma virus) как фактор развития рака шейки матки

Папиллома вирус человека (HPV — Human Papilloma virus) — вирус из рода папиллома вирусов, семейства паповавирусов. Передаётся только от человека к человеку и приводит к изменению характера роста тканей [12]. Известно более 100 видов ВПЧ. Из них более 40 — могут вызвать поражение аногенитального тракта (половые органы и анальное отверстие) мужчин и женщин и появление остроконечных кондилом [23]. Некоторые из них безвредны, другие вызывают бородавки, некоторые вызывают рак.

HPV — одна из наиболее распространённых болезней, передаваемых половым путём [32]. Хотя в структуре разных вирусов HPV имеются небольшие различия, есть общая черта, которая объединяет всю группу.

В настоящее время известно уже более 100 типов (штаммов) папилломавируса, обнаруженных у человека [39].

Большинство представителей обладает онкогенными свойствами и вызывает доброкачественные или злокачественные опухоли. Доказана этиологическая роль папилломавируса в развитии рака шейки матки [34]. Папилломавирусы имеют видоспецифические и некоторые типоспецифические антигены. Не культивируются в клеточных системах. Вирус папилломы человека выявляется в кератоцитах в виде эписомы, 50—200 копий на пораженную клетку. Процессы продуктивной инфекции и интеграции не наблюдаются.

Папилломавирус человека (ВПЧ) известен достаточно давно, именно он вызывает бородавки. Однако в 80-е годы XX века стали появляться сообщения о связи инфицирования папилломавирусами и онкологическими заболеваниями шейки матки у женщин, которые вскоре были доказаны убедительной статистикой. В 2011 году австралийскими учёными установлена взаимосвязь рака молочной железы с вирусом папилломы человека [6].

Основным путем заражения аногенитальными бородавками (остроконечными кондиломами) является половой путь заражения, включая орально-генитальные контакты и анальный секс. Возможно заражение папилломавирусом новорожденных при родах, что является причиной возникновения ларингеального папилломатоза у детей и аногенитальных бородавок у младенцев.

Возможно заражение бытовым путем, например, через прикосновение. Именно поэтому вирус папилломы человека получил такое широкое распространение — около 30 процентов женщин заражены и имеют внешние проявления вируса — остроконечные кондиломы. Вирус папилломы человека способен существовать некоторое время в общественных местах (бани, бассейны, спортзалы) и проникать в организм человека через ссадины и царапины на коже. Возможно самозаражение (аутоинокуляция) при бритье, эпиляции [30].

Риск инфицирования увеличивается у тех, кто ведет беспорядочную половую жизнь, имеет вредные привычки, например, много курит, злоупотребляет алкоголем, а также у женщин, длительно применяющих оральные контрацептивы. В последнее время этот вирус активизируется и у довольно молодых людей не только после половых контактов, но и после различных внутренних потрясений – продолжительного приема лекарств, гриппа, желудочно-кишечных проблем, при посещении бассейна, на пляже

- то есть там, где есть повышенная влажность и кожа практически не защищена одеждой.

1.5. Формы существования папилломавирусов и течение болезни

Попав в организм, вирусы папиллом инфицируют базальный слой эпителия, причем наиболее пораженным участком является зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий. В зараженной клетке вирус существует в двух формах: эписомальной (вне хромосом клетки), которая считается доброкачественной формой, и интросомальной — интегрированной (встраиваясь в геном клетки) — которую определяют как злокачественную форму паразитирования вируса.

В большинстве случаев характерное снижение иммунитета. Инкубационный период — длительный: от половины месяца до нескольких лет. Для папилломавирусной инфекции характерно скрытое (латентное) течение. Человек может одновременно заражаться несколькими типами папилломавирусов. Под влиянием различных факторов происходит активация вируса, его усиленное размножение, и болезнь переходит в стадию клинических проявлений.

В большинстве случаев (до 90 %) в течение 6-12 месяцев происходит самоизлечение, в других случаях отмечается длительное хроническое рецидивирующее течение с возможной малигнизацией процесса (в зависимости от типа вируса).

Типы папилломавирусов и их клинические проявления. Отличительной особенностью ВПЧ является его тканевая специфичность. Изучено около 100 типов вируса папиллом человека, каждый из которых поражает определенные ткани. Также определенные типы являются высокоонкогенными, среднеонкогенными и низкоонкогенными. Под онкогенностью ВПЧ понимают его способность вызывать трансформацию инфицированного вирусом эпителиального пласта в рак.

Типы вируса папилломы человека обозначаются цифрами. К вирусам низкого онкогенного риска относят 6, 11, 42, 43, 44 и 73 типы. Вирусы типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 отнесены к опасным видам способными, при определенных условиях, вызвать злокачественный процесс.

Самыми неблагоприятными типами являются 16 и 18 тип ВПЧ. Они ответственны за развитие плоскоклеточного рака шейки матки и аденокарциномы, соответственно.

ВПЧ не размножается в культуре клеток. Внедрение вируса происходит в базальные клетки эпидермиса, а также клетки слизистой оболочки, где происходит накопление вируса и его репликация. Далее наступает персистенция вируса в различных слоях эпителиальной ткани с последующим включением механизмов канцерогенеза[19].

Условно все известные папилломавирусы можно разбить на три основные группы:

- Неонкогенные папилломавирусы (HPV 1,2,3,5)
- Онкогенные папилломавирусы низкого онкогенного риска (в основном HPV 6, 11, 42, 43, 44)
- Онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68)

Рак шейки матки (плоскоклеточная карцинома, Cervical cancer). При отсутствии вируса заболевание раком шейки матки не встречается. Развитие заболевания медленное, поэтому оно выявляется через десятилетия [10].

Высокий риск HPV-16 и 18, встречается в 70 % случаев [7]. Тип 16 дает 41 — 54 % случаев рака [10].

1.6. Основные методы диагностики рака шейки матки

Рак шейки матки — одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний среди женщин [27]. В структуре

злокачественных опухолей репродуктивной системы рак шейки матки занимает третье место, что составляет 16 %[7]. Следует отметить, что до 1992г. заболеваемость раком шейки матки снижалась, однако в последние годы наблюдается тенденция к возрастанию этой патологии. Развитие опухоли происходит постепенно, в течение нескольких лет, поэтому реальной профилактикой этого заболевания является своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний. Дисплазия и рак *in situ* шейки матки (*carcinoma in situ*) (CIS) являются широко изученными предопухолевыми процессами. Условно дисплазия и CIS определены чисто гистологическими терминами [9]. При этом приняты во внимание две главные особенности: клеточная атипия и степень дифференцировки.

Термин "дисплазия" был впервые предложен в 1953 г. J. W. Reagan и соавт. Они предложили деление на легкую, умеренную и тяжелую дисплазию и карциному *in situ* (CIS) [10].

Термин "цервикальная интраэпителиальная неоплазия" (*cervical intraepithelial neoplasia — CIN*) был введен R. M. Richait [4] для того, чтобы представить цервикальную неоплазию как продолжающийся процесс. Дисплазия и CIS являются частью спектра прогрессирования заболевания до инвазивного рака. CIN I соответствует легкой дисплазии, CIN II — умеренной. Поскольку трудно цитологически и гистологически различить тяжелую дисплазию и CIS, они были объединены в CIN III. Эта терминология принята Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [11].

В 70—80 годы в разных странах применялось множество различных модификаций и классификационных систем, что приводило к разноречивости результатов. В связи с этим была предпринята попытка унифицировать систему терминов. Результатом этой работы явилась The Bethesda System (TBS) для цервиковагинальной цитологии (1988). В это же время была установлена роль человеческого вируса папилломы (*human*

papillomavirus — HPV) как этиологического агента в развитии цервикальной внутриэпителиальной неоплазии и рака шейки матки[22].

Большинство типов HPV низкого риска были обнаружены при кондиломах и CIN I, тогда как типы HPV высокого риска ассоциировались с CIN II и III. Объединение и анализ этих двух групп исследований позволили представить всего две категории: низкая степень внутриэпителиального поражения (low grade squamous intraepithelial lesion — LSIL), что соответствует CIN I, и высокая степень внутриэпителиального поражения (high grade squamous intraepithelial lesion — HSIL), что соответствует CIN II—III. Кроме того, было введено такое понятие, как атипичные плоскоэпителиальные клетки неопределенного типа (atypical squamous cells of undetermined significance — ASCUS). Однако было бы ошибкой считать ASCUS поражением, занимающим место перед LSIL, т. е. ранним поражением ниже уровня дисплазии. ASCUS не является биологической сущностью, но гетерогенной группой [39].

Тем не менее, следует признать, что и эта классификация не является идеальной. Двухлетнее исследование, предпринятое S. L. Woodhouse и соавт. [4], показало, что ошибки в дифференциальной диагностике между HSIL и LSIL очень велики. Трудность усугубляется тем, что часто HSIL имеет компонент LSIL, клетки которого могут доминировать и маскировать HSIL. Поэтому ведение подобных больных, основанное лишь на цитологических данных, может иметь неудовлетворительные результаты.

Аналогичные результаты были получены A. E. Smith и соавт. [37], которыми на основании атласа TBS было проведено изучение 100 "атипичных" мазков с целью их отнесения к отрицательным, ASCUS или плоскоклеточному внутриэпителиальному поражению (SIL). Исследование проводилось двумя независимыми группами цитологов, в которые входили как высококвалифицированные специалисты, так и менее квалифицированные. Процент совпадения ответов составил 40—60, что

свидетельствует о недостаточной точности результатов на основе применения TBS. Обнаружено, что соотношение ASCUS/SIL не имеет строгой корреляции в зависимости от опыта цитопатолога или ежегодного количества проанализированных мазков [39].

К сожалению, ASCUS интерпретируется в разных лабораториях по-разному. Наиболее часто доля подобных мазков составляет не более 5 %, в то время как в некоторых лабораториях подобные ответы могут составлять больше 8—10 %. При более детальном обследовании таких больных с помощью кольпоскопии и прицельной биопсии в 8—10 % случаев обнаруживают CIN II — CIN III или инвазивный рак [20, 24]. Более того, цитологические мазки, классифицированные в соответствии с TBS, недостаточно точно соответствуют гистологическому диагнозу. Так, при последующем гистологическом исследовании менее тяжелое поражение было выявлено у 35 %, а более тяжелое — у 31 % [28]. Предпринимаются попытки улучшить возможности оценки больных с ASCUS [8,39].

В связи с этим высказывается мысль о необходимости ревизии классификационной системы цервико-вагинальной цитологии, использовании последней в качестве инструмента скрининга, а не как диагностического теста; разработке новых путей диагностики, которые были бы более эффективны и беспристрастны [8].

В 2001 г. предпринято обсуждение с привлечением большого числа специалистов (цитопатологов, гистопатологов, гинекологов, эпидемиологов, семейных врачей и др.) для модификации TBS в соответствии с современными клиническими и лабораторными достижениями. Главной целью этого мероприятия были пересмотр критериев, применяемых для цитологической интерпретации, а также улучшение понимания патогенеза заболевания и поведения вируса папилломы при предраке шейки матки [25].

ВПЧ Digene-Тест. ВПЧ Digene-Тест разработан компанией Digene Diagnostics (Murex) представляет собой исследование, которое обладает самой высокой на сегодняшний день чувствительностью. Данное исследование позволяет выявить папилломавирус, определить его тип и принадлежность к высокоонкогенной или низкоонкогенной группе и зафиксировать клинически значимые концентрации в тканях. Это может служить важным прогностическим признаком.

