

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 616-006:618.14

Нурмаматов Шавкиддин Насриддинович

Эпидемиологические аспекты рака шейки матки  
по Самаркандской области  
(5A510110-онкология)

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ  
На соискание академической степени магистра

Научный руководитель:  
Кандидат медицинских наук,  
Доцент Каримова М.Н

Самарканд -2015 год

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Список сокращений.....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА I. Обзор литературы.	
1.1. Распространенность рака шейки матки .....	9
<b>1.2. Факторы риска возникновения рака шейки матки .....</b>	<b>11</b>
ГЛАВА II. Материалы и методы исследования.....	28
ГЛАВА III. Результаты исследования.....	42
Выводы.....	53
Практические рекомендации.....	54
Список литературы.....	55
Приложение.....	

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ДИ - доверительный интервал

ДК - диагностический коэффициент

ЗНО — злокачественное новообразование

ИП — интенсивный показатель

МАИР - Международное агентство по изучению рака

МЗ - Министерство здравоохранения

ОР - относительный риск

РШМ - рака шейки матки

РУз – Республика Узбекистан.

СП - стандартизованный показатель

$r$  - коэффициент корреляции

$p$  - показатель статистической значимости

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Рак шейки матки остается одной из наиболее распространенных форм новообразований, занимая 3-е место у женщин и составляя 9,8% в структуре общей онкологической заболеваемости у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака в 2002 г. в мире было зарегистрировано 494 000 новых случаев рака шейки матки, а число диспансерных групп составило 1 миллион 410 тысяч (Parkin M, 2005). Большинство случаев рака шейки матки (78%) встречается в развивающихся странах, где его доля составляет 15% от всех опухолей у женщин и является 2-й наиболее частой причиной смерти от рака, тогда как в развитых странах его доля составляет только 4,4%. Наибольшая частота цервикального рака наблюдается в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, Восточной и Южной Африки, Южной и Юго-Восточной Азии. В странах Северной Америки и Европы отмечается довольно низкая частота рака шейки матки (стандартизованные показатели менее 14,0 на 100 000 женщин). Очень низкая частота отмечена также в Китае и в странах Западной Азии (Greenlee R., 2001).

Отмечается значительная вариабельность показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки не только в различных странах мира, но и в различных областях одной и той же страны. Это связано со многими факторами: возрастным составом, социально-экономическими условиями, национальными традициями, образовательным и культурным уровнем населения, степенью развития системы здравоохранения, проведением программ скрининга и др. (Петрова Г.В., 2003., Бугайцов С.Г. и др. 2008., Park T., 2004).

В 2006 году в России было зарегистрировано 13 268 новых больных раком шейки матки. С 2001 по 2006 гг. абсолютное число вновь выявленных больных увеличилось на 8,9%. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения рак шейки матки занял 6-е ранговое место. В России доля рака шейки матки в структуре

заболеваемости максимальна в возрастной группе 15-39 лет (19,2%). В возрастной группе 40-54 года заболеваемость раком шейки матки составляет 8,9% (Чиссов В.И. и др., 2006).

В большинстве стран СНГ с 1991 по 2006 гг. наблюдалось снижение доли рака шейки матки в структуре онкологической заболеваемости женского населения. В Казахстане, Кыргызстане, Молдове и Узбекистане отмечена противоположная тенденция. В странах СНГ стандартизованные показатели заболеваемости колебались от 5,6 на 100 000 в Азербайджане до 10,5-14,5 на 100 000 в Беларуси, Кыргызстане, Молдове, Казахстане и Грузии. В России, Беларуси, Азербайджане и Казахстане отмечен прирост стандартизованных показателей заболеваемости на 8-12%. Значительно ниже он в Молдове (4%). Максимальный прирост наблюдался в Грузии (26,5%) (Аксель Е.М., и др. 2007).

Повсеместно максимальный уровень заболеваемости раком шейки матки фиксируется в группе женщин 45-55 лет. В то же время, анализ повозрастных показателей заболеваемости указывает на увеличение числа больных в возрастных группах до 30 лет (Вишневская Е.Е. и др., 1999; Бугайцов С.Г. и др., 2008; Shinohara S., 2004).

По сводным данным популяционных раковых регистров различных стран, однолетняя выживаемость больных раком шейки матки в 90-х годах составила 84%, 3-летняя – 66%, 5-летняя – 62% (Мамадалиева Я.С. и др. 2006; Хангельдян А.Г. и др. 2008; Petterson F., et al., 1999; Weiderpass E., et al., 2000).

Неуклонный рост запущенности рака шейки матки, а также отмеченный рост заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов комбинированного и комплексного лечения.

В диагностике и в лечении рака шейки матки имеются значительные достижения. Совершенствование методов специальной терапии и использование комбинированных радикальных программ лечения позволили

добиться улучшения выживаемости, повышение качества жизни больных раком шейки матки. Однако в настоящее время продолжает наблюдаться высокая запущенность при первичном поступлении.

Изучение распространенности, возможных причин и патогенетических факторов, а также результатов лечения больных при раке шейки матки, является приоритетным в планировании и работе онкологической службы в целом.

Работ, посвященных изучению уточненной заболеваемости в отдельно взятом регионе республики, а также оценке эффективности различных методов лечения рака шейки матки ранее в Самаркандской области не проводилось.

**Цель:** улучшить организацию регистрации, учета и результатов лечения больных раком шейки матки.

**Задачи исследования:**

1. Изучить заболеваемость раком шейки матки населения Самаркандской области;
2. Определить уровни и структуру заболеваемости больных раком шейки матки в период с 2010 по 2012 гг.
3. Изучить распространенность рака шейки матки в зависимости от территории и условий проживания.
4. Изучить показатели общей выживаемости в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса, гистологической структуры;

**Научная новизна.** Исследование представляет собой решение актуальной проблемы в оптимизации организации регистрации и лечения рака шейки матки. Настоящая работа является первой в изучении уточненной заболеваемости и эффективности лечения рака шейки матки в Самаркандской области.

1. Впервые представлен эпидемиологический анализ заболеваемости раком шейки матки в отдельно взятом регионе нашей

республики, в котором нашли отражение уровень, структура и распространение рака шейки матки, связь рака шейки матки с такими социально-демографическими факторами, как возрастная структура населения.

2. Впервые предлагается программа совершенствования онкологической помощи больным раком шейки матки: переход на международные стандарты учета больных раком шейки матки, технический мониторинг динамического наблюдения (канцер – регистр), подготовка узких специалистов – онкологов – гинекологов, предложения на устранения технических отставаний в лечении рака шейки матки.

3. Разработка и апробирование единых методологических подходов с применением современных статистических методов анализа дает возможность получения новой информации об изменении заболеваемости раком шейки матки в пространстве и времени.

4. Впервые в масштабах области проведен сравнительный анализ эффективности лучевого, хирургического и комплексного методов лечения рака шейки матки.

**Научно-практическая значимость.** Практическая ценность работы заключается в том, что она позволила создать объективную научную основу, основным направлением которой станет первичная профилактика злокачественных опухолей шейки матки и улучшение отдаленных результатов лечения.

1. Достоверные данные в зависимости от повозрастных, территориальных и этнических особенностей распространения рака шейки матки в Самаркандском области дают возможность разработать современные программы профилактики в соответствии с факторами риска и выработать соответствующие меры по охране здоровья в региональном плане.

2. Владея данными о результатах выживаемости больных раком шейки матки в зависимости от возраста, стадии и гистологического варианта,

практические врачи имеют возможность проводить профилактические мероприятия.

**Личное участие автора в получении научных результатов.** Автор принимал непосредственное участие в разработке цели и постановке задач исследования. Для решения поставленных задач автором самостоятельно проведен ретро – и проспективный анализ материала и отбор больных раком шейки матки с 2010 – 2012 гг. Полученные данные проанализированы с применением современных методов статистической обработки, результаты интерпретированы лично автором. Сделаны соответствующие выводы и разработаны практические рекомендации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на \_\_\_ страницах компьютерного набора, состоит из введения; двух глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования; главу собственных наблюдений; заключения; выводов; практических рекомендаций, списка использованных источников (\_\_\_), на русском (\_\_\_) и иностранном (\_\_\_) языках, иллюстрирована \_\_\_ таблицами и \_\_\_ рисунками.

## **Глава I**

### **Литературный обзор**

Рак шейки матки (РШМ) все еще остается одной из наиболее распространенных форм новообразований, занимая 7-е место среди всех



злокачественных опухолей и 3-е место среди раков у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки). РШМ составляет 9,8% всех раков у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется 371 000 новых случаев РШМ и ежегодно умирают от него 190 000 женщин [24]. Большинство случаев РШМ (78%) встречается в развивающихся странах, где он составляет 15% от всех раков у женщин и является 2-й наиболее частой причиной смерти от рака, тогда как в развитых странах он составляет только 4,4% от новых случаев рака. Наибольшая частота цервикального рака наблюдается в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, Восточной и Южной Африки, Южной и Юго-Восточной Азии. В странах Северной Америки и Европы отмечается довольно низкая степень частоты РШМ (стандартизованные показатели менее 14 на 100 000 женщин). Очень низкая частота отмечена также в Китае и странах Западной Азии.

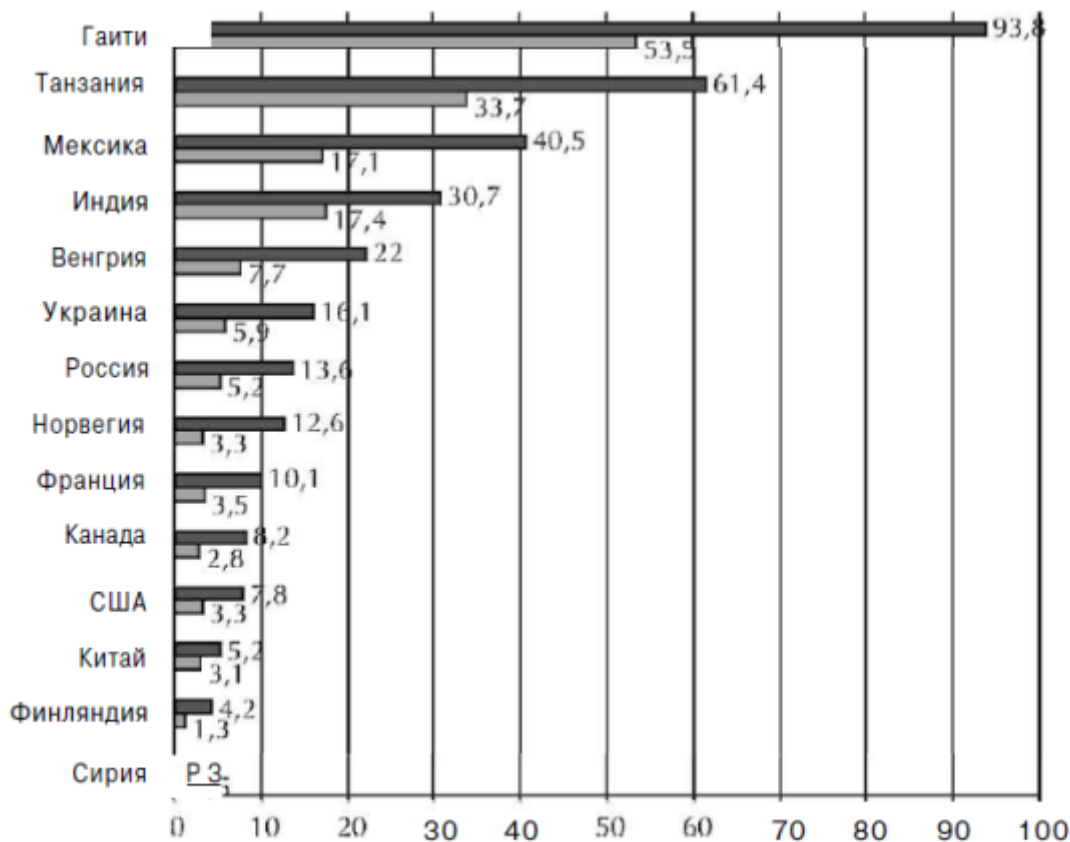


Рис. 1. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от РШМ в мире в 2000 г. (на 100 000 женского населения) [20].

Отмечается значительная вариабельность показателей заболеваемости и смертности от РШМ не только в различных странах мира, но и в различных областях одной и той же страны [14]. Это может быть связано со многими факторами: социально-экономическими условиями, национальными традициями, образовательным уровнем населения, степенью развития системы здравоохранения, проведением программ скрининга и др.

В России в 1994 г. заболеваемость РШМ составляла 10,7 на 100 тыс. населения. Средний возраст больных РШМ был 57,4 года. В 1999 г. РШМ по заболеваемости и смертности в России находился на 6-м месте среди злокачественных новообразований у женщин; его удельный вес составлял соответственно 5,4 и 4,8%. В 2002 г. зарегистрировано 12 201 случаев заболевания РШМ (стандартизованный показатель на 100 000 женщин составил 11,1) и от него умерли 6322 женщины. Отношение смертности к заболеваемости составило 52%, в то время как среднемировой показатель равен 51%. [24]. Представленные данные показывают довольно высокую смертность от РШМ.

Выживаемость больных РШМ связана со стадией заболевания, способами лечения, периодом времени после окончания лечения и другими факторами. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больных РШМ в 90-х годах составила 84%, 3-летняя - 66%, 5-летняя - 62% [28]. Наименьшая 5-летняя выживаемость отмечена в Польше (51%), наибольшая - в Исландии (84,7%).

Следует отметить, что РШМ наиболее часто встречается у женщин среднего возраста (35—55 лет), и лишь в 20% случаев обнаруживается в возрасте старше 65 лет. Рецидивы РШМ после специального лечения чаще всего возникают через 12—20 мес после начала лечения. Частота их колеблется от 3,3 до 40%; 78,3% рецидивов выявляется в первые 2 года после начала лечения.

Выживаемость больных РШМ во многом связана с такими факторами, как стадия заболевания, способы лечения, период, прошедший после окончания лечения, и др.

По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, годовая выживаемость больных РШМ в 90-х годах XX века составила 84%, 3-летняя — 66%, 5-летняя — 62%. Наименьшая 5-летняя выживаемость отмечена в Польше (51%), наибольшая — в Исландии (84,7%) В 2008 г. зарегистрировано более 12 млн новых случаев и 7 млн летальных исходов. Исследователи прогнозируют, что к 2030 г. число заболевших приблизится к 75 млн. [1]

В настоящее время рак шейки матки в большинстве стран мира продолжает оставаться наиболее частой злокачественной опухолью женских половых органов . Ежегодно в мире

Впервые выявляются около 400 тыс . больных, из которых почти половина женщин умирают в течение первого года в связи с поздней диагностикой и высоким удельным весом (более 48%) больных с неблагоприятным прогнозом – II–IV стадии [1]. Рак шейки матки занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической патологии и по данным Национального Канцеррегистра Украины составляет 18,7%. В последние годы отмечается увеличение

Заболеваемости раком шейки матки у женщин репродуктивного возраста [2]. Структура форм рака в странах с высоким, средним и низким уровнем жизни существенно различается. В странах с высоким уровнем жизни доминируют рак легкого, молочной железы, простаты и колоректальный рак. Третья часть всех случаев рака в этих странах связана с табакокурением и 10 % - с хроническими инфекциями. В странах со средним и низким уровнем жизни, доминируют рак желудка, печени, полости рта и шейки матки. Однако наблюдающаяся в последние годы вестернизация стиля жизни сопровождается увеличением доли табакокурящих людей, изменением структуры питания, малоподвижным образом жизни, увеличением веса,

возраста рождения первого ребенка, приводящими к росту частоты рака молочной железы и колоректального рака.[2]

Среди гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста патология шейки матки составляет, по данным различных авторов, от 10 до 15%. Возникновение и развитие патологических процессов на шейке матки — достаточно сложный и малоизученный процесс. Между тем во многих странах мира изучению этиологии, патогенеза, диагностики и лечения заболеваний шейки матки уделяется значительное внимание. Это связано прежде всего с тем, что рак шейки матки в настоящее время является самым часто встречающимся онкологическим заболеванием женских половых органов во многих странах мира. Он составляет около 12% злокачественных опухолей, выявляемых у женщин.

Многие авторы отмечают определенную этапность и стадийность патологических процессов шейки матки в процессе канцерогенеза. Так, выделяют фоновые и предраковые заболевания, рак *in situ* и распространенный рак шейки матки. В связи с этим изучение как доброкачественных, так и предраковых заболеваний имеет большое значение в плане профилактики рака шейки матки. Многочисленные эпидемиологические исследования в различных странах мира способствуют уточнению этиопатогенетических и клинико-диагностических особенностей заболеваний шейки матки.

По данным литературы определенную роль в развитии заболеваний шейки матки играют национальные, климато-географические и социально-экономические факторы. И.Глиман (1967), Н.С.Киселева (1971), О.Л.Смахтина (1975) провели эпидемиологические исследования в среднеазиатских республиках. На 1000 осмотренных в Таджикистане предопухолевые заболевания шейки матки у коренных жительниц встречались в 4 раза реже в сравнении с некоренными, а у городских жительниц чаще, чем у сельских. В Киргизской ССР наибольшая заболеваемость предраком шейки матки была обнаружена у табаководов

зоны Таласа и в Ошской области. В Казахской ССР наибольшая заболеваемость предопухолевыми заболеваниями выявлена у русских, белорусок, украинок по сравнению с тюркскими женщинами (казашки, уйгурки, узбечки, татарки), что, по-видимому, могло быть связано с особенностями быта, обычаев, гигиенических навыков.

По данным исследований, проведенных в 70-х годах в Грузинской ССР, рак шейки матки встречается в 2,5 раза чаще у некоренного населения республики. В 5 раз выше рак шейки матки регистрируется в Абхазии, чем в Аджарии (Чаркви-ани Л.И., 1970). Авторы объясняют этот факт тем, что население Аджарии исповедует ислам, то есть достаточно широко распространена циркумцизия у мужчин. М.Г.Гаджиева на основании исследований, проведенных в Азербайджанской ССР в 1954—1963 гг., приводит данные о том, что частота рака шейки матки в этой республике в 2 раза меньше общесоюзных. Причем рак шейки матки в 4 раза чаще встречается у городских жительниц по сравнению с сельскими и заболеваемость чаще регистрируется у проживающих в низменных и предгорных районах (до 500 м над уровнем моря).

При изучении краевых особенностей рака шейки матки в Казахстане С.Н.Нугманов и соавт. (1970) выявили, что наиболее высокая заболеваемость и смертность регистрируются в Восточно-Казахстанской области и Алма-Ате, а самая низкая — в Чимкентской и Кызыл-Ордынской областях. Наиболее часто заболевание диагностируется у городских жителей. У коренного населения Казахстана рак шейки матки встречается в 2,5 раза реже, чем у некоренного.

В последнее время, по данным различных авторов, установлена связь между преимущественным развитием патологических процессов на шейке матки (вплоть до развития предраковых заболеваний и рака шейки матки) у различных национальных групп населения, а также у иммигрантов. Так, по данным Т.К. Young и соавт. (2000), рак шейки матки встречается гораздо чаще среди некоренного населения Манитоба (Канада), чем коренного.

M.R.Partin и соавт. (1999) провели исследование по эпидемиологии рака среди американских индейцев. Авторы показали, что частота рака шейки матки немного выше, чем у американок европеоидной расы, а частота рака молочной железы — достоверно ниже. H.J.Lynch и M.A.Rahim (1981) в своем исследовании определили, что для «бедных» стран так называемого третьего мира основными формами рака являются рак шейки матки и ротовой полости. По данным R.G.Fruchter и соавт. (1990), процент рака шейки матки среди англоговорящих иммигранток с Карибских островов несколько ниже, чем среди темнокожего населения США и выходцев с Гаити. T.M.Becker и соавт. (1991) исследовали 1603 беспорядочно отобранных испанок, натуральных американок и белых женщин неиспанок в Нью-Мексико. Обнаружено, что 9% обследованных были ВПЧ-положительными. Из них 13,7% — неиспанок, 9,7% — испанок и 6,6% — натуральных американок. Распространенность ВПЧ была отчетливо связана с молодым возрастом (14—19 лет). G.E.Hendershot (1987) отмечает религиозные и национальные различия в частоте рака шейки матки. Автор отмечает, что эти различия скорее всего связаны с особенностями гигиенических навыков, предпочтением барьерных методов контрацепции среди негроидной и европеоидной рас, а также различных религиозных групп. Так, среди евреек, африканок и некоторых представителей религиозных групп среди европеоидной расы повышенная частота рака шейки матки может быть связана с тем, что эти женщины не используют барьерные методы контрацепции.

По данным того же автора, в исследовании 1982 г. отмечается, что повышенная частота рака шейки матки регистрируется у женщин, имеющих низкий социально-экономический статус и проживающих в сельских регионах страны. C.W.Critchlow и соавт. (1995) сообщают о более высокой частоте эктопии шейки матки и экзоцервицита у женщин, использующих частые спринцевания.

В последнее время публикации, посвященные крупномасштабным эпидемиологическим исследованиям, отсутствуют.

На протяжении многих десятков лет учеными высказывалось предположение о главенствующей роли инфекционного фактора в генезе рака шейки матки, причем значительное количество инфекций нижнего отдела генитального тракта женщин считалось этиологическим фактором. В настоящее время наибольший интерес среди инфекций, передающихся половым путем, представляют хламидии и папилломавирусы. Это связано отчасти с высокой частотой выявления данных инфекций у гинекологических больных. Среди пациенток с патологией шейки матки хламидии обнаруживаются в 40-49% случаев (Кутлин А.В. и др., 1996). У 11-46% сексуально-активных женщин в тканях мочевого тракта обнаруживается ДНК вируса папилломы человека (Donnelly J. et al., 1996). Особое значение приобретает тот факт, что наибольшая частота инфицированности выявляется в молодом возрасте. Так, по данным M.Delcroix (1994), около 86% всех новых случаев урогенитального хламидиоза и папилломавирусной инфекции (ПВИ) отмечается у пациенток моложе 30 лет.