Исследование является общепринятым во всем мире, поскольку, опираясь на результаты ВПЧ Digene-Теста можно разработать единые критерии тактики лечения. Кроме того, в силу высокой клинической чувствительности и специфичности данный метод рекомендуется для проведения скрининга.

Технология исследования на феномене гибридизации (связывания вирусной ДНК с РНК-зондом) и последующем захвате полученного гибрида моноклональными антителами на твердой фазе. Далее происходит связывание гибрида антителами, которые помечены ферментом и завершение теста путем проведения хемилюминесценции. Для исследования, возможно, использовать различный материал: соскоб эпителиальных клеток, полученный из цервикального канала, влагалища, уретры; предметное стекло с имеющимся материалом для цитологического исследования; ткани, полученные в результате биопсии.

Проведение ВПЧ Digene-Теста вместе с цитологическим исследованием является «золотым стандартом» в диагностике папилломавирусного поражения шейки матки. Поскольку ВПЧ Digene-Тест определяет концентрации вируса, при которых происходит развитие онкологического процесса, то используя различные методы лечения можно предотвратить процесс развития неоплазии.

Данный тест рекомендуется для скрининговых исследований у женщин старше 30 лет, а также в случаях неопределенного результата PAP-

теста. Если ВПЧ Digene-Тест положителен у женщин моложе 30 лет и при этом отсутствуют признаки ПВИ, то необходимо провести повторное исследование через 9-12 месяцев. Если же тест положительный у женщин старше 30 лет, то это говорит о персистенции вируса. При наличии клинической картины (определенные изменения при кольпоскопии и цитологическом исследовании) врачу следует сделать вывод о возможном высоком риске развития рака шейки матки. Если же у женщин старше 30 лет тест отрицателен, то рекомендуется его повторное проведение через 1-3 года.

Что такое ПАП-мазок. Основным вариантом данного исследования - мазок по Папаниколау, ПАП-мазок, ПАП-тест (PAP-test). Исследование названо в честь греческого патолога Georgios Papanikolaou[35]. Для мазка по Папаниколау, в отличие от других мазков на онкоцитологию, используется специальный набор красителей и фиксаторов, что позволяет провести наиболее достоверное исследование для выявления раковых клеток и предраковых изменений шейки матки[28].

Georgios Nicholas Papanikolaou – греческий патолог, основатель цервикальной и влагалищной цитологии. В 1928 году на медицинской конференции в штате Мичиган он представил свой недорогой, простой в исполнении, скрининговый тест для выявления раковых клеток на ранних стадиях и предраковых изменений шейки матки. Но до начала 40-х годов эти наработки не использовались[35].

В 1943 году совместно с гинекологом Herbert Traut он опубликовал классическую монографию «Диагностика рака тела матки на основе мазка, взятого из влагалища» («Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear»)[28].

В 1954 году был опубликован другой важный труд - Atlas of Exfoliative Cytology, давший начало современной цитопатологии. Портрет известного

патолога был размещен на лицевой стороне греческой банкноты 10 000 драхм с 1995 до 2001 года, до замены её евро[26].

К наиболее распространенным цитологическим исследованиям относится цитологическое исследование мазков шейки матки и цервикального канала (цитология шейки матки и цервикального канала) – микроскопическое исследование клеток, полученных с поверхности шейки матки и цервикального канала.

С 1928 года цитологическая диагностика заболеваний шейки матки начала развиваться. После сообщений о возможности раннего выявления раковых изменений по мазкам, взятым с поверхности шейки матки, началось изучение клеточного состава стекол-препаратов, разработаны и усовершенствованы методики забора и окраски цитологических мазков. С каждым годом знаний о шейке матки, предраковых изменениях и раке шейки матки, а также о причинах их развития становилось все больше. В настоящий момент скрининговые исследования проводятся очень широко, охватывая большую часть женщин. И в настоящее время, в отличие от начала XX века, можно определить не только раковые, но и ранние предраковые изменения, из которых может через много лет развиваться злокачественная опухоль[26].

Как выполняется исследование. Забор биологического материала проводится во время гинекологического осмотра специальными лопаточкой и щеточкой, которыми на стекле делается мазок. ПАП-мазок не сдается во время менструации. После этого мазок отправляется в лабораторию, где проводится специальная окраска. После окраски специалист смотрит на мазок под микроскопом. Сначала оценивается качество мазка: материал должен быть пригоден для определения патологии эпителия. Дальше специалист оценивает все клетки: они должны иметь нормальную форму и размер, правильное соотношение между клеткой и ядром, нормальную форму, размер и внешний вид ядра. Изменения могут быть обусловлены не

только злокачественными изменениями, но и воспалительными заболеваниями, вирусными инфекциями, применением контрацептивов, беременностью. Частой причиной изменений мазков является наличие папилломавируса человека (ВПЧ, HPV). Наличие вируса определенных типов также увеличивает вероятность развития рака шейки матки[24].

Цитологическое исследование по Папаниколау (ПАП-тест) входит в систему скрининга рака шейки матки во всех развитых странах мира. Так, например, в США, где данный тест является обязательным при проведении профилактических осмотров у гинеколога, частота и смертность от рака шейки матки снизилась на 70% за последние 40 лет[23].

1.7. Сравнительный анализ существующих диагностических методов на определение ВПЧ

Сохраняющаяся высокая частота этого заболевания в большей степени связана с недостаточной обращаемостью женщин и в меньшей, но достаточно значительной степени — с трудностями лабораторной диагностики и неудачами лечения. Поэтому основным направлением в борьбе с раком шейки матки является более широкое внедрение скрининговых программ в группах риска [18].

Изменения систем классификации и новые изобретения не поколебали надежд на цитологический метод. Однако последний не имеет 100 % точности. Ведение больных с патологическими цитологическими мазками в значительной степени зависит от персонального опыта врача, который должен знать, какова точность исследований в данной цитологической лаборатории, как часты случаи гипер- или гиподиагностики [17, 25].

Цитологический метод позволяет получить прекрасные результаты в диагностике инвазивного рака шейки матки, потому что разночтения в интерпретации высоких степеней поражения минимальны. В то же время, поскольку степень цитологической атипии оценивается субъективно, точность диагноза при определении минимальных цитологических

изменений оказывается значительно ниже. Многочисленные исследования, проведенные в разных лабораториях, показали, что точность совпадения диагнозов между ними колебалась от 11 до 99 % в отношении чувствительности и от 14 до 97 % в отношении специфичности, для LSIL это составило лишь 30—50 %, для HSIL — 40-60 % [29]. Результатом последнего (2001) обсуждения TBS явилось определение адекватности мазков для "удовлетворительной оценки" и "неудовлетворительной оценки". Минимальное количество плоскоэпителиальных клеток, требуемое для "удовлетворительной оценки", составляет 8000—12 000 хорошо визуализируемых плоскоэпителиальных клеток при рутинной цитологической методике и 5000 — при ThinPrep-методике [14].

В литературе имеются противоположные точки зрения на важность наличия или отсутствия эндоцервикального компонента в оценке адекватности цитологического исследования. Считают, что точка зрения на необходимость обязательного присутствия эндоцервикального компонента в мазках должна быть ревизована. Присутствие в цитологических мазках как плоскоэпителиального, так и эндоцервикального компонента еще не гарантирует адекватности данного мазка (например, у женщин пре- или постменопаузального возраста) [22]. Подтверждением этого являлся анализ цитологических данных от больных с CIN II—III. Корреляция с гистологическим диагнозом отмечена в 73 % мазков с присутствием эндоцервикального компонента и в 77 % — при отсутствии последнего [20]. Также не отмечено значительных различий между пропорцией дисплазии 1—3-й степени, выявленной при отрицательных цитологических мазках без эндоцервикальных клеток, и таковой при отрицательных мазках с эндоцервикальными клетками. Считают, что наличие эндоцервикального компонента более важно при проведении скрининга, чем при индивидуальной оценке поражения. В этих случаях должна проводиться комплексная оценка результатов цитологического исследования, истории

заболевания и объективных данных. Поэтому нет оснований подвергать женщин дополнительному исследованию при отрицательных мазках без эндоцервикальных клеток [8]. Однако, согласно TBS (2001), для адекватной оценки должно быть, по крайней мере, 10 эндоцервикальных или плоскоэпителиальных метаплазированных клеток, не обязательно присутствие скоплений (групп) из этих клеток.

Для увеличения чувствительности скрининга и снижения количества ложноотрицательных ответов при цитологической диагностике внедряются современные технологии, такие, как новые системы обработки мазков, включая ThinPrep-систему, компьютеризация и автоматизация скрининга (advanced neural network technology) [11, 32, 36].

При сравнении ThinPrep-теста, основанного на жидкостной цитологии (liquid-based cervical cytologic smear) с рутинным цитологическим исследованием, получены данные, свидетельствующие о значительном преимуществе Thin Prep-метода перед рутинным при диагностике LSIL и HSIL [14], однако это преимущество исчезает при оценке AS-CUS [6]. При применении компьютерной технологии наблюдался более высокий процент совпадений с гистологическим диагнозом и значительно меньший процент гипердиагностики в случаях CIN I—II по сравнению с рутинным цитологическим методом. Это позволяло не подвергать женщин с диагнозом CIN I—II ненужному агрессивному лечению [13].

Однако некоторыми авторами не получено статистически значимой разницы при использовании этих двух методов. В то же время стоимость как ThinPrep метода, так и компьютерной технологии еще очень высока. Кроме того, подобные технологии могут быть внедрены только в достаточно больших лабораториях, где просматривается не менее 200 000 мазков в год [23]. Поэтому рекомендуется улучшать технику приготовления мазков при рутинном методе, удаляя слизь и разрушенные остатки клеток,

что позволяет достигнуть корреляции с гистологическим диагнозом в 96—100 % случаев [18].

Признаками дисплазии являются нарушение клеточного созревания и стратификации и наличие клеточной атипии. Разделение на степени дисплазии проводится в соответствии со степенью цитологической зрелости.

Следует отметить, что термин "атипия" имеет разное толкование в разных странах. Так, в центральной Европе этот термин определяет злокачественность. В номенклатуре ВОЗ (*histological typing of female genital tract tumors*) этот термин определяется как "менее чем диспластические интраэпителиальные изменения" (*less-than-dysplastic intraepithelial changes*) [22].