А.С.Прозоров и соавт. (1996) установили взаимосвязь лейкоплакии шейки матки с инфицированностью вирусом простого герпеса 2-го типа и цитомегаловирусом.

Однако в настоящее время ключевой концепцией этиопатогенеза рака шейки матки признана вирусная гипотеза, в которой ведущая роль отдается папилломавирусной инфекции. История развития биологии ПВИ связана с развитием лабораторных технологий. Только в 80-х годах XX в. был идентифицирован самый высокоонкогенный тип вируса папилломы человека (ВПЧ) — 16-й. Особую роль в развитии представлений о роли ВПЧ в генезе заболеваний шейки матки сыграло открытие полимеразной цепной реакции (ПЦР), благодаря которой была выявлена высокая связь ВПЧ и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN).

В настоящее время идентифицировано более 100 различных типов ВПЧ, из которых 30 инфицируют генитальный тракт человека. Нумерация типов

ВПЧ идет от времени открытия типа вируса. Выделяют типы, подтипы и варианты типа вируса по различиям в составе ДНК. Различия в составе ДНК между типами вируса составляют более 10%, между подтипами от 2 до 10%, между вариантами типа вируса — менее 2%. Кроме того, среди типов ВПЧ-инфекции выделяют группы различного онкологического риска. Так, к низкому онкологическому риску относят ВПЧ 11,6,40,42,43,44 и 61-го типов; к среднему риску — 30, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58; к высокому риску — 16, 18 и 31 -го типы вируса.

По данным J.J.Curter и соавт. (1996) выявление серопозитивного вируса папилломы человека типа 16 в 5,7 раза увеличивает вероятность развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, чем выявление ВПЧ 16-го типа без обнаружения в организме антител к нему.

M.M.Schiffman и соавт. (1995) при обследовании 500 больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией так описывают эпидемиологический профиль: это женщины с ранним началом половой жизни, имеющие большое количество половых партнеров, курящие большое количество сигарет в день и имеющие низкий социально-экономический статус. 76% таких пациенток были ВПЧ-положительны.

Идентификация ВПЧ-инфекции при различной патологии шейки матки имеет также географические особенности. В различных регионах мира выявляются различные типы папилломавирусной инфекции. Так, в 1993 г. в Тайване обследовано 43 больных раком шейки матки. 72% из них были ВПЧ-положительны. ВПЧ 16-го типа выявлен у 15% больных, 18-го типа — у 2 больных; 11, 33, 52, 58-го соответственно по одной больной, ВПЧ 31 и 42-го типа не идентифицирован. У 5 больных ВПЧ не был обнаружен.

D.V.Thomas и соавт. (2001) при обследовании 190 больных с распространенным раком шейки матки и 75 больных с раком *in situ* в Бангкоке выявили ВПЧ у 79 и 57% больных соответственно. При типировании вирусов были обнаружены 16 и 18-е типы, а 31, 33, 35 и 39-е не были идентифицированы. Причем такие факторы, как курение, цервикальные



инфекции, низкий социально-экономический статус, имели значение для развития только рака *in situ*, но не для распространенного рака шейки матки. У ВПЧ-положительных больных с раком *in situ*, по данным авторов, в 4 раза чаще развивался агрессивный рак шейки матки, чем у ВПЧ-отрицательных.

По данным TSasagawa и соавт. (2001), 11, 39, 42, 44, 53, 59, 62 и 66-й типы ВПЧ связаны с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени; типы 16, 18, 31, 51, 52, 58 — с плоскоклеточным раком шейки матки; 16 и 18-й типы — с аденокарциномой; 6 и 11-й — с кондиломами; 16, 51, 52, 58-й — с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени.

По данным D.Eschle и соавт. (1992), имеются географические особенности нуклеотидной последовательности гена E7 вируса папилломы человека 16 и 18-го типов в Танзании и Германии. Авторы предполагают, что подобные географические особенности существуют и в других регионах мира. С.Kammer и соавт. (2000) считают, что по антигенному составу ВПЧ 16-го типа можно выделить азиатско-американский, северо-американский, европейский и африканский типы вируса. Однако, согласно результатам других авторов, производивших исследования папилломавирусной инфекции человека в Колумбии и Испании, теория географической распространенности ВПЧ-инфекции недостаточно убедительна.

По данным исследований, проведенных в Коста-Рике в 2001 г., отмечается высокая распространенность ВПЧ-инфекции у больных с CIN. J.Dillner и соавт. (1994) показали, что основным инфекционным агентом у больных раком шейки матки в Северной Швеции является вирус папилломы человека 16-го типа.

По данным Н.С.Киселевой (1967), предопухолевые заболевания шейки матки в 2 раза чаще встречаются у коренных жительниц Киргизии по сравнению с русскими. При изучении заболеваемости шейки матки в Казахстане О.Л.Смахтина (1975) отметила, что самая низкая частота заболеваний шейки матки регистрируется у коренных жительниц, представи-

телей тюркской группы. Автор связывает данный факт с особенностями быта, обычаев, гигиенических навыков, а также невысоким количеством абортс у данной группы населения. Частота предопухолевых заболеваний шейки матки не связана с принадлежностью к той или иной этнической группе, а скорее зависит от места жительства.

Благодаря последним эпидемиологическим исследованиям установлено, что риск ПВИ выше у некоренного населения региона и ми фантов из других регионов. Так, у мексиканок, рожденных в США, регистрируются более низкие уровни ВПЧ-инфекции, чем у мексиканок, рожденных в Мексике и проживающих в США (Giuliano A.R. et al., 2001). Авторы исследования предполагают, что в этом случае имеет значение сексуальное поведение мужчин. Распространенность ВПЧ-инфекции среди американских мексиканок составляет 14,4%. ВПЧ 16-го типа, по данным авторов, одинаково распространен в США и в Мексике. Самая высокая заболеваемость отмечена в возрасте 16—25 лет — 25%; самая низкая в возрасте 56—65 лет — 5,3%.

По данным Т.Nyagi и соавт. (2001), обследовавших 728 жительниц Венгрии, распространенность папилломавирусной инфекции гениталий составляет 14%. Авторами выявлены «маркеры» ПВИ: возраст моложе 24 лет, нерегулярная половая жизнь, курение, аномальная цитологическая картина в цервикальных мазках, наличие кондилом и генитального рака у кого-либо из членов семьи, а также проживание в регионе с высоким уровнем безработицы. Использование презерватива снижает риск заражения папилломавирусной инфекцией гениталий, причем независимо от того, какой именно фактор риска присутствует у данной пациентки.

D.B.Mak и соавт. (1993) при обследовании коренных жительниц Австралии отметили, что частота диспластических поражений шейки матки у них ниже, чем в целом по данной территории. У 1,6% больных обнаружена CIN, у 2,6% получены данные о заражении ВПЧ; в возрастной группе от 15 до 19 лет выявляемость CIN составила 4,7%.

По данным различных авторов восприимчивость цервикального эпителия к вирусу папилломы человека связана с генетической предрасположенностью. В геноме человека открыт белок p53. Исследованием его структуры занимаются ведущие биологи мира, считая, что он является узловой точкой генома, изменения в которой запускают развитие опухоли. В 1990 г. были определены функции p53 в нормальных клетках как гена — супрессора опухолевого роста. В литературе достаточно широко обсуждалась роль других инфекционных факторов в этиологии заболеваний шейки матки. S.Graham и соавт. (1985) высказали предположение, что рак шейки матки ассоциирован с вирусом простого герпеса 2-го типа. N.Reesink-Peters и соавт. (2001) изучали присутствие антител к *Chlamidia trachomatis* при цервикальной инт-раэпителиальной неоплазии и не выявили никакой взаимосвязи. J.Dillner и соавт. (1994) исследовали антитела к хламидиям, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр, вирусу простого герпеса 2-го типа и вирусу папилломы человека 16 и 18-го типа у 94 больных раком шейки матки в Финляндии. Были выявлены повышенные уровни антител к ВПЧ 16 и 18-го типа, а также небольшое увеличение титра анти-хламидийных антител. В некоторых исследованиях (Critchlow C.W. et al, 1995) показана взаимосвязь выявления хламидий при эктопии шейки матки, ассоциированной с экзо-цервицитом. Хронические экзоцервициты чаще всего обнаруживаются при сочетании кондилом шейки матки и CIN с эктопией, что объясняется благоприятными условиями для внедрения и колонизации этих микроорганизмов в цилиндрическом эпителии.

К.А.Ward и соавт. (1994), обследовав 212 пациенток, обратившихся с жалобами на аногенитальные бородавки, в 56% при кольпоскопии и в 32% случаев при цитологическом исследовании цервикальных мазков обнаружили патологию шейки матки.

Многие исследователи отмечают «высокую возможность ассоциации между хламидиями и цервикальной интраэпителиальной неоплазией» (Carta G. et al, 1994; Schneider A. et al, 1996).

R.Cartier и I.Cartier (1993) предлагают диспластические процессы шейки матки трактовать как заболевание, передающееся половым путем. При этом данное положение авторы аргументируют следующими доводами:

- 1) рак шейки матки очень редко наблюдается у монашек;
- 2) частота рака шейки матки в 3,5 раза выше у женщин, мужья которых страдают раком полового члена;
- 3) цервикальная интраэпителиальная неоплазия часто сочетается с большинством заболеваний, передающихся половым путем.

В ряде эпидемиологических исследований было отмечено снижение заболеваемости раком шейки матки у женщин, чьи мужья подвергались циркумцизии. Этот факт связывали с возможным канцерогенным действием смегмы. В других исследованиях авторы, пытаясь объяснить отсутствие рака шейки матки у девственниц и монахинь, высказывали предположение о канцерогенности содержащихся в сперме гистонов и протаминов, которые в культуре ткани вызывали атипичную многослойную эпителию шейки матки (Киселев Ф.Л., 1990).

Курение также относят к одному из вероятных факторов риска патологии шейки матки. По данным некоторых авторов курение ассоциировано с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и раком шейки матки. Причем риск заболевания повышается с увеличением количества сигарет в день и продолжительностью курения. Риск рака шейки матки не \ изменяется при продолжительности курения менее 20 лет, а риск CIN четко коррелирует с продолжительностью курения. S.F.Daly и соавт. (1998) доказали, что у женщин, выкуривающих более 20 сигарет в день, риск плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени увеличивается в 5 раз. По данным S.E.Barton и соавт. (1989), в цервикальной слизи курящих женщин обнаружены производные никотина, которые

снижают число клеток Лангерганса в шейке матки, что приводит к персистенции вируса папилломы человека. Кроме того, продукты метаболизма никотина могут индуцировать мутации, способствуя процессу канцерогенеза. Следовательно, присутствующие в табачном дыме канцерогены могут действовать на разных этапах изолированно или в сочетании с ВПЧ. Однако F.X.Bosch и соавт. (1992) отмечают слабую корреляцию курения с раком шейки матки по сравнению с другими факторами риска.

В литературе обсуждается возможность диетической детерминированности заболеваний шейки матки. Так, по данным K.A.Keefe и соавт. (2001), у ВПЧ-отрицательных женщин с CIN, на протяжении 2 лет принимавших каротин (30 мг/сут.), отмечен регресс плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени в 30% случаев, высокой степени — в 18% случаев. В случае ВПЧ-положительных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений такой корреляции не наблюдалось. R.Herrero и соавт. (1991) показали, что витамин С, каротиноиды в сочетании с витамином С снижают риск развития рака шейки матки. Однако, по данным K.MaSho и соавт. (1990), не выявлено никакой взаимосвязи между повышенным или недостаточным потреблением витаминов А и С, фолиевой кислоты, каротиноидов с развитием рака шейки матки.

Большой практический интерес представляет влияние различных методов контрацепции на возникновение генитальных инфекций и патологии шейки матки. Для профилактики инфекций, передающихся половым путем, наиболее предпочтительны барьерные методы контрацепции. D.V.Thomas и соавт. (1996) при изучении анамнеза больных раком шейки матки установили, что длительное использование эстроген-гестагенных препаратов с целью контрацепции увеличивает риск развития рака шейки матки. Риск развития рака также возрастает и при использовании КОК с повышенным содержанием гестагенов. По данным M.M.Madeleine и соавт. (2001), риск развития рака шейки матки у женщин с ВПЧ-инфекцией повышается при

длительным (более 12 лет) использовании оральных контрацептивов. С.Morrison и соавт. (2001), изучая влияние гормональной контрацепции на возможность развития цервикальной инфекции, установили, что прием комбинированных оральных контрацептивов не ассоциируется с инфекциями экзоцервикса. Использование Депо-Провера, как считают некоторые авторы, связано с повышенным риском инфекционных поражений шейки матки у пациенток до 18 лет. Однако, по данным N.Munos и соавт. (1999), использование контрацепции независимо от метода снижает заболеваемость папилломавирусной инфекции. M.SchiffH соавт. (2000) выявили факторы риска цервикальной интраэпителиальной неоплазии среди индианок американского происхождения и установили, что риск развития CIN увеличивается при использовании внутриматочной контрацепции женщинами с ВПЧ-инфекциями. Оральная контрацепция положительно коррелирует с эктопией шейки матки, особенно в присутствии цервикальной инфекции.

В.Kaplan и соавт. (1998) сообщают, что при цитологически выявленной дисплазии шейки матки на фоне длительного (более 5 лет) использования внутриматочного контрацептива, изменения в цервикальных мазках исчезают самостоятельно после извлечения ВМС. D.V.Thomas и соавт. (1996) при исследовании 225 больных раком шейки матки в Таиланде установили, что большое количество половых партнеров увеличивает риск заболевания. Авторы предположили, что повышенная частота рака шейки матки у женщин, вступивших в брак после 30 лет, может быть связана с тем, что до женитьбы их мужья пользовались услугами проституток. При исследовании риска развития рака шейки матки среди семейных пар установлено, что риск заболевания повышается в 5,2 раза в семьях, в которых один из супругов имел 20 и более половых партнеров в течение жизни. F.X.Bosch и соавт. (1994) провели исследование женщин групп повышенного риска в Испании и Колумбии. Была выявлена зависимость между риском развития рака шейки матки, большим количеством половых партнеров и продолжительностью

партнерства, ВПЧ-инфекцией. Авторами сделан вывод, что повышенный риск рака шейки матки в Латинской Америке связан с эндемическими особенностями ВПЧ-инфекции и недостаточной элиминацией вируса в группах повышенного риска.

Интересные данные получены при изучении влияния беременности и родов на частоту заболеваний шейки матки. По данным N.Munos и соавт. (1999), не обнаружена связь между выявляемостью ДНК ВПЧ и количеством родов. В возникновении предраковых состояний шейки матки многие исследователи придают большое значение родовой травме и травме после искусственного аборта. Чем больше родов в анамнезе, тем реже выявляется рак шейки матки, и чем больше аборт, тем чаще заболеваемость раком шейки матки. В.Н.Вехновский (1984) при обследовании в течение 3 лет женщин после искусственного аборта отметил различную патологию шейки матки. Причем заболеваемость была выше в группе пациенток, у которых срок беременности при медицинском аборте составлял 11—12 нед. Исследование «случай-контроль» в 8 городах Франции в 1984 г. показало, что у женщин с двумя и более абортами в анамнезе риск заболевания раком шейки матки в 5 раз выше, чем у не имевших искусственных аборт. Эпидемиологические исследования, проведенные в 70-х годах в Армянской ССР, показали, что основная масса случаев рака шейки матки регистрируется в 3 городах республики — Ереване, Кировокане и Ленинакане, где в то время производилось больше всего искусственных аборт.

Канцерогенное действие аборта может быть связано с механической травмой эндоцервикса и возможной инфекцией. В результате этого нередко развивается хронический воспалительный процесс, на фоне которого могут возникать клеточная атипия и дисплазия эпителия шейки матки. Роли механической травмы как возможного фактора нарушения регенерации в зоне эктопии шейки матки посвящены и исследования последних лет. K.J.Syrjanen (1996) показал, что цервикальная эктопия встречается в 2 раза чаще на передней губе шейки матки по сравнению с другими локализациями. Ци-

цилиндрический эпителий в силу своего однорядного строения является наиболее уязвимым к механическому повреждению. По данным G.Tordjman (1976), во время полового акта контакт полового члена у женщин, имеющих матку в положении *anteflexio*, происходит преимущественно с передней губой шейки матки; при положении матки в *retroflexio* — с задней вне зависимости от выбранной парой позы. Факторами механической травмы цилиндрического эпителия цервикального канала могут быть барьерные средства контрацепции и влагалищные тампоны типа «Тампакс» (Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г., 2002).

Различные авторы указывают на роль профессиональных вредностей в этиопатогенезе заболеваний шейки матки. О.Л.Смахтина (1975) отмечает более высокую частоту заболеваний шейки матки у работниц табачной и нефтеперерабатывающей промышленности. Причем самая высокая заболеваемость регистрируется у женщин, имеющих непосредственный контакт с вредными веществами. A.Blair и соавт. (1979) провели анализ 330 смертей работниц прачечных и химчисток. Среди данной когорты женщин отмечен увеличенный риск развития рака легкого и рака шейки матки.

Самая высокая заболеваемость раком шейки матки (РШМ) регистрируется в Африке среди африканок (Зимбабве — 55) и Латинской Америке (Бразилия, Гоиания — 38, Колумбия, Кали — 30). В развитых странах заболеваемость низкая (США, белые — 7). Самая низкая заболеваемость в Европе отмечается в Финляндии (4) и Испании (Сарагоса — 6), в Азии (Китай — 3,3), Израиле (нееврейки — 2,0, еврейки — 7). В России (Санкт-Петербург) заболеваемость РШМ составляет 9

Смертность от РШМ колеблется между самым высоким показателем — более 10 в Мексике (17), Венесуэле (15), Тринидаде и Тобаго (15) и низким — 2 и меньше — в Греции (2), Финляндии (1) и Нидерландах (2). В России смертность от РШМ также низкая (5). В развивающихся странах доля РШМ среди всех злокачественных опухолей у женщин составляет 15%, а в развитых странах — 4%



Заболеваемость и смертность от РШМ значительно снизились за последние десятилетия и продолжают снижаться. Это особенно заметно в западных странах, где проводится массовый скрининг, с помощью которого диагностируются ранние формы, рака и предрака шейки матки, что приводит к снижению не только смертности, но и заболеваемости раком этого органа. В России заболеваемость РШМ также снижается, однако отмечен рост заболеваемости среди молодых женщин

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

Дескриптивные эпидемиологические исследования выявили корреляцию между заболеваемостью РШМ и частотой инфицированности ВПЧ. Доля ВПЧ-положительных женщин значительно выше среди населения с высокой заболеваемостью РШМ, чем среди популяции с низкой заболеваемостью. ВПЧ 16 и 18 типов обнаруживаются в подавляющем большинстве случаев РШМ и с меньшей частотой при других раках аногенитальной зоны. Необходимо отметить, что применение метода ПЦР для выявления вирусного ДНК способствовало получению более стабильных результатов и улучшению выявляемое™ ВПЧ

Частота выявляемости ВПЧ растет параллельно с выраженностью процесса малигнизации и при интраэпителиальной неоплазии III степени достигает 70%. При карциноме *in situ*, плоскоклеточном раке и аденокарциноме шейки ВПЧ выявляется в более чем 90% случаев. Частота выявляемости ВПЧ при РШМ практически одинакова во всех регионах мира. Исследование, проведенное МАИР, в котором были изучены препараты более 1000 случаев РШМ из 22 стран, ДНК ВПЧ была обнаружена в 93% всех случаев, ВПЧ 16 типа был выявлен у 50% всех опухолей, а ВПЧ 18; 45; 15 типов соответственно в 14; 8 и 5% всех случаев РШМ. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, в которых использовался метод ПЦР

В когортных проспективных исследованиях изучена роль ВПЧ инфекции на разных стадиях канцерогенеза в шейке матки. В первом типе когортных исследований изучался риск развития интраэпителиальной неоплазии шейки матки у здоровых ВПЧ-положительных женщин. У них достоверно повышен риск развития интраэпителиальной неоплазии. В одном из исследований, проведенных в США, обследовалась на инфицированность ВПЧ 241 женщина, и все они в дальнейшем наблюдались в течение 2 лет. ОР развития интраэпителиальной неоплазии шейки матки с выраженной дисплазией у ВПЧ-положительных женщин был равен 11; ОР был выше для HPV 16 и 18 типов, а у женщин с персистирующей инфекцией, т.е. у которых ВПЧ-инфицированность была выявлена в 3 и более последовательных тестах, ОР был 20. В целом кумулятивная заболеваемость интраэпителиальной неоплазией с выраженной дисплазией была 28% среди ВПЧ-положительных и 3% среди ВПЧ-отрицательных женщин. В другом аналогичном американском исследовании у 11 000 женщин, которые наблюдались в течение 4 лет, кумулятивный риск развития интраэпителиальной неоплазии с различной выраженностью дисплазии был 60%

Инфицированность ВПЧ также является определяющим фактором прогрессии интраэпителиальной неоплазии от слабой до выраженной дисплазии, предрака и РШМ. В исследовании, проведенном в Англии, из 26 женщин с развившейся в течение 19-30 мес. выраженной дисплазией у 22 (85%) при первичном обследовании выявлена инфицированность ВПЧ 16 типа. В то время как из 74 женщин, у которых не была выявлена выраженная дисплазия, только у 17 (23%) при первичном тестировании был выявлен ВПЧ 16 типа

Убедительные доказательства этиологической роли ВПЧ при РШМ получены в эпидемиологических исследованиях методом "случай-контроль". Суммируя результаты этих исследований, можно отметить, что носительство ВПЧ в 10 и более раз повышает риск развития рака. В большинстве исследований, где для выявления ДНК ВПЧ использовался метод ПЦР, показатели ОР

варьируют в пределах 25-100. Наиболее часто при предраке и раке шейки матки обнаруживаются ВПЧ 16 и 18 типов

Серологические исследования, в которых изучались антитела к различным ВПЧ-антигенам и их связь с риском РШМ, дали аналогичные результаты, но показатели ОР были ниже

Изучению связи между применением пероральных контрацептивов и РШМ посвящено большое количество эпидемиологических исследований, однако другие факторы риска, которые могут присутствовать у женщин, использующих пероральные контрацептивы в раннем возрасте, осложняют интерпретацию этих результатов. Например, женщины, которые начинают принимать пероральные контрацептивы в раннем возрасте, до первых родов, скорее всего, раньше начинают активную половую жизнь, имеют больше партнеров и в связи с этим больше подвержены риску быть инфицированными ВПЧ, причинная связь которого с РШМ доказана.