Дисплазия и CIS имеют ряд ключевых признаков, которые должны быть приняты во внимание для лучшего понимания природы заболевания [13]. Четкая демаркационная линия от окружающего нормального эпителия и однородная морфология в пределах поражения предполагают, что опухолевое распространение клеток ограничено фиксированной схемой дифференцировки и распространения в стороны. Такие очаги роста дают основание полагать, что начало предракового поражения происходит из единственной клетки (моноклонально) или небольшого числа клеток (олигоклонально). Изменения ядер, такие как увеличение, плеоморфизм и гиперхромазия, должны быть обнаружены во всех слоях эпителия, включая и базальный слой. Степень ядерной атипии увеличивается от CIN I к CIN III. Атипичные митозы могут присутствовать во всех слоях эпителия [2], что может быть причиной гипердиагностики CIN I. Разделение дисплазии на легкую, умеренную и тяжелую является упрощенным, основанным на относительной толщине плохо дифференцированных слоев эпителия. Классификация является искусственной и ограниченной [19]. Однако в отсутствие альтернативы, а также в связи с тем, что в большинстве

публикаций используется такая терминология, продолжается ее употребление. Часто поражение носит множественный характер. На шейке матки может быть два или более очагов поражения, разделенных между собой нормальным эпителием. Имеется тенденция к периферическому распространению - центральный градиент в гистологической степени тяжести. Так, например, легкая дисплазия, расположенная на периферических участках шейки матки, может соседствовать с CIS, приближенной к зоне трансформации, и эндоцервикальным инвазивным раком [10]. Странный факт, что легкая степень дисплазии имеет тенденцию к распространению по направлению к периферии, тогда как CIS и инвазивный рак располагаются преимущественно центрально, никогда не имел удовлетворительного объяснения. Возможно, что поражение развивается в области с множественными фокусами HPV-инфекции, которые независимо друг от друга создают свои собственные морфологические формы. Другими словами, в процесс вовлечены различные субклоны стволовых клеток или рост очагов может зависеть от различной инфекционности HPV-генома [11].

Прогрессированием заболевания следует считать те случаи, когда первоначально диагностированная при биопсии шейки матки умеренная или тяжелая дисплазия переходит в более распространенные формы через 1 год или более лет. Соответственно признаком регрессирования заболевания считают нормальные цитологические мазки, выявленные, по крайней мере, через год после первоначального диагноза.

Очевидны два механизма в развитии предрака и рака шейки матки: клональная селекция клеток со все более и более недифференцированными фенотипами и независимое развитие различных морфологических типов предрака. Согласно одному, морфологическая прогрессия происходит поэтапно ("step-by-step"), начиная от легкой дисплазии до инвазивного рака, проходя при этом все стадии дисплазии. По этой схеме более тяжелому

поражению обязательно должна предшествовать более легкая степень. Генетические исследования показали, что эти виды патологии развиваются путем клональной селекции из менее тяжелых форм предрака. При этом не обязательно более легкая степень может переходить в более тяжелую. Например, было показано, что только 16 % легкой и 30 % умеренной дисплазии переходят в тяжелую [6]. А по данным А. Р. Pinto [32], только около 1 % CIN I и 5 % CIN II прогрессируют до инвазивного рака, при CIN III риск инвазивного рака возрастает до 12 %, если своевременно не проводится лечение. Время превращения легкой/умеренной дисплазии в тяжелую/CIS составляет около 3,5—4,5 года. Эпидемиологические исследования показали, что в 15—70 % случаев прогрессия от CIS до инвазивного рака случается после 10-летнего периода [37]. С очевидностью также было доказано, что регрессия или, по крайней мере, отсутствие прогрессии предрака в инвазивный рак — нередкое явление [12]. Многочисленные исследования, приведенные в обзоре А. G. Ostor [15], свидетельствуют о том, что вероятность регрессии CIN I составляет 60 %, персистенция — 30 %, прогрессия до CIN III — 10 % и прогрессия до инвазивного рака — 1 %. В отношении CIN II соответствующие показатели 40, 40, 20, 5 %. Вероятность регрессии CIN III составляет 33 % и прогрессии в инвазивный рак — 12 %. Таким образом, не во всех случаях дисплазия прогрессирует, и большинство умеренных поражений спонтанно регрессирует. Даже высокие степени атипии могут регрессировать и, хотя возможность перехода в инвазивные формы увеличивается при тяжелой атипии, это не происходит в каждом случае. В то же время как 50—60 % поражений, диагностированных как CIN I, регрессирует спонтанно, при них нередко проводится ненужное лечение [9].

Предполагают несколько объяснений этого явления. Во-первых, иммунологическая защита, уничтожающая очаги предрака либо путем прямого воздействия на клетки как таковые, либо путем затруднения

внутриклеточного распространения HPV; во-вторых, успехи диагностики и/или оптимальные терапевтические вмешательства; в-третьих, так называемое физиологическое время исчезновения опухоли до начала прогрессии. Динамика развития предрака недостаточно хорошо известна. Возможно, стволовые клетки, из которых берет начало опухоль, имеют период жизни, ограниченный определенным числом клеточных циклов, и когда эти возможности бывают, исчерпаны, клетка погибает [7]. В соответствии со вторым механизмом предполагается, что каждое поражение возникает независимо и только CIS является предшествующим этапом инвазивного рака. В связи с возникновением предрака из очень маленького очага существуют проблемы биологического характера, которые не имеют достаточной ясности до настоящего времени. Широкие вариации фенотипов при инвазивном и неинвазивном поражении, связанные с HPV-инфекцией, свидетельствуют о том, что не только вирус, но также специфические эпителиальные клетки хозяина в зоне трансформации играют важную роль в развитии цервикальной неоплазии [22].

Число потенциальных клеток-мишеней для предрака в зоне трансформации очень мало. Поэтому риск предрака и злокачественной трансформации в расчете на клетку-мишень, возможно, значительно выше, чем для других тканей человеческого организма. Поверхность зоны трансформации очень мала и составляет всего около 0,1 см². Плотность базальных клеток в коже составляет $1,4 \cdot 10^5$ базальных клеток/см² [15]. По аналогии с кожей только 10 % базальных клеток эпителия шейки матки являются стволовыми [9]. Таким образом, в зоне трансформации содержится примерно $0,1 \cdot 0,1 \cdot 1,4 \cdot 10^5 = 1400$ стволовых клеток. Если принять во внимание, что при развитии опухоли требуется три и более генетических фактора для спонтанной соматической мутации, то такое количество клеток слишком мало [14]. Низкое число стволовых клеток в

зоне трансформации и факт, что дисплазия и ее последствия являются достаточно часто встречающимся процессом, заставляют предположить, что спонтанная мутация никогда не сможет объяснить происхождение предрака шейки матки. HPV является сильным агентом, который может запустить этот механизм. Клетки-мишени в зоне трансформации имеют способность к дифференцировке в двух направлениях: плоскоклеточная и/или железистая. После инфекции/трансформации HPV-типы влияют на клетки-мишени в различных направлениях. Типы HPV низкого риска всегда ассоциируются с плоскоклеточной дифференцировкой, HPV 16 — также с плоскоклеточной дифференцировкой, тогда как HPV 18 — с железисто-плоскоклеточной или железистой дифференцировкой [4]. HPV-типы высокого риска [17, 19] преимущественно связаны с высокими степенями дисплазии и раком *in situ*, потому, что они либо увеличивают риск клональной прогрессии в эти формы, либо способствуют возникновению их *de novo*. Тяжелая дисплазия, рак *in situ* и инвазивный рак всегда имеют моноклональное происхождение. При использовании X-хромосомы в качестве маркера было установлено, что CIS и инвазивный рак являются моноклональными процессами, т. е. развившимися из одной трансформированной клетки. Изучение более ранних стадий предрака показало, что в значительной части поражение развивается поликлонально [28].

Если принять во внимание поэтапную гипотезу генетической прогрессии, то типы HPV высокого риска являются экстраординарным сильнейшим фактором для злокачественной трансформации индивидуальных клеток, который когда-либо был известен [9]. Вирус либо активирует некоторые экстраординарные онкогены, либо, более часто, является причиной генетической нестабильности, в результате которой быстро возникают новые генотипы. Ключом такой нестабильности является

часто встречающаяся потеря гетерозиготности (LOH) и анеуплоидия [12, 35].

Широкие эпидемиологические исследования с очевидностью подтвердили причинную связь между папилломавирусной инфекцией (HPV) и большинством дисплазии шейки матки [33].

Исходя из связи между HPV-инфекцией и цервикальной внутриэпителиальной неоплазией, понимания факта, что резистентная хроническая инфекция типами HPV высокого риска необходима для развития дисплазии и последующей возможной прогрессии до рака [31], встает вопрос о потенциальном применении HPV-теста либо в технологии скрининга, либо как вспомогательного средства в ведении женщин с патологическими цитологическими данными (Pap-мазки), а также для более правильного наблюдения за женщинами после лечения дисплазии [19, 23, 26].

Логично было бы предположить, что скрининг HPV у пациенток с отклонениями в цитогамме позволит клиницистам выделить группу, инфицированную HPV высокого риска, среди которой наиболее вероятно обнаружение дисплазии 2—3-й степени тяжести или инвазивной карциномы, в то время как среди инфицированных HPV-типами низкого риска менее вероятно обнаружение какой-либо цервикальной патологии.

На основании этого могут быть использованы два подхода: типирование HPV может увеличивать или, напротив, вытеснять первичный цитологический скрининг; типирование HPV может быть применено в случаях пограничных или умеренных дискариотических изменений в цервикальных мазках для идентификации подгруппы с высоким риском прогрессии [21].

В связи с этим представляется чрезвычайно важной оценка применяемой методики определения HPV [5].

Наиболее дешевым и достаточно эффективным методом индикации HPV-инфекции является цитологический. Обнаружение койлоцитов в сочетании с ядерной атипией, незрелостью, гиперкератозом и паракератозом является свидетельством папилломавирусной инфекции. Как было сказано выше, эти изменения наиболее заметны и часты при дисплазии 1-й и 2-й степени и практически отсутствуют при дисплазии 3-й степени. При обнаружении койлоцитов без клеток с ядерной атипией можно отличить дисплазию 1-й степени от только одной HPV-инфекции [34].

Одним из путей повышения диагностических возможностей является тестирование HPV. Для выявления HPV-инфекции наиболее часто применяются две методики: polymerase-chain reaction (PCR) и hybrid capture (HC) анализ [3].

I. Nindl и соавт. [25] были сравнены оба этих метода. Оказалось, что частота выявления HPV была на 14—20 % выше при применении PCR независимо от морфологии. В то же время как при том, так и при другом методе частота выявления HPV была значительно выше при CIN II—III, чем при CIN I и фоновых процессах. Также, с помощью этих реакций была проведена полуколичественная оценка ДНК-копий HPV и отмечено значительно большее их содержание при CIN II—III по сравнению с CIN I. Авторы заключают, что PCR является более чувствительной по сравнению с HC-анализом и может быть применена с целью мониторинга количества ДНК-копий HPV и корреляцией между морфологическими изменениями и выявлением HPV. Особенно предпочтительно применение PCR у больных с ASCUS и LSIL.

Другие авторы [22] отдают предпочтение HC-тесту по сравнению с PCR. Отмечена высокая степень корреляции ($p < 0,0001$) между положительным HC-тестом и выявлением CIN II—III (чувствительность 90—100 % и специфичность 96,5—86,4 %). Это свидетельствует о том, что

данный метод может быть применен для выявления женщин с CIN II—III при повторных незначительных цитологических отклонениях [30].

При сравнении эффективности методов цервикальной цитологии и PCR в обнаружении HPV-инфекции установлено, что метод PCR является более чувствительным, чем цитологический [34]. У женщин без дисплазии HPV-инфекция была выявлена цитологически в 8,6 % наблюдений, а с помощью PCR в 15,3 %. У женщин с дисплазией шейки матки признаки HPV-инфекции в 72,5 % случаев выявлены цитологически и в 90,1 % — при PCR. Среди больных с цитологическими признаками инфекции у 20 % PCR была отрицательной, в то же время среди пациенток с положительной PCR у 41 % отсутствовали цитологические признаки инфекции. В связи с этим женщины, инфицированные HPV высокого риска, имеющие нормальные цитограммы, должны быть повторно обследованы цитологически, так как среди пациенток этой группы у 5—7 % обнаруживается дисплазия [21].

При скрининге с помощью PCR на предмет выявления HPV-инфекции и оценки риска CIN обнаружено, что уровень риска CIN для женщин с отклонениями в кольпоскопической картине при наличии HPV-инфекции составил 76 %, тогда как для общей популяции — всего 11 %. В то же время отрицательный предсказательный уровень составил более 97 % в обеих группах [3]. Подобные же данные в отношении риска CIN (положительный предсказательный уровень более 80 %) получены А. К. Lie и соавт. [4].

О целесообразности тестирования HPV высокого риска с помощью HC-метода для выявления больных с CIN II—III в группе LSIL и для отбора больных для кольпоскопии в группе ASCUS заявляют N. W. Lee и соавт. [25]. В группу риска для HPV-тестирования должны включаться женщины с хроническим иммунодефицитом; те, кому предварительно проводилось лечение по поводу HSIL. С. Clavel и соавт. [39] сообщают о высокой чувствительности HPV теста для определения HSIL. Совпадение с

гистологическим диагнозом составило 100 %, тогда как при применении рутинной цитологии — всего 68,1 %.

Среди женщин, у которых цитологически обнаружена легкая дисплазия или ASCUS, в 5—10 % случаев впоследствии выявляется более серьезное поражение. Для повышения эффективности диагностики в этой группе больных целесообразно применение сочетания цитологического исследования и HPV-типирования [26]. Благодаря этому значительно повышается чувствительность и специфичность (соответственно 94,7 % и 73,2 %) диагностики и снижается доля женщин, направляемых на кольпоскопию (30,4 %). Рекомендуется направлять на кольпоскопию только тех женщин, у которых при повторном цитологическом исследовании выявлено SIL или с положительным тестом HPV-типов высокого риска, определенных с помощью HC-метода. При комбинации HPV-теста и цитологического обследования чувствительность возросла до 82,1 % [31]. В группе женщин с ASCUS частота выявления HSIL увеличивается в 2 раза при положительном HPV-тесте по сравнению с теми, у кого тест отрицательный. Проведение скрининга каждые два года с помощью Pap- и HPV-теста увеличивает продолжительность жизни женщин по сравнению с применением только одного Pap-теста при приемлемой стоимости обследования [11].

Однако рядом авторов высказывается сомнение в целесообразности широкого использования HPV-теста. Так, HPV-тест был проведен у 462 женщин, имевших после повторного цитологического исследования диагноз ASCUS или LSIL, с последующим кольпоскопическим и морфологическим обследованием. Как и предполагалось, обнаружена прямая связь между увеличением частоты обнаружения типов высокого риска HPV и усугублением тяжести CIN. Среди женщин, у которых при последующем динамическом наблюдении результат цитологического исследования был отрицательным, HPV обнаружен в 23,5 % случаев. В этой

группе CIN II и III диагностирована у 20,6 %. У больных с отрицательным HPV-тестом CIN II и III выявлена лишь у 5,9 % ($p < 0,001$). Однако, несмотря на такое различие, чувствительность положительного HPV-теста в предсказании риска CIN II и III составила всего 52 %. Среди 194 женщин, у которых при наблюдении цитология указывала на ASCUS и LSIL, при рутинном обследовании (кольпоскопия, биопсия) у 21,6 % выявлена CIN II или III (чувствительность 63 %, специфичность 62 %). В то же время среди 180 женщин, у которых HPV-тест был положительным и была проведена кольпоскопия и биопсия, CIN II или III выявлена у 25 % (чувствительность 67 %, специфичность 66 %). Таким образом, чувствительность и специфичность были идентичны в обоих случаях, однако стоимость обследования при использовании HPV-теста возрастала в 2 раза (\$692 против \$1246) [6].

A. L. Herbert и соавт. [36] были проанализированы данные литературы об использовании HPV-теста в случаях ASCUS/LSIL в сравнении с эффективностью одного цитологического исследования. Они нашли, что при применении данного теста в последующем назначается неоправданно большое число кольпоскопии и биопсий в сравнении с цитологическим методом. На основании вышеизложенного они заключили, что HPV-тестирование как метод рутинной диагностики при ведении больных с ASCUS нецелесообразен и может быть применен лишь в исследовательских целях.

По мнению M. A. Nobbenhuis и соавт. [22], при цитологическом выявлении легкой или даже умеренной дисплазии последующее направление на кольпоскопию с биопсией следует осуществлять только в тех случаях, когда повторно через 6 месяцев эти пациентки имеют положительный HPV-тест на типы высокого риска и аналогичный цитологический диагноз. Это может предотвратить излишне агрессивное лечение в случаях не прогрессирующей дисплазии.

При ASCUS или LSIL цитологическое исследование может быть повторено через 4—6 мес. Присоединение при этом тестирования на HPV уменьшает количество кольпоскопии на 45 % и позволяет выявить 90 % женщин с CIN II—III.

Тестирование HPV может быть более эффективно, чем повторное цитологическое исследование, однако чаще в случаях ASCUS, чем LSIL [29].

R. H. Kaufman и E. Adam предлагают два пути наблюдения за больными с ASCUS или LSIL. При первом повторное цитологическое исследование проводится через 3—6 месяцев, при отрицательном ответе — последующее наблюдение каждые 6 месяцев (цитологически). После трех отрицательных ответов — ежегодное последующее наблюдение. Если же при повторном исследовании вновь обнаруживается ASCUS или LSIL, то рекомендуется кольпоскопия с прицельной биопсией. При отсутствии патологии — цитологическое исследование каждые 6 месяцев до трех отрицательных анализов, если гистологически выявляются CIN I или признаки HPV-инфекции, то последующее цитологическое наблюдение также осуществляется каждые 6 мес. При обнаружении HSIL проводятся кольпоскопия, биопсия и соответствующее лечение. При втором пути наблюдения применяется HPV-тест. Если не выявляется HPV высокого риска, то последующее цитологическое исследование выполняется ежегодно. Если обнаружены типы HPV высокого риска, рекомендуется кольпоскопия с прицельной биопсией. Если при отрицательном HPV-тесте цитологически продолжает определяться ASCUS или LSIL, рекомендуется каждые 6 месяцев проводить цитологический контроль с HPV-тестированием. При сравнении этих двух методик наблюдения не обнаружено разницы в чувствительности, специфичности и отрицательном и положительном предсказательном уровне для CIN II—III. Однако стоимость обследования при второй методике в 2 раза выше.

Учитывая отсутствие сведений, свидетельствующих о том, что тестирование HPV снижает или может снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки, считают нецелесообразным использовать данный метод для скрининга рака шейки матки [27].

Однако отмечено, что только в популяциях с низким распространением HPV-инфекции первичный HPV-ДНК-скрининг демонстрирует одинаковые или несколько более высокие результаты по сравнению с цитологическим методом для выявления патологии шейки матки. Цитологический диагноз, указывающий на наличие данной инфекции, может быть дополнен HPV-тестированием. Более того, в популяциях с высоким уровнем HPV-инфекции многие женщины, инфицированные типами HPV высокого риска, не имеют CIN. В связи с этим применение в этих популяциях скрининга HPV увеличивает выявляемость инфекции всего на 10—15 %, что не имеет практической значимости [13].

На основании вышеизложенного авторы приходят к выводу, что широкое применение HPV-тестирования в клинической практике малоцелесообразно и должно быть ограничено научными исследованиями до тех пор, пока HPV-тестирование сможет увеличить выявляемость HSIL [2].

Однако многие авторы признают, что типирование HPV может помочь в определении риска прогрессирования заболевания и выявлении рецидивов при динамическом наблюдении. Существующая практика наблюдения недостаточно эффективна для предотвращения всех случаев рецидива рака шейки матки. Одно лишь цитологическое исследование является недостаточно чувствительным методом для того, чтобы оградить пациенток от риска рецидива [15].

В некоторых случаях инфекция может сохраняться в клетках без каких-либо морфологических проявлений, что объясняет ограниченность чувствительности цитологического метода в определении риска рецидива.

Нередко возникающий после оперативного лечения дискарриоз может быть причиной сложности последующего ведения таких больных и применения ненужного лечения. Следует помнить, что дискарриоз может быть результатом недостаточной эксцизии, большой величины поражения и наличия HPV-инфекции. С другой стороны, могут наблюдаться ложноположительные результаты как следствие незрелости физиологического метаплазированного эпителия, воспалительной реакции, атрофии эпителия при гипоэстрогенизме. HPV-инфекция может персистировать в клетках без демонстрации каких-либо морфологических отклонений, что частично объясняет ограниченную чувствительность цитологического метода в определении риска рецидивов [18, 38].

Кольпоскопическое наблюдение в таких случаях — еще менее надежный способ. После лечения CIN топография зоны трансформации изменена. При кольпоскопии невозможно визуализировать зону стыка эпителиев, поэтому это исследование не может быть полностью удовлетворительным [28]. В то же время нельзя не учитывать тот факт, что большинство больных с дисплазией — женщины детородного возраста, и сохранение последующей фертильности — важное требование проводимого лечения. Частота рецидивов составляет 10—15 %, несмотря на радикальное лечение и строгое последующее наблюдение. При этом установлено, что в большинстве случаев (82 %) признаки инфекции у больных с последующим рецидивом были обнаружены уже через 3 мес. после хирургического лечения. При обследовании 26 пациенток с рецидивом CIN через 3 мес. после конизации шейки матки по поводу CIN III (1-я группа) и 22 женщин контрольной группы (2-я группа) было обнаружено HPV-ДНК у 96 % женщин 1-й группы и не выявлено ни у одной женщины 2-й группы. Это может указывать на то, что большинство рецидивов является либо продолжением заболевания, либо субклинической HPV-инфекцией, которые не были должным образом ликвидированы. Хроническая инфекция

HPV высокого риска ответственна за развитие, существование и прогрессирование плоскоклеточной внутриэпителиальной неоплазии. Подтверждением этого является тот факт, что типы ДНК HPV при рецидиве соответствовали типам, выявленным до начала лечения. В 96—100 % рецидивов дисплазии после проведенного лечения обнаруживаются типы HPV высокого риска [15].

HPV-тестирование при динамическом наблюдении имеет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с цитологическим методом. При сравнении методики HPV-тестирования и Pap-теста у женщин после эксцизии шейки матки по поводу CIN (1-я группа) и фоновых и предопухолевых заболеваний (2-я группа) обнаружено, что чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная степень вероятности рецидива CIN при HPV-тесте составили 93 %, 84 %, 5,8, 0,08, а при Pap-тесте — 49 %, 87 %, 3,9, 0,586 соответственно. Таким образом, положительный HPV-тест демонстрирует более высокую степень вероятности в предсказании рецидива ($p < 0,001$) и его целесообразно использовать при ведении таких больных [38]. Подобной же точки зрения придерживаются голландские авторы, которые пришли к выводу, что определение типов HPV высокого риска четко коррелирует при первом посещении после лечения и развитием CIN II—III при последующем наблюдении, что практически исключает риск не диагностировать CIN II-III [12].