Поэтому результаты эпидемиологических исследований, в которых не учитывались эти факторы, не представляют интереса. В большинстве эпидемиологических исследований, опубликованных после 1985 г., эти факторы были учтены. При подсчете ОР делалась поправка на возраст первого полового контакта, количество сексуальных партнеров, применение барьерных методов контрацепции, наличие венерических заболеваний и т.д. В литературе опубликованы результаты эпидемиологических исследований, в которых изучалась связь между применением пероральных контрацептивов и разными стадиями процесса канцерогенеза в шейке матки: дисплазией, интраэпителиальным (*in situ*) и инвазивным раком. Наиболее убедительные результаты получены для интраэпителиального рака. Во всех эпидемиологических исследованиях выявлено повышение риска такой формы рака у женщин, применявших пероральные контрацептивы, а в большинстве из них величина ОР зависела от длительности их применения. У женщин, применявших эти препараты более 10 лет, ОР был более 2,0, а в исследовании, проведенном в Англии, составлял 4,0. Результаты

большинства работ, в которых изучалась связь между использованием пероральных контрацептивов и инвазивным раком, также указывают на ее наличие. У женщин, применяющих пероральные контрацептивы, кроме того, повышен риск аденокарциномы цервикального канала, опухоли, заболеваемость которой, в отличие от плоскоклеточного РШМ, имеет у молодых женщин тенденцию к росту

Риск развития РШМ повышен у курящих женщин. Связь между курением и РШМ подтверждена в работах, в которых ОР курения рассчитывался с учетом других известных факторов риска — инфицированность ВПЧ, сексуального анамнеза и применения пероральных контрацептивов. Очень важным аргументом в пользу причинной связи между курением и РШМ является обнаружение в опухолевых клетках, а также эпителии шейки матки курящих женщин аддуктов табакспецифических нитрозоаминов

Рак шейки матки является третьей по частоте диагностируемых раков и четвертой ведущей причиной смерит от рака у женщин во всем мире, что составляет 9% (529, 800) от общего числа новых случаев заболевания раком и 8% (275,100) от общей смертности от рака среди женщин. Более 85% этих случаев и смертей приходится на развивающиеся страны. В Индии, второй по численности населения стране мира, смертность от рака шейки матки составляет 27% (77,100) от общей смертности. Самые высокие показатели заболеваемости во всем мире наблюдаются в Восточной, Западной и Южной Африке, а также Южной и Центральной Азии и Южной Америке. Самые низкие показатели заболеваемости рака шейки матки в Западной Азии, Австралии, Новой Зеландии и Северной Америке. [3]

Непропорционально тяжелое бремя рака шейки матки в развивающихся странах и в других медицинских групп населения во многом связано с отсутствием скрининга, который позволяет обнаружить предраковые состояния и ранние стадии рака шейки матки. Система здравоохранения в этих странах не поддерживает тестирование по Папаниколау или другие виды скрининговых тестов.

К факторам риска заболеваемости раком шейки матки относятся ранние браки и раннее начало половой жизни, рождение первого ребенка до 20 лет, частые роды, большое количество сексуальных партнеров, несоблюдение личной гигиены, низкий социально-экономический статус, ВПЧ, вирус простого герпеса II типа, положительный ВИЧ-тест, использование оральных контрацептивов, курение и т.д. [4]

Наиболее достоверными и экономически эффективными методами скрининга в условиях ограниченных ресурсов страны включают визуальный осмотр с использованием либо уксусной кислоты, либо раствора Люголя, а также определение ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в ДНК-клетки образца шейки матки. Последние клинические исследования в сельских районах Индии, с низким уровнем ресурсов, установили, что один раунд тестирования на ДНК ВПЧ привел к 50%-ному снижению риска развития рака шейки матки и связанных с ним смертей.

В большинстве стран СНГ в последнее десятилетие наблюдается снижение доли рака шейки матки в структуре онкологической заболеваемости женского населения. В странах СНГ стандартизованные показатели заболеваемости колебались от 5,6 на 100 тыс. в Азербайджане до 10,5–14,5 на 100 тыс. в России, Беларуси, Кыргызстане, Молдове, и Грузии.

Максимальный прирост заболеваемости наблюдался в Грузии (26,5 %).[4]

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями  
в странах бывшего СССР\*

Страна	Р А Н Г				
	I	II	III	IV	V
ЖЕНЩИНЫ					

Россия	Молочная железа (19,8%)	Желудок (7,5%)	Ободочная кишка (7,0%)	Тело матки (6,8%)	Шейка матки (5,2%)
Беларусь	Молочная железа (17,8%)	Тело матки (7,6%)	Желудок (7,5%)	Ободочная кишка (5,6%)	Прямая кишка (4,9%)
Казахстан	Молочная железа (19,3%)	Шейка матки (7,7%)	Желудок (7,2%)	Тело матки (5,6%)	Яичники (5,1%)
Кыргызстан	Молочная железа (19,7%)	Шейка матки (13,5%)	Желудок (8,9%)	Тело матки (6,5%)	Яичники (6,5%)
Армения	Молочная железа (30,2%)	Желудок (7,0%)	Шейка матки (6,7%)	Ободочная кишка и яичники (по 5,9%)	Тело матки (5,3%)
Узбекистан	Молочная железа (17,8%)	Шейка матки (10,5%)	Желудок (6,6%)	Тело матки и пищевод (по 5,6%)	Лимфомы (5,1%)
Молдова	Молочная железа (24,6%)	Шейка матки (8,6%)	Тело матки (5,8%)	Желудок (5,3%)	Прямая кишка (5,1%)

- - исключены злокачественные новообразования кожи

Пятилетняя выживаемость больных РШМ в России составляет не более 45%, при I стадии этот показатель достигает 86,7%, при II – 51,7%, а при III – 31,6% [Мерабишвили, В.М., и соавт., 2012, Чиссов В.И., и соавт., 2011, Давыдов М.И., и соавт., 2011]. Несмотря на то, что за последние годы в России отмечен незначительный рост показателей 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных РШМ с 46,1 до 49,3% наблюдаемой и с 51,5% до 54,3% относительной выживаемости за 1994-2000гг и 2001-2005

гг [Мерабишвили В.М., и соавт., 2012], около 50% больных инвазивными формами РШМ не переживают пятилетний период наблюдений после лечения в странах Европы [Berrino F. и соавт., 2003; Sant M., и соавт., 2009], и США показатель 5-летней относительной выживаемости несколько выше, но не превышает 70% [Verdecchia A., и соавт., 2007]. Таким образом, в настоящее время усовершенствование методов лечения инвазивных форм РШМ не решает проблему снижения смертности от этого заболевания, которая является ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний у женщин 15-39 лет [Чиссов В.И., и соавт., 2009]. Поскольку РШМ – единственная злокачественная опухоль, для которой установлен доказанный этиологический фактор – вирус папилломы человека (ВПЧ) и существует надежный метод цитологического скрининга решение проблемы снижения смертности от РШМ лежит в русле снижения заболеваемости инвазивными формами. Низкая заболеваемость РШМ наблюдается в странах с высоким экономическим уровнем, где и зависящим от него уровнем применяемых в стране профилактических мер, и, прежде всего, с уровнем цитологического скрининга и охвата женского населения этим скринингом [Бахидзе Е.В. и соавт., 2012].

Результаты многочисленных исследований показывают, что отсутствие в большинстве регионов РФ организованного цитологического скрининга (ЦС), как основного механизма вторичной профилактики РШМ, не позволяет выстраивать эффективную систему противораковых мероприятий в данной области [Давыдов М.И., и соавт., 2011, Леонов М.Г., 2011, Лялина Л.В., 2011, Мерабишвили В.М. и соавт., 2012, Хасанов Р.Ш. и соавт., 2011]. В связи с этим представляется целесообразным провести анализ клинко-эпидемиологической обстановки в отдельном регионе (Республике Карелия. РК) за 15 летний период (1998—2012 гг), который позволит оценить имеющийся уровень ранней диагностики РШМ и сопоставить ее с показателями охвата ЦС в районах.

С другой стороны, значительный рост РШМ, высокий процент запущенных форм, малоудовлетворительные результаты лечения определяют необходимость поиска новых методов углубленной диагностики и оценки степени распространения РШМ [Ашрафян Л.А., и соавт., 2009, Бахидзе Е.В., и соавт., 2012, Козаченко В.П., и соавт., 2009, Коломиец Л.А., и соавт., 2012, Максимов Я.В., и соавт., 2012, Новик В.И., 2012, Новикова Е.Г., и соавт., 2010, Прилепская В.Н., и соавт., 2013, Anttila A., 2010, Arbyn M, et al., 2012, Yang, H.P., 2012]. Развитие и прогрессия РШМ этиологически обусловлено двумя неразрывно связанными, взаимно определяющими аспектами – молекулярно-генетическим профилем опухоли и иммунным статусом пациентки [[Patel S](#), et al., 2009, Hwang S.J., et al., 2012, Имянитов Е.Н., 2012]. При этом иммунный статус служит основой, формирующей условия для персистенции ВПЧ и индукции развития РШМ [Moody C.A. и соавт., 2010, Кадагидзе З.Г. и соавт., 2013, Орнер И.Ю., и соавт., 2010]. , Одним из важных процессов, связанных с подавлением противоопухолевого и противовирусного иммунного ответа под влиянием вирусов, является апоптоз иммунных клеток [[Jäger R](#), и соавт., 2010]. Главными эффекторами данного процесса являются каспазы, индукция которых может происходить под воздействием опухолевых и вирусных факторов [[Ibrahim R](#), и соавт., 2006, Das H, и соавт., 2007, Mahata, S., 2011]. В настоящее время имеются только экспериментальные данные, оценивающие уровень мРНК и активность каспаз в клетках эпителия шейки матки и в лейкоцитах периферической крови при развитии РШМ [Ekonomidou M.T, и соавт., 2011; [Jäger R](#), 2010, Tungteakkhun S. S, и соавт., 2010, Wang W, и соавт., 2011, [Würstle M.L](#), и соавт., 2010]. Между тем, некоторые транскрипционные факторы, в частности c-Myc, c-Fos и c-Jun, активирующиеся при стимуляции покоящихся клеток ростовыми факторами, и участвующие в регуляции процессов клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и РШМ могут быть перспективными маркерами и мишенями для



терапевтического воздействия [Eilers M., и соавт., 2008, Shaulian E., и соавт., 2010]. Однако большинство вопросов, касающихся установления связи между активностью этих генов и клинико-патологическими характеристиками РШМ, остаются открытыми [Mahata, S., 2011, Mason J.M., 2009, Gustafson W.C., и соавт., 2010].