Показано, что в 74 % случаев тяжелой дисплазии в сочетании с HPV-инфекцией наблюдалось прогрессирование заболевания, тогда как при отсутствии HPV-инфекции прогрессия наблюдалась лишь у 25 % больных с тяжелой дисплазией. R. Коппо и соавт. проведено изучение 194 случаев умеренной и тяжелой дисплазии шейки матки. В 83 наблюдениях отмечено прогрессирование заболевания, а в 111 — регрессия. У 49 % (95/194) больных выявлено наличие HPV, причем наиболее часто (54 %) это

наблюдалось в возрастной группе 30—39 лет. HPV чаще выявлялся (57,8 %) у больных с прогрессированием заболевания, при этом в подавляющем был обнаружен 16-й тип HPV (39/48). В то же время при регрессии у большинства больных (57,7 %) HPV не был обнаружен. При сочетании CIN с HPV 16 прогрессирование заболевания наблюдалось в 56,5 % и только в 30,8 % — при сочетании с HPV 6 и/или 11 и 35,4 % — при отрицательной реакции на HPV. Риск прогрессии возрастает в HPV-положительной группе в 1,87 раза по сравнению с HPV-отрицательной группой ($p = 0,03$). Множественный логистический анализ показал, что присутствие HPV-инфекции (odds ratio — 2,23; $p = 0,01$) и степень поражения (odds ratio — 3,3; $p = 0,0002$) являются независимыми факторами риска для прогрессии CIN.

Подобные же данные сообщаются Y. Matsuura и соавт. В течение 5-летнего наблюдения HPV-ДНК не обнаружена в 81 % наблюдений с регрессией CIN II—III и выявлялась в 55 % случаев персистирующего или прогрессирующего заболевания. Более того, среди больных с отрицательной реакцией на HPV-ДНК у 63 % наблюдалась регрессия, а среди больных с положительной реакцией у 75 % отмечено прогрессирование болезни. Хроническая инфекция HPV высокого риска необходима для развития и поддержания CIN III. Так, среди 353 женщин с различными степенями дисплазии у 33 отмечена прогрессия до CIN III в течение периода наблюдения (33 месяца). У всех них имелась хроническая инфекция типами HPV высокого риска [21]. По данным K. U. Petry и соавт., не отмечено прогрессирования заболевания среди женщин с отрицательным HPV-тестом. Наблюдения показали, что типоспецифичная персистирующая HPV-инфекция способствует хроническому течению цервикальной дисплазии и влияет на прогноз заболевания [35]. Выявление вируса высокого онкогенного риска при CIN I указывает на необходимость

уменьшения контрольного периода наблюдения с 24 до 12 мес, а при наличии CIN II — к непосредственной терапии [24].

Оценка уровня HPV-ДНК может быть существенным подспорьем в предсказании величины и тяжести заболевания. Обнаружено, что уровень ДНК-HPV типов высокого риска, определенный с помощью HC (hybrid capture) метода, возрастал параллельно увеличению размеров и тяжести поражения. При увеличении величины поражения риск рецидива возрастает [19].

Во многих странах (случаях) проводится консервативное лечение больных с CIN I и II. Однако у части из них в последующем обнаруживают CIN III или инвазивный рак. Поэтому должны быть пересмотрены принципы ведения больных с длительно определяемой дисплазией 1-й или 2-й степени. Авторы рекомендуют проводить обязательное кольпоскопическое и гистологическое исследование. Консервативное лечение может быть проведено только тем больным, у которых выявлена отрицательная PCR-реакция на HPV-инфекцию [18].

Суммируя многочисленные исследования, следует признать, что применение HPV-тестирования в качестве метода скрининга для выявления патологии шейки матки не имеет преимуществ перед рутинным цитологическим методом. Однако весомость этого метода возрастает при динамическом наблюдении для определения риска рецидива или прогрессирования заболевания. Чувствительность и специфичность значительно увеличиваются при использовании цитологического метода и HPV-тестирования комплексно, особенно у больных с сомнительными цитологическими данными.

1.8. Основные меры профилактики рака шейки матки в Республике Узбекистан

Профилактика и лечение онкологических заболеваний у женщин — одна из актуальных проблем мировой медицины. В Узбекистане также

проводится широкомасштабная научно-практическая работа в данном направлении.

Поскольку основной причиной РШМ является ВПЧ, первичная профилактика должна быть направлена на снижение распространения инфекции в популяции. Наиболее эффективный метод первичной профилактики – вакцинация.

В Узбекистане на примере США, где была разработана вакцина Gardasil, которая рекомендована 16 июня 2006 г. «Консультативным комитетом по практике иммунизации»[42] к применению как защиты от рака шейки матки, так же внедрили применение данной вакцинации с профилактической целью.[40] Вакцинация в США проводится девочкам, начиная с 11-12 лет, троекратно. Цена 1 инъекции 120 долларов США (360 для полной иммунизации).

Подобная вакцина применяется и в некоторых странах Европы, (например в Греции, но уже по цене 185 евро за инъекцию). В России вакцина Гардасил зарегистрирована в 2006 году и также доступна для применения. В России официально зарегистрировано два вида вакцин: Гардасил и Церварикс. Вакцина Гардасил в отличие от Церварикса предназначена для профилактики заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типами, в то время как Церварикс лишь 16 и 18 типами. Обе вакцины доказали свою эффективность при многолетних клинических исследованиях. Вопрос этот остается актуальным в связи с тем, что в России в настоящее время ежегодная заболеваемость РШМ составляет 14,9 на 100 тыс. женщин [43]. В Санкт-Петербурге среди злокачественных новообразований женских гениталий РШМ занимает третье место после рака эндометрия и рака яичников, тогда как в России в целом остается на втором, уступая только раку эндометрия [40]. Более 40% женщин с установленным диагнозом инвазивного РШМ умирают от

прогрессирования заболевания в течение первых 5 лет с момента установления диагноза [43].

В Узбекистане более 8 тысяч девочек-подростков в возрасте от 13 до 15 лет прошли данную иммунизацию против рака шейки матки.

Вторичная профилактика предполагает раннее выявление и лечение лиц, имеющих предраковые изменения. Несмотря на успехи в разработке и внедрении вакцин против наиболее частых канцерогенных типов ВПЧ, на сегодняшний день наиболее важным методом профилактики РШМ является скрининговое обследование женского населения на наличие маркера предраковой стадии папилломавирусной инфекции – цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) [41]. Хорошо известно, что в большинстве экономически развитых стран Европы и Северной Америки внедрение программ скрининга позволило значительно снизить заболеваемость РШМ [43]. Однако в развивающихся странах, на долю которых приходится наибольшее количество случаев заболевания в мире, традиционные программы скрининга оказались неэффективными.

Следует отметить, что основное требование, которому должны отвечать программы скрининга, – высокая эффективность и низкая стоимость. Эффективность выявления женщин группы риска развития РШМ зависит от нескольких параметров: охват женского населения, чувствительность используемого метода и периодичность проведения исследований. При использовании цитологического метода скрининга, начиная с возраста 25–30 лет, с 3–5-летним интервалом и не менее чем 75% охвате женского населения удастся достичь снижения заболеваемости РШМ на 70–80%, при условии достаточно высокой чувствительности цитологического метода [42]. Однако основным недостатком этого метода как раз является его низкая чувствительность, варьирующая в пределах 40–70%, составляя в среднем 50% [43]. Причины такой низкой чувствительности метода обсуждаются. По одним данным, в 70–90%

случаев причиной ложноотрицательных цитологических ответов является некачественный забор материала для исследования и в 10–30% – ошибочная интерпретация цитологических данных. По другим данным, наоборот, отмечается низкая сопоставимость между лабораториями при тестировании одних и тех же препаратов – от 11 до 80%. Кроме того, высока доля сомнительных результатов (до 15% ASCUS, ASC-H), требующих повторных и подтверждающих исследований. Таким образом, предсказательная ценность отрицательного результата оказывается низкой, что требует более частого проведения исследований и приводит к удорожанию программы скрининга. В связи с этим в последние годы в скрининге все больше стали использоваться тесты, позволяющие выявлять ДНК ВПЧ (ВПЧ-тесты).

Многочисленные международные исследования продемонстрировали более высокую чувствительность ВПЧ-тестов в выявлении ЦИН в сравнении с цитологическими. Доказано, что получение отрицательного результата ВПЧ-теста позволяет значительно увеличить интервал между повторными тестированиями [11].

Министерством здравоохранения Узбекистана совместно с Фондом «Форум культуры и искусства Узбекистана», фондом «Соғлом авлод учун» и Фондом народонаселения ООН проводится ряд соответствующих мероприятий направленных на профилактику рака шейки матки.

В Андижане, Навои, Нукусе и Ташкенте организованы скрининг-центры по проведению цитологических обследований. Кроме того, государственными и негосударственными организациями регулярно проводятся благотворительные акции, различные марафоны и беседы, направленные на пропаганду здорового образа жизни среди населения, привлечение женщин и девушек к первичному медико-профилактическому обследованию.

Проводятся конференции, посвященные результатам применения новейших методик лечения рака шейки матки, проектам медико-социальной патронажной службы, направленным на укрепление репродуктивного здоровья, перспективам развития цитологической скрининг-службы, актуальным вопросам акушерства и гинекологии и их решению.

Со второго квартала 2013 года в рамках Программы дальнейшего развития и укрепления материально-технической базы онкологической службы на 2012-2015 годы в Узбекистане планируется внедрение массовых скрининг-обследований населения на предмет выявления онкозаболеваний.

Это должно способствовать выявлению больных раком на ранних стадиях и кардинальному повышению эффективности работы онкологов. Ранние формы рака лечатся намного успешнее, чем запущенные.

Реализацию новой инициативы начнут со скрининга рака шейки матки и рака молочной железы, который в последующем будут проводить на регулярной основе. Со временем перечень заболеваний на предмет, которых областные и городские онкологические диспансеры проводят массовые скрининговые исследования, будет расширяться, подчеркнули в главном управлении организации лечебно-профилактической помощи Министерства здравоохранения Узбекистана.

Рак шейки матки и рак молочной железы стали первыми заболеваниями, с которых начнется внедрение массового скрининга, обусловлено несколькими причинами, которые отмечает директор Республиканского онкологического научного центра Саримбек Наврузов: "Такое решение было продиктовано государственной политикой, направленной на существенное оздоровление женщин, а также охрану материнства и детства. Во-вторых, эти заболевания занимают первые строчки среди основных онкологических патологий, являющихся причиной летальных исходов женщин в раннем возрасте. Немаловажным фактором,

повлиявшим на выбор, является и то, что онкологические диспансеры наиболее готовы к проведению массового обследования населения на предмет выявления этих заболеваний. В них есть специальные кабинеты, оснащенные маммографами для диагностики рака молочной железы и специальные смотровые кабинеты для выявления рака шейки матки. К тому же в стране имеется опыт по проведению массовых мероприятий по выявлению этих заболеваний, что пригодится в постановке новой работы"[41].

Выводы к главе I

Следует отметить, что развитие РШМ – вероятностный процесс, зависящий не только от инфицирования онкогенными папилломавирусами но и от целого ряда экзо- и эндогенных факторов. Безусловно, среди эндогенных сопутствующих факторов важнейшее значение имеет фоновая патология шейки матки, предрасполагающая к персистенции папилломавирусов. Анализ литературных данных позволяет говорить о высокой ее частоте у женщин, инфицированных онкогенными типами папилломавирусов.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Материалом исследования послужили результаты, полученные на основе успешно проведенной сотрудниками Ташкентского областного онкологического диспансера работы по скринингу женщин на носительство HPV инфекции для определения значения данного исследования в системе здравоохранения. В процессе проведения скрининга было обследовано 1716 женщин жительниц г. Алмалыка. В задачи проведения скрининга среди женщин г. Алмалыка, включаемых 40 критериев оценки, входило изучение инфицированности на ВПЧ, выявление фоновых заболеваний, а так же определение эффективности ВПЧ Digene-Теста. На основании полученных данных нами было проведено повторное обследование 264 женщин с положительным ВПЧ-тестом с целью выявления у них фоновых заболеваний, а так же определения частоты встречаемости ВПЧ-инфицирования в каждом возрастном промежутке. В ходе исследования был проведен клинический осмотр 264 женщин с повторным проведением ВПЧ-теста.

2.2. Методы исследования

Основными методами, применяемыми в ходе исследования 1716 женщин, было анкетирование, которое включало в себя 40 вопросов и клинический осмотр женщин принимавших участие по скринингу рака шейки матки. В вопросы анкетирования входило определение половозрастных характеристик, имя, фамилия и отчество респонденток их место работы, семейное положение, количество браков и сексуальных партнеров. Определялся возраст начала половой жизни, менархе, менопаузы. Учитывался характер менструаций, количество беременностей, а так же возраст первой беременности и последней беременности. Количество и возраст первых и последних родов. Количество аборт,

возраст первого и последнего аборта. Были ли выкидыши, если были, то учитывался возраст, когда случился выкидыш. Определялось, какое количество женщин являются бесплодными. Наблюдались ли внутриматочные кровотечения, определялась их длительность. Определялось применение и длительность оральных и инъекционных контрацептивов. Наличие наследственной предрасположенности и наличие хронических воспалительных заболеваний гениталий. Наличие ранее перенесенных ИППП, предраковых заболеваний. Так же учитывался социальный фактор, наличие эндокринных заболеваний, хронической анемии, профессиональной вредности. Когда в последний раз посещала гинеколога, количество посещений гинеколога за последний год.

После проведения скрининга среди 1716 женщин жительниц г.Алматы, и выявления из общего числа обследуемых 264 (15.4%) инфицированных ВПЧ, нами было проведено повторное обследование не только среди женщин инфицированных ВПЧ. Целью нашего исследования было повторное проведение ВПЧ – тест (Digene test), для более точной диагностики. А так же проведение клинического осмотра женщин для выявления у них фоновых заболеваний. В ходе исследования определялся возраст инфицированных женщин для определения частоты встречаемости в каждой конкретной возрастной категории.

Методика проведения ВПЧ – тест (Digene test). Во влагалище вводится гинекологическое зеркало. С шейки матки при помощи марлевого тампона удаляются влагалищные выделения. Специальная маленькая щеточка вводится внутрь и прокручивается вокруг своей оси 3 раза в канале шейки матки. Затем щеточка вынимается из шейки матки и помещается в специальную пробирку со средой. На концах щетки во время прокручивания оседают клетки эпителия шейки матки. Эти клетки в и будут тестироваться в лаборатории на наличие какого-либо из тринадцати

злокачественных типов вируса папилломы человека, т.е. на - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 типы.

Цервикальный мазок для ВПЧ-теста представляет собой очень простое, быстрое и совершенно безболезненное для пациентки исследование. Его проводят во время обычного осмотра на гинекологическом кресле. С профилактической целью мазок делается практически каждой женщине с момента начала ею половой жизни. Основная цель взятия мазка - выявление тех изменений в клетках шейки матки, которые впоследствии могут перерасти в раковые образования. В том случае, если женщина обращается к врачу-гинекологу регулярно, изменения фиксируются на самой ранней стадии, которая характеризуется минимальными требованиями к лечению. При этом стоит помнить, что результаты мазка иногда не позволяют поставить окончательный диагноз и требуются другие методики дообследования.

В ходе проведения ВПЧ-теста, цитологический мазок брался, согласно требованиям. Во влагалище вводилось гинекологическое зеркало, затем с шейки матки при помощи марлевого тампона удаляются влагалищные выделения. Специальная маленькая щеточка вводится внутрь и прокручивается вокруг своей оси 3 раза в канале шейки матки. Затем щеточка вынимается из шейки матки и помещается в специальную пробирку со средой. На концах щетки во время прокручивания оседают клетки эпителия шейки матки. Эти клетки и будут тестироваться в лаборатории на наличие какого-либо из тринадцати злокачественных типов вируса папилломы человека, т.е. на - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 типы. Совокупность вышеперечисленных манипуляций обеспечивала точные результаты. Диагностика ВПЧ проводилась на аппарате Hybrid Capture System DML 2000 Instrument (Германия). Данный прибор со встроенным средством измерения и предназначен для измерения уровня хемилюминесценции в диапазоне 300-650 нм. Прибор используется для

работы с 96-луночными непрозрачными микропланшетами, входящими в диагностические наборы hc2 Digene Test. Прибор работает под управлением персонального компьютера «SAMSUNG R60plus»

За 2 дня до начала теста пациенткам рекомендовалось избегать следующего, поскольку это может замаскировать аномальные клетки и привести к ложноотрицательным результатам мазка:

- Половые сношения
- Спринцевания
- Вагинальные препараты (кроме выписанных врачом)
- Вагинальные контрацептивы, такие как контрацептивные пены, кремы или желе.

Проведение ВПЧ-теста (Digene Test), являлось частью гинекологического осмотра. Само взятие мазка занимало около 1 минуты от общего времени осмотра.

В ходе взятия мазка женщина лежала на гинекологическом кресле, на спине, колени приподняты, а ноги зафиксированы в стремена. Врач использовал пластмассовое зеркало одноразового использования, чтобы открыть влагалище так, чтобы стенки влагалища и шейки матки можно было четко видеть. Образец слизи и клеток был получен из шейки матки (части матки, которая выходит во влагалище) и слизистой оболочки цервикального канала (внутри шейки матки) с помощью небольшой цервикальной кисточки.

Выводы к главе II

Материалом исследования послужили результаты, полученные сотрудниками Ташкентского областного онкологического диспансера по скринингу 1716 женщин жительниц г.Алмалыка. На основании полученных данных нами было проведено повторное обследование женщин с положительным ВПЧ Digene-тестом с целью выявления у них фоновых заболеваний, а так же определения частоты встречаемости ВПЧ-инфицирования в каждом возрастном промежутке. В процессе повторного скрининга было исследовано 264 (15.4%) инфицированных ВПЧ женщин. Применялись статистические, математические методы в процессе подсчета и обработки полученных данных, анализ литературных данных, метод клинического осмотра женщин на предмет наличия фоновых заболеваний. Для определения ВПЧ инфицированных применялся ВПЧ Digene-тест, для более точной диагностики. Диагностика ВПЧ проводилась на аппарате Hybrid Capture System DML 2000 Instrument (Германия). Данный прибор со встроенным средством измерения и предназначен для измерения уровня хемилюминесценции в диапазоне 300-650 нм. Прибор используется для работы с 96-луночными непрозрачными микропланшетами, входящими в диагностические наборы hc2 Digene Test. Прибор работает под управлением персонального компьютера «SAMSUNG R60plus».

ГЛАВА III

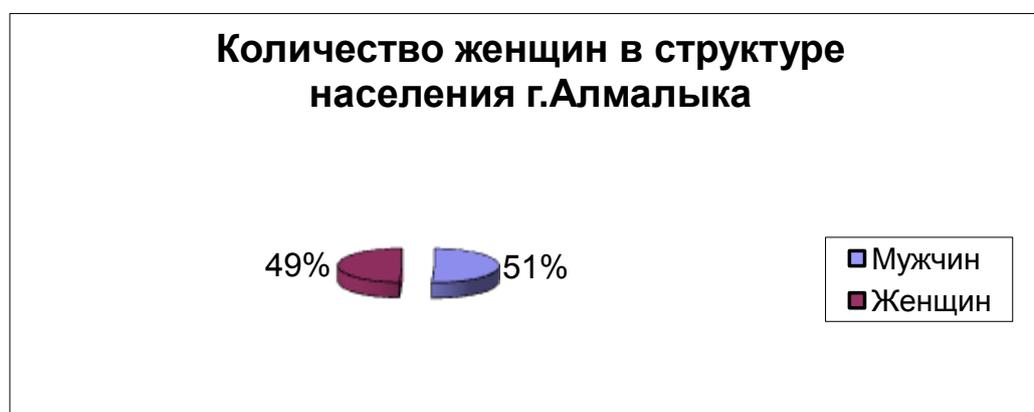
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Результаты исследования проводимого среди женщин г.Алмалыка на носительство ВПЧ

В результате проведенного скрининга женщин на носительство HPV инфекции было обследовано 1716 жительниц г. Алмалыка.

Диаграмма 3.1.

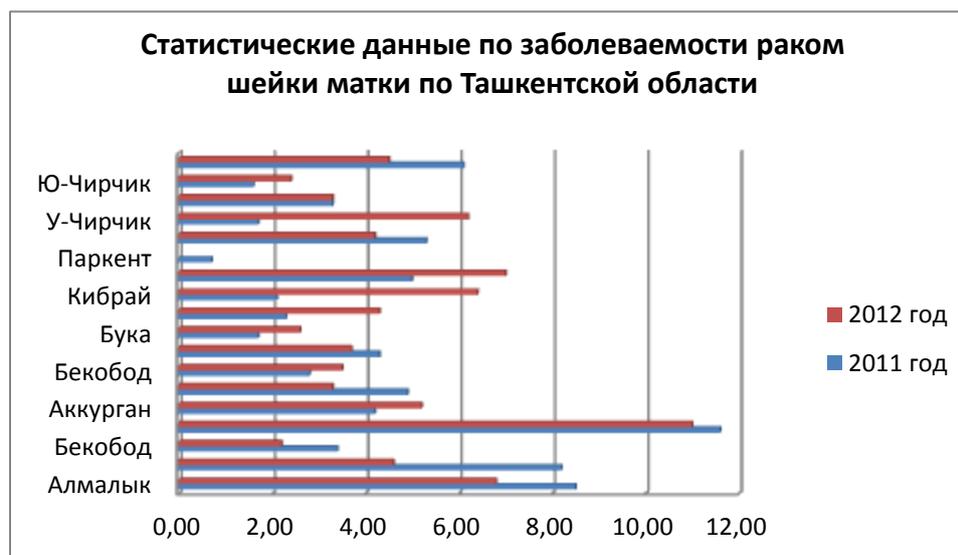
Общее количество женщин в г.Алмалыке



Население г.Алмалыка составляет 121 025 человек, из них женщин 59 625 (49%).

Диаграмма 3.2.

Статистические данные заболеваемости раком шейки матки в Ташкентской области за 2011-2012 г.



Заболеваемость рака шейки матки на 100 тыс. населения в г. Алмалыке в 2011 году составила 8.5 в 2012 году составила 6.8.

Диаграмма 3.3.

Статистические данные заболеваемости раком шейки матки в Узбекистане за 2011-2012 г.