Проанализированные данные свидетельствуют, что рак шейки матки остается актуальной проблемой здравоохранения и требует дальнейшего улучшения профилактических мер. В настоящее время высока вероятность снижения распространённости рака шейки матки во всем мире путем вакцинирования от наиболее распространенных штаммов ВПЧ-инфекции, которые вызывают около 70% случаев рака шейки матки.

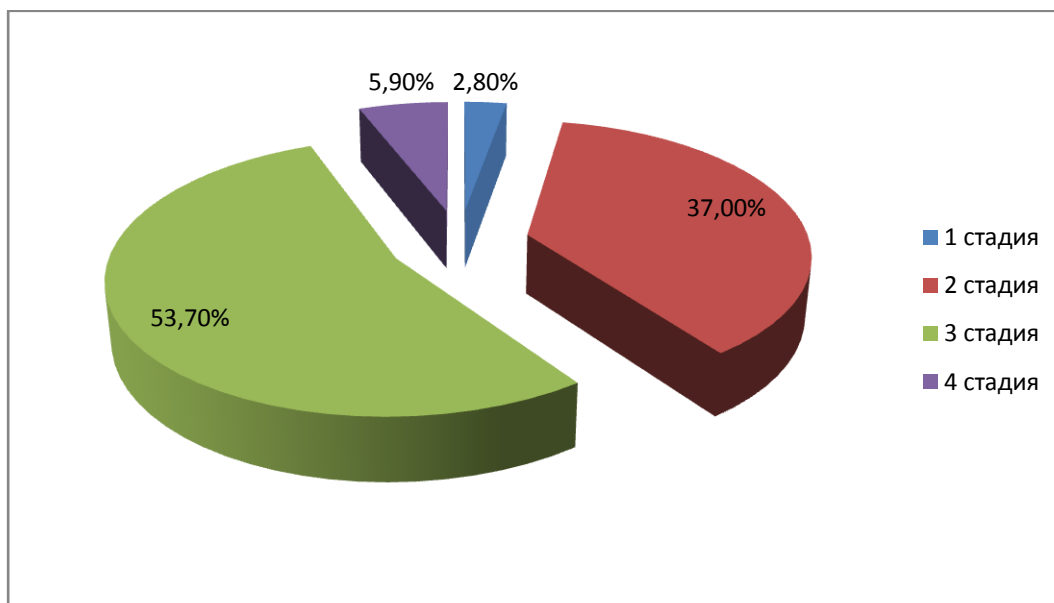
## **Глава II**

### **Материал и методы исследования**

Исследование охватывает период с 2010 по 2013 годы (3 года). Материалом исследования служили данные о 572 случаях РПК по информации, предоставляемой специализированными и неспециализированными лечебными учреждениями, а также ЗАГС. Для исключения дублирования была проведена алфавитизация массива данных. Изучены все случаи РШМ по Самаркандской области, и затем сгруппированы согласно Международной классификации болезней (МКБ-10).

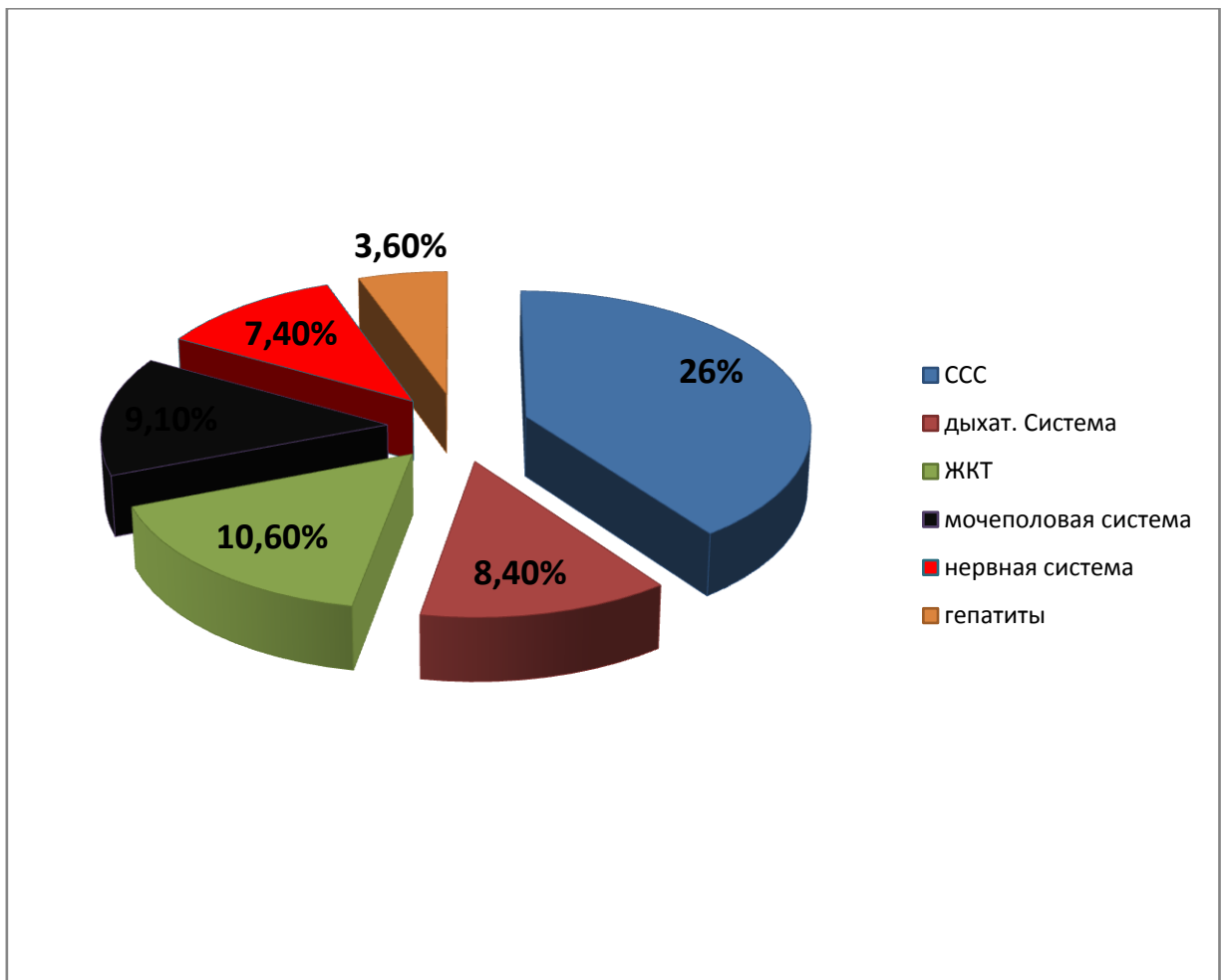
Из 572 больных наиболее часто была выявлена III стадия опухолевого процесса – 307 случаев (53,7%), II стадия – 215 женщин (37,6%). Начальная стадия больных рака шейки матки была зарегистрирована только у 16 женщин (2,8%). В 34 случаях опухолевый процесс был крайне запущенным в виде IV стадии (5,9%).

Гистограмма \_\_ распределение больных по стадиям



Необходимо отметить, что у больных 406 (70,9%) имелись сопутствующие хронические заболевания, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы – у 105 больных (26,0%), дыхательной системы – у 34 (8,4%), желудочно-кишечного тракта – у 43 (10,6%), мочеполовой системы – у 37 (9,1%), нервной системы - у 30 (7,4%), хронический гепатит – у 15 (3,6%)

Гистограмма\_\_\_\_ Сопутствующая патология



И

сахарный диабет – у 32 больных (7,9%). Причем у 109 (27%) из них отмечено сочетание двух и более сопутствующих заболеваний.

Таблица 2.1 Общая характеристика распределение больных по годам

Города и районы	Первично-зарегистрированные			Состоящие на учете			Прожившие 5 лет и более			Смерть от заболевания		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012	2010	2011	2012	2010	2011	2012
Город Самарканд	2519 %	1816% %	1818 %	14830.7 %	16128 %	16128 %	6230 %	7127.5 %	7126.8 %	2240% %	58.6% %	1830% %
Город Каттакургон	- 0%	65.4% %	55% %	91.8 %	183% %	183% %	21% %	124.6% %	103.7 %	34.2% %	- 0%	- 0%
Акдарянский р-н	21.5 %	21.8% %	44% %	173.5 %	183% %	223.8 %	73.4 %	93.4% %	83% %	1014% %	11.7% %	11.6% %
Булунгурский р-н	43% %	65.4% %	44% %	234.7 %	275.6 %	274.7 %	115% %	155.8% %	166% %	22.8% %	23.5% %	46.6% %
Джамбайский р-н	32.3 %	43.6% %	44% %	91.8 %	305% %	366% %	52.4 %	218% %	228.3 %	22.8% %	- 0%	23.2% %
Иштиханский р-н	107.5 %	65.4% %	22% %	265.3 %	295% %	315.4 %	104.8 %	145.4% %	156% %	22.8% %	23.5% %	- 0%
Каттакурганский р-н	53.7 %	109% %	22% %	163.3 %	254.4 %	244% %	31.5 %	62.3% %	52% %	11.4% %	11.7% %	35% %