Анализ статистических данных показывает, что в Бухарской, Кашкадарьинской, Новоийской, Самаркандской, Ташкентской, Ферганской, Хорезмской областях, а так же по Республике наблюдается тенденция роста заболеваемости раком шейки матки. В Андижанской, Джизакской, Сурхандарьинской, Сырдарьинской областях, городе Ташкенте и

Республики Каралпакстан наблюдается тенденция снижения роста заболеваемости раком шейки матки.

Таблица 3.1.

Возрастной ценз обследованных женщин

Возраст	Общее число обследованных женщин	
	Абс.число	%
16-19	2	0.12%
20-29	204	11.9%
30-39	452	26.4%
40-49	629	36.5%
50-59	380	22.1%
60+	49	3%
	1716	100%

Общее количество обследованных женщин 1716, минимальный возраст женщин принимавших участие в скрининге составил 16 лет. Максимальный возраст женщины принимавшей участие в скрининге 65 лет. Из общего количества обследованных женщин 37% составляли женщины в возрасте от 40 до 49 лет, 26% женщины от 30 до 39 лет, 22% от 50 до 59 лет и 3% женщин были в возрасте 60 и более.

Таблица 3.2.

Возрастной ценз обследованных и инфицированных женщин

Возраст	Общее число обследованных женщин		Число женщин инфицированных ВПЧ	
	Абс. число	%	Абс. число	%
16-19	2	0.12%	-	-
20-29	204	11.9%	36	17.6%
30-39	452	26.4%	80	17.7%
40-49	629	36.5%	88	13.9%
50-59	380	22.1%	53	13.9%
60+	49	3%	7	14.2%
	1716	100%	264	15.4%

Обследование показало, что из общего числа 1716 обследуемых женщин, 264 (15.4%) являются инфицированными ВПЧ. Наибольший процент, инфицированный ВПЧ 17.7%, был отмечен в возрастной категории от 30 до 39 лет, 17.6% инфицированных находились в возрастной категории от 20 до 29 лет, 14% приходилось на женщин в возрасте 60 лет и

более, одинаковые показатели по 13.9% были отмечены в возрастных группах от 40 до 49 лет и от 50 до 59 лет.

Таблица 3.3.

Результаты мазков ВПЧ Digene-теста у женщин инфицированных ВПЧ

	Женщины инфицированные ВПЧ	
	Абс. число	%
Без патологии	164	56%
Воспаление	89	33.4%
CIN I	13	5%
CIN II	9	3.1%
CIN III	-	-
РШМ	1	0.3%
Неудовлетворительные мазки	6	2.2%
Всего	264	100%

У 56% женщин инфицированных ВПЧ, патологии не обнаружилось. Воспалительные заболевания были выявлены у 33.4% женщин. Предраковые состояния (CIN I, II,III) в группе инфицированных ВПЧ составили: CIN I – 5%, CIN II – 3.1%, CIN III – 0.

Таблица 3. 4.

Фоновые заболевания у женщин инфицированных ВПЧ

№		Женщины инфицированные ВПЧ	
		Абсолютное число	%
	Здоровые	129	49%
Фоновые заболевания			
1	Эрозия шейки матки	121	46%
2	Полип шейки матки	12	4.4%
3	Эрозированный эктропион шейки матки	1	0.3%
4	Лейкоплакия вульвы	1	0.3%
	Всего	264	100%

Максимальный процент из фоновых заболеваний шейки матки в популяции (1716) и группе инфицированных ВПЧ (264) составляют: эрозии шейки матки – 50.5% и 46%. Полипы стоят на втором месте после эрозии шейки матки и составляют в общей популяции 5.7% и в группе инфицированных 4.4%.

Выводы к главе III

В обследованной популяции женщин процент инфицированных составляет 15.4 %. Пик инфицированности приходится на возрастные группы: 20-29 лет – 17.6%, 30-39 лет – 17.7%. Максимальный процент из фоновых заболеваний шейки матки в популяции и группе инфицированных ВПЧ составляют: эрозии шейки матки – 50.5% и 46%, полипы – 5.7% и 4.4%. Предраковые состояния (CIN I, II,III) в группе инфицированных ВПЧ составляют: CIN I – 5%, CIN II – 3.1%, CIN III – 0.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире и первое место среди причин женской смертности от рака в развивающихся странах. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев РШМ, каждый второй из которых заканчивается смертью пациентки в течение первого года после постановки диагноза. В экономически развитых странах отмечается тенденция к омоложению болезни – заболеваемость у женщин репродуктивного возраста за последние 10–15 лет увеличилась вдвое. В Республике Узбекистан заболеваемость раком шейки матки (РШМ), остается актуальной на протяжении многих лет. г. Ташкент - 11.6, Навоинская область - 10.8, Наманганская область – 13.1, Хорезмская область - 12.2, Ташкентская область - 9.2. По Республике Узбекистан - 8.8 на 100 тыс. населения. Рак шейки матки занимает второе место среди злокачественных заболеваний репродуктивной системы женщин и первое место среди онкопатологии гениталий. Основной причиной возникновения РШМ является инфицирование женщин ВПЧ. Различные типы ВПЧ выявляются в 95% -99.7% биоптатов РШМ. Различают два типа онкогенных вируса:

- Высокоонкогенные -16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68,73,82
- Низкоонкогенные -6,11,36,42,43,44,46,47 и 50

Мишенью поражения онкогенных ВПЧ является переходная зона шейки матки, где располагаются резервные клетки. В связи, с чем актуальны вопросы проведения скрининговых программ с использованием инновационных методов диагностики.

Широкое внедрение скрининговых программ во многих развитых странах позволило значительно снизить заболеваемость и смертность от РШМ за счет своевременного выявления и адекватного лечения предопухолевых состояний шейки матки (ШМ).

Среди основных методов диагностики рака шейки матки отмечают следующие: цитологический скрининг ПАП-тест, расширенная кольпоскопия, морфологическое исследование, лабораторный тест: метод HPV-Digene-тест, ПЦР, ЛЦР. Наличие ДНК ВПЧ на основе анализа ПЦР не позволяет полностью оценить клиническую ситуацию и строить прогноз. Для этого необходимо шире применять такие новые технологии инструментального анализа, как ВПЧ – тест (Digene test) или цитологическое исследование по Папаниколау (ПАП-тест), жидкостная цитология и другие.

В настоящее время в развитых странах внедрен метод, позволяющий определить вирусную нагрузку – ВПЧ Digene-тест, который имеет несомненные преимущества, так как позволяет не только выявить 13 высокоонкогенных типов ВПЧ, но и определить клинически значимую концентрацию ДНК в ткани, которая может служить прогностическим критерием развития заболевания и определить тактику врача в каждой конкретной ситуации. Метод одобрен организацией по контролю за качеством лекарственных и пищевых средств (РВА) как скрининговый метод в США. Однако до настоящего времени метод не всегда доступен в клинической практике ввиду его высокой стоимости.

Успех цитологического скрининга рака шейки матки зависит от его организации. До настоящего времени не решен вопрос о возрастном составе населения, подлежащего цитологическому скринингу, и периодичности его проведения. В различных странах интервалы между скринингами колеблются от 1 года до 5 лет. По нашему мнению, интервал между цитологическими скринингами не должен превышать 2-3 года, и обследование должны проходить все женщины с возраста начала половой жизни, оптимально - с 20 до 65 лет.

Проведение ВПЧ Digene-Теста вместе с цитологическим исследованием является «золотым стандартом» в диагностике

папилломавирусного поражения шейки матки. Поскольку ВПЧ Digene-Тест определяет концентрации вируса, при которых происходит развитие онкологического процесса, то используя различные методы лечения можно предотвратить процесс развития неоплазии.

Данный тест рекомендуется для скрининговых исследований у женщин старше 30 лет, а также в случаях неопределенного результата PAP-теста. Если ВПЧ Digene-Тест положителен у женщин моложе 30 лет и при этом отсутствуют признаки ПВИ, то необходимо провести повторное исследование через 9-12 месяцев. Если же тест положительный у женщин старше 30 лет, то это говорит о персистенции вируса. При наличии клинической картины (определенные изменения при кольпоскопии и цитологическом исследовании) врачу следует сделать вывод о возможном высоком риске развития рака шейки матки. Если же у женщин старше 30 лет тест отрицателен, то рекомендуется его повторное проведение через 1-3 года.

Впервые цитологический скрининг стал проводиться в зарубежных странах. Так, например, в Канадской провинции Британская Колумбия он был применен впервые в 1949 году, в США и Китае в 1950 годы, в Японии и Швеции в 1960 годы, в Германии с начала -1970 годов. В странах бывшего СССР был применен впервые в 1964 году в Ленинградской области.

В Узбекистане впервые было внедрено проведение скрининга на носительство вируса папилломы человека у женщин по методу HPV-Digene-тест в 2008 году в городе Алмалыке сотрудниками Ташкентского областного онкологического диспансера. В результате проведенного скрининга женщин на носительство ВПЧ инфекции было обследовано 1716 жительниц г. Алмалыка. Население г. Алмалыка составляет 121 025 человек, из них женщин 59 625 (49.2%).

Материалом нашего исследования послужили результаты, полученные сотрудниками Ташкентского областного онкологического

диспансера по скринингу 1716 женщин жительниц г.Алматы. На основании полученных данных нами было проведено повторное обследование женщин с положительным ВПЧ-тестом с целью выявления у них фоновых заболеваний, а так же определения частоты встречаемости ВПЧ-инфицирования в каждом возрастном промежутке.

В процессе повторного скрининга было исследовано 264 (15.4%) инфицированных ВПЧ женщин. Применялись статистические, математические методы в процессе подсчета и обработки полученных данных, анализ литературных данных, метод клинического осмотра женщин на предмет наличия фоновых заболеваний. Для определения ВПЧ инфицированных применялся ВПЧ Digene-Тест, для более точной диагностики. Диагностика ВПЧ проводилась на аппарате Hybrid Capture System DML 2000 Instrument (Германия). Данный прибор со встроенным средством измерения и предназначен для измерения уровня хемилюминесценции в диапазоне 300-650 нм. Прибор используется для работы с 96-луночными непрозрачными микропланшетами, входящими в диагностические наборы hc2 Digene Test. Прибор работает под управлением персонального компьютера «SAMSUNG R60plus».

В результате собственных исследований было определено, что общее количество обследованных женщин 264, минимальный возраст женщин принимавших участие в скрининге составил 16 лет. Максимальный возраст женщины принимавшей участие в скрининге 65 лет. Из общего количества обследованных женщин 37% составляли женщины в возрасте от 40 до 49 лет, 26% женщины от 30 до 39 лет, 22% от 50 до 59 лет и 3% женщин были в возрасте 60 и более. Наибольший процент, инфицированный ВПЧ 17.7%, был отмечен в возрастной категории от 30 до 39 лет, 17.6% инфицированных находились в возрастной категории от 20 до 29 лет, 14% приходилось на женщин в возрасте 60 лет и более, одинаковые показатели по 13.9% были отмечены в возрастных группах от 40 до 49 лет и от 50 до 59

лет. У 56% женщин инфицированных ВПЧ, патологии не обнаружилось. Воспалительные заболевания были выявлены у 33.4% женщин. Предраковые состояния (CIN I, II,III) в группе инфицированных ВПЧ составили: CIN I – 5%, CIN II – 3.1%, CIN III – 0. Максимальный процент из фоновых заболеваний шейки матки в популяции (1716) и группе инфицированных ВПЧ (264) составляют: эрозии шейки матки – 50.5% и 46%. Полипы стоят на втором месте после эрозии шейки матки и составляют в общей популяции 5.7% и в группе инфицированных 4.4%.