Кушрабадский р-н	- 0%	2 1.8%	1 1%	1 0.2 %	2 0.3 %	2 0.3 %	- 0%	- 0%	- 0%	1 1.4%	1 1.7%	- 0%
Нарпайский р-н	3 2.3 %	6 5.4%	9 9%	24 4.9 %	23 4%	18 3%	7 3.4 %	13 5%	11 4%	3 4.2%	4 7%	6 10%
Нурободский р-н	3 2.3 %	4 3.6%	3 3%	8 1.6 %	12 2%	16 2.7 %	3 1.5 %	3 1.2%	5 2%	2 2.8%	1 1.7%	- 0%
Пастдаргамский р-н	48 36 %	7 6.3%	13 13 %	58 12 %	60 10.5 %	69 12 %	27 13 %	31 12%	34 12.8 %	3 4.2%	4 7%	4 6.6%
Пахтачинский р-н	2 1.5 %	6 5.4%	4 4%	23 4.7 %	23 4%	23 4%	11 5%	8 3%	12 4.5 %	2 2.8%	3 5%	7 11.5%
Пайарикский р-н	6 4.6 %	4 3.6%	7 7%	19 3.9 %	15 2.6 %	19 3%	7 3.4 %	7 2.7%	10 3.7 %	1 1.4%	8 6.8%	3 5%
Самаркандский р-н	9 6.8 %	7 6.3%	4 4%	66 13.6 %	57 10 %	55 9.6 %	34 16.5 %	21 8%	22 8.3 %	8 11.2 %	16 13.5 %	6 10%
Тайлакский р-н	3 2.3 %	2 1.8%	8 8%	27 5.6 %	27 4.7 %	25 4.2 %	8 4%	7 2.7%	12 4.5 %	1 1.4%	4 7%	- 0%
Ургутский р-н	9 6.8 %	20 18%	12 12 %	8 1.6 %	41 7%	26 4.5 %	6 3%	20 7.7%	11 4%	8 11.2 %	8 6.8%	6 10%

Самаркандская область	132	110	100	482	568	572	205	258	264	71	58	60	100%
итого	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%		

## Методы исследования

Всем больным проводили общепринятые методики обследования. Так, в обязательном порядке проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки, осмотр шейки матки, кольпоскопия включая биопсию, УЗИ брюшной полости, печени, почек, органов малого таза, включая трансректальное и трансвагинальное исследование. Также всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания, электрокардиография и общеклинические анализы крови. По показаниям проводили КТ малого таза, сцинтиграфию скелета, сканирование почек. Морфологическое подтверждение опухоли было выполнено во всех исследуемых группах. Далее проводился консилиум врачей в составе радиолога, онколога хирурга и химиотерапевта.

Протокол клинического обследования больных включал сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза, рентгенологическое исследование, качественный и количественный микроскопический анализ мочи, биохимические и гематологические тесты.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах «SonoScore» фирмы «KRANZBUHLER» (Германия) и «SONOASE 4800» фирмы «MEDISON». Сканирование проводилось конвексными датчиками с частотой 3,5; 5; 7,5 МГц по методике стандартного серошкального сканирования.

Рентгенологическое исследование проводилось на сериоскопе фирмы «Siemens» (ФРГ, 1998). Исследование грудной клетки проводилось по общепринятой методике.

Для адекватной оценки выполнена ирригография с введением смеси бария. Исследование проводилось под рентгеноскопическим контролем на аппарате «Siemens» (Германия) «EDR-750 BC» с контрольным графическим исследованием выведения контрастного вещества через 7, 15, 25 минут.

Компьютерная томография (КТ) производилось на аппарате 3-го

поколения SOMATOM AR.TX («Siemens», Германия). При шаге томографирования 10мм. Исследовали почки, поджелудочную железу, печень, селезенку, желчные протоки, забрюшинные лимфоузлы, а также крупные сосуды (аорта, чревный ствол, нижняя полая вена и верхнебрыжеечные сосуды). Сканирование осуществлялось на высоте неглубокого вдоха – от уровня верхнего края печени до уровня VL3, время пошагового сканирования 5 секунд.

Магнитнорезонансная томография (МРТ) больных проводилась на аппарате Magnetom Open/Viva, фирмы («Siemens», Германия) с напряженностью магнитного поля 0.2Т. Исследование проводилось полипроеекционно в коронарной, сагиттальной и аксиальной проекциях в режиме T1 spin-echo (SE). Положение пациента при исследовании – лежа на спине. Во всех проекциях определены толщина срезов (SL) 3-5мм, расстояние между срезами (SP) 1-2мм, количество срезов 12-16.

По показаниям проводилось эндоскопическое исследование пищевода и желудка с помощью фиброгастроскопа фирмы «Olympus» с торцевой оптикой 10 модели по общепринятой методике.

Для изучения степени чувствительности, специфичности и точности современных диагностических методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ) в определении степени распространения опухоли мы пользовались методом Galen P.S. и Gambino S.R. (Lyung B. et al., 1986). Достоверность информации, полученной при УЗИ, рентгенологическом исследовании, КТ и МРТ оценивали путем сравнения с результатами данных интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала.

Абсолютная чувствительность теста представляет собой процентное выражение частоты истинноположительных результатов.

Истинноположительным значением (ИП) считалось, когда методом диагностики и интраоперационно получали одинаковые результаты по степени распространения опухоли.



ИП

Абсолютная чувствительность = ----- x 100%

ИП + ЛО

Ложноотрицательное значение (ЛО) – это часть больных с интраоперационно установленной степенью распространения рака, у которых метод диагностики не верно определил степень ее распространения, т.е. показал более низкую степень ее распространения.

ИП + ИПодозр.

Полная чувствительность = ----- x 100%

ИП + ИПодозр. + ЛО

Истинно подозрительное значение (ИПодозр.) – это часть больных, у которых метод диагностики показывал подозрение на определенную степень распространения опухоли, интраоперационно подтверждали данную степень ее распространения.

Специфичность теста представляет собой процентное выражение частоты истинноотрицательных результатов.

ИО

Специфичность = ----- x 100%

ИО + ЛП

Истинноотрицательным значением (ИО) считалось в том случае, когда диагнозы, установленные методом диагностики и интраоперационным исследованием совпадали и исключали какую-либо другую степень распространения опухоли.

Ложноположительное значение (ЛП) – это часть больных, у которых метод диагностики показывал более высокую степень распространения опухоли, чем оно есть по данным интраоперационного исследования.

Ложноотрицательная оценка теста представляет собой процентное выражение частоты ложноотрицательных результатов и равняется к 100% минус полную чувствительность.

Ложноположительная оценка теста - это процентное выражение частоты ложноположительных результатов и представляет собой 100% минус положительное предсказательное значение.

Положительное предсказательное значение диагноза представляет собой его правильность и является частью всех диагнозов ПКР, установленных методом диагностики. Оно выражается процентным отношением истинно-положительных результатов к общему числу положительных результатов.

ИП

$$\text{Положительное предсказательное значение} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} \times 100\%$$

Диагностическая точность теста выражается процентным отношением истинных (т.е. соответствующих состоянию обследуемых пациентов) результатов методов диагностики к общему числу полученных результатов.

ИП + ИПодозр. + ИО

$$\text{Точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИПодозр.} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ЛО} + \text{ИО} + \text{ИПодозр.}} \times 100\%$$

### **Методы статистической обработки клинического материала.**

Цифровые данные, полученные при выполнении указанных исследований, обработаны методом вариационной статистики (Реброва О.Ю., 2002) на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию

Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P), при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ . Для оценки отдаленных результатов лечения по критерию - выживаемость, использовался моментальный метод построения таблиц дожития «Life - Table Method», рекомендованный для применения Международным Противораковым Союзом (UICC).

Рассчитаны повозрастные или возраст-специфические показатели заболеваемости, которые высчитываются как отношение числа случаев РШМ в данном возрастном классе к соответствующей численности населения, помноженное на 100 000. Стандартизованные показатели заболеваемости определялись прямым методом стандартизации показателей заболеваемости с использованием мирового стандартного населения. Подсчет стандартизованных показателей заболеваемости по мировому стандартному населению осуществляется по формуле:

$$ASR = (\sum a_i w_i) / (\sum w_i) ;$$

где  $A_i$ -повозрастной показатель заболеваемости на 100 000 населения;

$W_i$ -мировое стандартное население.

Проведено определение стандартных ошибок с использованием 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Для вычисления стандартной ошибки показателя заболеваемости по мировому стандарту для взрослого населения Самарканда, страдающего РШМ в изучаемый период времени, первоначально необходимо было определение вариации стандартизованного показателя заболеваемости, который обозначается как VAR (ASR):

$$VAR(ASR) = \left( \sum_{i=1} (A_i \times W_i^2 \times 100\,000 / N_i) / (\sum W_i)^2 \right);$$

где  $A_i$ -повозрастной показатель заболеваемости на 100 000 населения;

$W_i$ -областное стандартное население;

$N_i$ -среднегодовая численность населения;

Далее стандартная ошибка, обозначаемая как «standard error» (s.e.), вычисляется по формуле:

$$\text{s.e. (ASR)} = \sqrt{\text{VAR(ASR)}}$$

Для подсчета показателей заболеваемости РШМ использованы данные по годовой численности населения по районам, в зависимости от условий проживания (город, село, высота над уровнем моря). Рассчитаны грубые, повозрастные и стандартизованные по мировому стандартному населению показатели заболеваемости на 100 000 населения. При обработке материала, характеризующего заболеваемость РШМ, проведено распределение по районам, месту проживания (город, село) для всей области, возрасту, этническому происхождению, отдельно по годам и за весь период исследования.

Все вышеизложенное стало основой для информационного мониторинга эпидемиологической ситуации взрослого населения Самарканда страдающего РШМ. Все исследования проведены в соответствии со строгими унифицированными критериями ВОЗ и МАИР.