ВЫВОДЫ

1. Среди эндогенных сопутствующих факторов важнейшее значение имеет фоновая патология шейки матки, предрасполагающая к персистированию папилломавирусов. Анализ литературных данных позволяет говорить о высокой ее частоте у женщин, инфицированных онкогенными типами папилломавирусов.
2. Проведение ВПЧ Digene-Теста вместе с цитологическим исследованием является «золотым стандартом» в диагностике папилломавирусного поражения шейки матки. Поскольку ВПЧ Digene-Тест определяет концентрации вируса, при которых происходит развитие онкологического процесса, то используя различные методы лечения можно предотвратить процесс развития неоплазии. ВПЧ Digene-Тест входит в систему скрининга рака шейки матки во всех развитых странах мира. Он показал свою эффективность в ранней диагностике РШМ во многих странах мира, где данный тест является обязательным при проведении профилактических осмотров у гинеколога, частота и смертность от рака шейки матки снизилась на 70-80 % за последние 40 лет.
3. Скрининг на ВПЧ это обследование, которое позволит при помощи диагностического теста выявить фоновые заболевания РШМ на доклиническом уровне. Внедрение ВПЧ теста в службы ПМСП как обязательного элемента скрининга, подпадающих под группы риска, позволит значительно снизить частоту встречаемости и смертность от рака шейки матки.
4. В обследованной популяции 1716 женщин процент инфицированных составляет 264 (15.4 %). Пик инфицированности приходится на возрастные группы: 20-29 лет – 17.6%, 30-39 лет – 17.7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Совершенствование онкологической помощи больным раком шейки матки путем организации правильной и качественной работы смотровых кабинетов во всех лечебно-профилактических учреждениях, внедрения в их работу диагностической прогностической карты риска заболевания раком шейки матки и использования ВПЧ- Digene-Тест при медицинских осмотрах населения.

2. Создание базы данных женского населения, подлежащего скринингу по раку шейки матки, с выделением групп риска. Охват женщин фертильного возраста активными профилактическими осмотрами должен быть не менее 80%.

3. Проведение углубленного инструментального и лабораторного обследования женского населения в зонах повышенного онкологического риска (в зонах связанных с вредным производством – Бекобад, Чирчик, Ангрэн, Алмалык) и в группах онкологического риска по возникновению рака данной локализации (в группах риска – 2 раза в год, в зонах риска – один раз в год).

4. Совершенствование организационных форм скрининга рака шейки матки путем использования метода ВПЧ Digene-Тест, значительно повышающего эффективность исследования.

5. Обеспечение своевременного профилактику и лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, а также диспансеризацию данного контингента пациентов.

6. Усиление организационно-методической деятельности онкологических диспансеров и их взаимодействие с лечебно-профилактическими учреждениями. Систематически проводить для врачей общей лечебной практики тематические семинары по ранней диагностике и лечению рака женских половых органов и особенностям региональной распространенности злокачественных новообразований шейки матки

7. Необходимо формировать среди женщин важность сохранения своего здоровья, важно воспитывать в женщинах самосознание необходимости плановых визитов к гинекологу. Для чего необходимо совершенствовать консультативную службу в ПМСП.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Тезис «Врач онколог-хирург, терапевт или психолог» Султанов Д.Т.//Республиканская научно-практическая конференция «Роль ассоциации врачей Узбекистана в реформировании системы здравоохранения Узбекистана» посвященная 20летию ассоциации врачей Узбекистана, Ташкент 2012г., стр. 157

2. Тезис «Проблема рака. Взгляд вперед» Абдихакимов А. Н., Султанов Д.Т., Алиджанов Х. Ф.//Республиканская научно-практическая конференция «Роль ассоциации врачей Узбекистана в реформировании системы здравоохранения Узбекистана» посвященная 20летию ассоциации врачей Узбекистана, Ташкент 2012г., стр. 147-148

3. Тезис «Роль диспансера в судьбе онкологического больного» Султанов Д. Т., Холтоев У. Т.//Республиканская научно-практическая конференция «Роль ассоциации врачей Узбекистана в реформировании системы здравоохранения Узбекистана» посвященная 20летию ассоциации врачей Узбекистана, Ташкент 2012г., стр. 157-158

4. Статья «Эпидемиология злокачественных заболеваний по Ташкентской области за 2007-2011 годы», Султанов Д.Т., Абдихакимов А.Н., Алижанов Х.Ф., Жураев Р.К./ Материалы республиканской научно-практической конференции «Проблемы гигиены, санитарии и профессиональной патологии», 26 апреля 2013 года, стр.308-210

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Работы президента И.А. Каримова

1. И.А. Каримов «Здоровая мать - здоровый ребенок»// материалы международного симпозиума, Ташкент 2011 г.

Основная литература:

2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году. Сборник “Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000”. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. С. 85–106.
3. Agular L.V., Lazcano-Ponce E., Vaccarella S. Human papillomavirus in men: comparison of different genital sites // Sex.Transm.Inf. 2006. V. 82. P. 31-33.
4. A. K. Lie, Andrae B, Kemetli L, Sparén P, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. J Natl Cancer Inst. 2008;100:622-629.
5. Adam E., Kaufman R. H., Berkova Z. et al.//Am. J. Obstet. Gynecol. - 1998. -Vol. 178. -P. 1235-1244.
6. Arbyn M., Sasieni P., Meijer C.J. et all. Clinical applications of HPV testing: A summary of metaanalyses // Vaccine, 2006 Aug V. 24 Suppl 3: P.78-89.
7. Bistoletti P., Zellbi A., Morenno-Lopez J., Hjerpe A.//Cancer. -1988. -Vol. 62. -P. 2056-2059.
8. Baseman J.G. and Koutsky L.A. 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. Journal of Clinical Virology, 32(1): 16-24.
9. Баранов В.С. и др. Геном человека и гены "предрасположенности". (Введение в предиктивную медицину). - СПб.: Интермедика, 2000.- 272 с.
10. Cuzick J., Mayrard M., Ronco G. et all. New dimentions in cervical canser screening. Vaccine. 2006 Aug 21;24 Suppl 3: P. 90–97.

11. Dalstein V., Bory J., Graesslin O. et al. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Monsonago J (ed). Emerging issues on HPV infections: from science to practice. Basel Karger, 2006. P. 103–119.
12. Gravity P.E, Burk R.D, Lorincz A. et al. A comparison between real-time polymerase chain reaction and hybrid capture 2 for human papillomavirus DNA quantification. Cancer. 2003. V. 12: P. 477–484.
13. Кондриков Н.И., Ранняя диагностика рака шейки матки: СПб.: Интермедика, 2001.- 27 с.
14. Куевда Д.А., Шипулина О.Ю. Генодиагностика папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска. Количественный подход. Патология шейки матки и генитальные инфекции / под редакцией В.Н. Прилепской. М.: “МЕДпресс-информ”, 2008.
15. Кузнецов В.В. Клинико - патогенетические обоснования усовершенствования скрининга рака органов репродуктивной системы у женщин (матка, яичники, молочная железа): Автореф. дис. д-ра. мед. наук.- СПб., 1991.- 53 с.
16. Коротяев А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология, СПб. : СпецЛит, 2002.
17. Краснопольский В. И. , Радзинский В. Е. , Буянова С. Н. , Манухин И. Б. , Кондриков Н. И. Патология влагалища и шейки матки. М. : Медицина, 1997, 128-35. 7. Головина Л. И. Кольпоскопическая и цитологическая оценка плоских кондилом и их связи с интраэпителиальной неоплазией шейки матки. Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук - С-П. 1994.
18. Муратходжаев Н.К., Маджидов У.В. Динамик онкологических показателей в Узбекистане за последние десятилетия. Ташкент, 2005. 65 с.

19. Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:675-683.
20. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Издательский дом “Аэрограф-медиа”, 2001. 112 с.
21. Минкина Г.Н., Комарова Е.В., Шипулина О.Ю., Куевда Д.А. Результаты ВПЧ-ДНК генотипирования у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России.
22. M. A. Nobbenhuis, McCrory D.C, Matchar D.B., Bastian L. et al. Evaluation of cervical cytology. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 1999 Jan, V. 5. P. 1–6.
23. Meijer Chris J.L.M., Berkhof J., Castle P.E. et al. Guidelines for human papillomavirus DNA tests requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older // *Int. J. Cancer*. 2009. Feb 1. Vol. 124(3). P. 516–520.
24. Munk C., Svare El., Poll P., Bock J.E., Kjaer S.K. Risk factors and association with Papanicolaou smear history // *Sexual Transmitted Diseases*. 1997 Nov.; V. 24. P. 567–572.
25. Nindl E., N. W. Lee, Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // *International Journal of Cancer*. 2004. V. 111, P. 278–285.
26. National Cancer Institute. Cervical Cancer Screening (PDQ®). http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/cervical/HealthProfessionals/Section_115. Accessed June 2011.
27. «Препараты аллоферона в лечении папилломавирусных инфекций» Авторы: М.Д.Иващенко, М.Ю.Серебряков, М.С.Тищенко

28. Прилепская В. Н. Возрастные особенности шейки матки. Современные методы диагностики патологии шейки матки. Акуш. и гин. 1998; 6: 51-4.
9. Прилепская В. Н. , Роговская С. И. , Межевитинова Е. А. Кольпоскопия. Практическое руководство. М. 1997.
29. Parkin D.M, Bray F. The burden of HPV-related cancers // Vaccine. 2006. Aug V. 24. Suppl 3. P. 11-25
30. Parasleviadis E., Malamou-Mitsi V., Koliopoulos G. et al. // Gynecol. Oncol. -2001. -Vol. 82. -P. 355-359.

Дополнительная литература:

31. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника и лечение. Заболевания шейки матки. Клинические лекции. М. 1997; 46
32. The ASCUS-LSIL Triage Study Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol. 2003;188:1383-1392.
33. Шипулина О.Ю., Куевда Д.А. Перспективы использования тестов для выявления ДНК вируса папилломы человека в программах скрининга рака шейки матки в России. Патология шейки матки и генитальные инфекции / Под редакцией В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
34. Шипулина О.Ю., Куевда Д.А., Ермакова Н.В. и др. Разработка панели контрольных образцов ДНК вирусов папилломы человека, ее валидация и тестирование в ВПЧ-тестах. Сборник трудов 6-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Молекулярная диагностика-2007". 2007.
35. Hoory T., Monie A., Gravitt P., Wu T.C. Molecular epidemiology of human papillomavirus // J Formos Med Assoc. 2008 Mar;107(3), P. 198-217. Review.

36. Herbert A, Anshu, Gregory M, Gupta SS, Singh N. Invasive cervical cancer audit: a relative increase in interval cancers while coverage increased and incidence declined.

37. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Вишневецкий А.С. Коррекция нейроэндокринных нарушений в гинекологии: Пособие для врачей. - СПб., 1999. - 99 с.

38. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. Vol. 64. Lyon: IARC, 1995.

39. Wu R, Sun S., C. Clavel, Steinberg B.M. 2003. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium. Molecular Medicine, 9(3/4), 77-84.

Интернет источники:

40. www.euro.who.com

41. www.minzdrav.uz

42. <http://3-klinikatma.uz>

43. <http://www.darmon-info.uz>