## Глава Ш

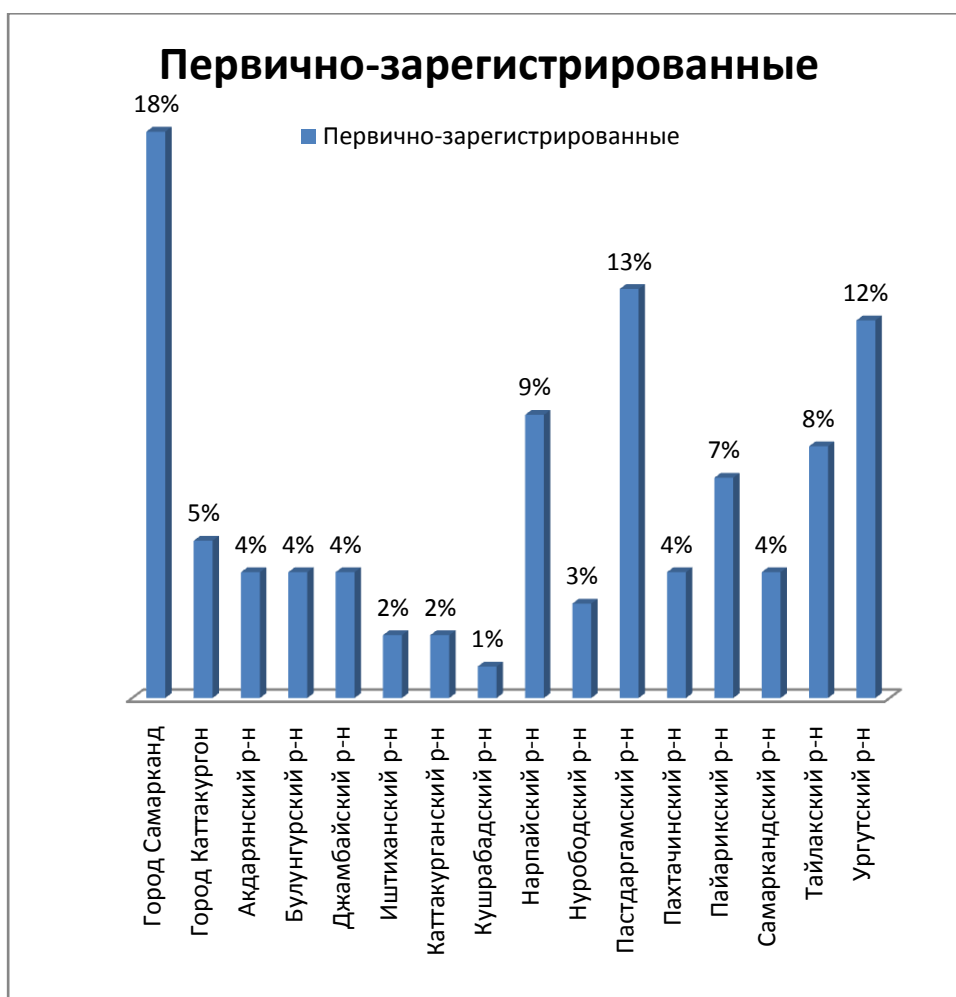
### Результаты исследования

**Грубые и стандартизованные показатели заболеваемости по районам области.** Общий среднегодовой показатель заболеваемости раком шейки матки в Самаркандском области для всех возрастов был равен 12,2 на 100 тысяч, а стандартизованный – 17,5 (таб.2). Наибольшее количество случаев рака шейки матки приходилось на следующие возрастные группы: 40-44, 45-49 и 50-54 и 60-64 лет (45,9, 59,3, 50,0 и 69,7 соответственно на 100 тысяч населения). Это было обусловлено разным возрастным составом населения. Несколько удручает тот факт, что в относительно молодом возрасте (до 40 лет) было зарегистрировано 106 пациентки раком шейки матки, что составило 18,6%. Т.е. пятая часть данного контингента женщин приходилась на молодой возраст.

Таблица 2. Показатели заболеваемости раком шейки матки

Вид показателя	Самаркандская область
Грубый показатель	12,2±0,6
Стандартизованный показатель	17,4±0,5

Возрастной отрезок в 5 лет демонстрирует, что график имеет условно два пика – в возрасте 50-54 и 60-64 лет (бимодальный характер). Начиная с 65 лет, у женщин заболеваемость раком шейки матки снижается.



В г.Самарканде было выявлено и зарегистрировано 161 пациентки раком шейки матки. Общий показатель заболеваемости был равен 14,98, а стандартизованный – 13,7 на 100 тысяч. В возрастных группах до 25 лет больных раком шейки матки не зарегистрировано. До 45 лет грубые показатели заболеваемости не превышают 27,0, а начиная с этого возраста, они колеблются в пределах 29,0-33,0 на 100 тысяч. В целом заболеваемость носит унимодальный тип роста с пиком заболеваемости в 65-69 лет, где уровень достигает 94,7. Начиная с 70 лет, заболеваемость раком шейки матки идет к снижению.

В Пастдаргамском районе было зарегистрировано 69(12%) пациенток раком шейки матки. Общий показатель заболеваемости был равен 12,6, а стандартизованный – 11,3. Самый высокий показатель заболеваемости отмечен в возрастной группе 55-59 лет (43,8). Следующее место занимает возрастная группа 65-69 лет с уровнем заболеваемости 38,5 на 100 тысяч.

В Самаркандском районе было зарегистрировано 55(9,6%) пациенток раком шейки матки. Общий показатель заболеваемости был равен 9,6, а стандартизованный – 8,1. Самый высокий показатель заболеваемости отмечен в возрастной группе 50-54 лет. Следующее место занимает возрастная группа 55-60 лет с уровнем заболеваемости 31,5 на 100 тысяч.

В Жамбайском районе было зарегистрировано 36(6%) пациенток раком шейки матки. Общий показатель заболеваемости был равен 6,3, а стандартизованный – 5,4. Самый высокий показатель заболеваемости отмечен в возрастной группе 60-64 лет.

В г.Каттакургане, Акдаринском, Нарпайском, Пайарикском районах было зарегистрировано в пределах 3% пациенток раком шейки матки. Общий показатель заболеваемости колеблется в пределах 4,3, а стандартизованный – 3,4. Самый высокий показатель заболеваемости отмечен в возрастной группе 60-64 лет.

Самые низкие показатели имело место в Кушрабадском и Нурабадском районе. Общий показатель заболеваемости отмечено на уровне 1,3, а стандартизованный 1,6. Самый высокий показатель заболеваемости отмечен в возрастном группе 65-69 лет.

Темпы прироста грубых и стандартизованных показателей заболеваемости раком шейки матки совпадают. Экспоненциальный тренд грубых показателей с прогнозом на 2 последующих года (2013, 2014 гг.) свидетельствует о том, что заболеваемость раком шейки матки будет продолжать расти.

Исследованиями Измайловой З.М. и др. (2003 г.) было показано, что заболеваемость раком шейки матки имеет свои особенности в распространении. Довольно высокие уровни заболеваемости (до 15-16 на 100 тысяч) были отмечены в 70-80-е годы прошлого столетия. В основном было это связано с этническим составом населения республики, когда среди заболевших лиц преобладали лица европейской национальности. Затем, в 90-е годы и в особенности в начале 2000 годов, из-за оттока русскоязычного

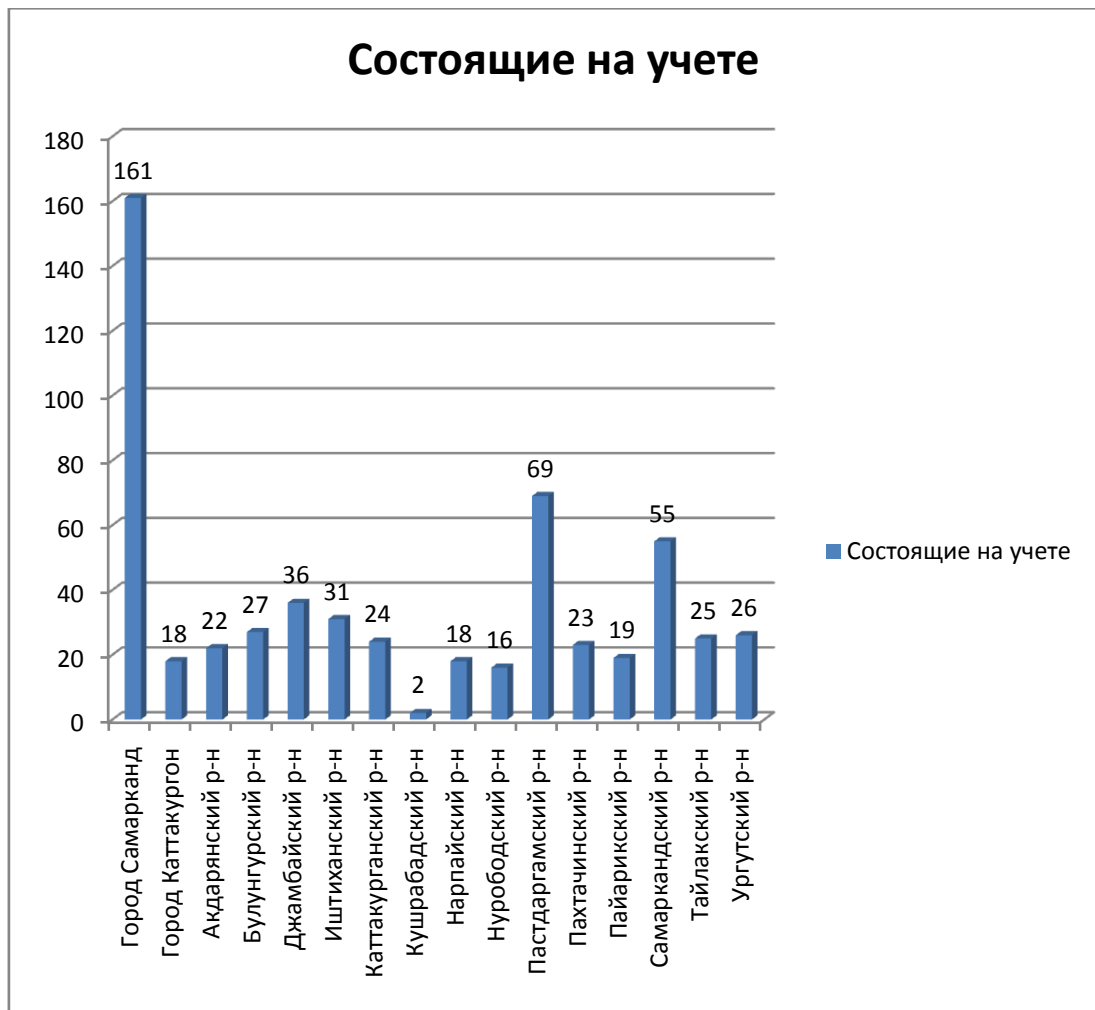
населения заболеваемость раком шейки матки в целом по стране упала до 7,0-8,0 на 100 тысяч. Однако, как показали наши исследования, в настоящее время вновь идет рост показателей заболеваемости.

### **Территориальные особенности распределения рака шейки матки**

В Самаркандской области основную часть пациенток раком шейки матки составили женщины из г. Самарканда (28,0%) и Пастдаргамский район (12%), Самаркандском района (9,6%). На четвертом месте находится Жамбайский район (6%). В Иштиханском районе зарегистрировано 31 наблюдения (5,4%). В других районах области зарегистрированных по поводу рака шейки матки было несколько меньше, Так в Ургутском 4,5%, в Пахтачинском, Тайлакском, Каттакурганском районе состояло на учете 4%. Всего 16 больных (2,7%) состоит на учете в Нуробадском районе и 2(0,3%) случаев рака шейки матки выявлено в Кушрабадском районе. Удельный вес больных раком шейки матки, проживающих в Нарпайском и пайарикском районах составил 3,0% (18 случаев) и 3,1% (19 случая), соответственно.

Гистограмма \_\_\_ состоящие на учете больные





При сравнении стандартизованных показателей по регионам самые высокие цифры (13,98 на 100 000 женского населения) отмечаются в г. Самарканде, Иштиханском Ургутском, Пастаргамском и Самаркандском районе (таб. 3). В Булунгурском районах стандартизованные показатели находились в пределах 4-4,5, а усеченные показатели 19,7-29. В г.Каттакургане, Нарпайском районе стандартизованный показатель составил 9,84, а усеченный – 27,36. Относительно низкие стандартизованные показатели заболеваемости раком шейки матки отмечаются в Кушрабадском и Нурабадском районее (0,9 и 3,4).

**Таблица 3. Заболеваемость раком шейки матки в районах Самаркандской области (2010–2012 гг.)**

Район	Грубый показ.	Заболеваемость	Станд. показ. *	Усеч. показ. **
Город Самарканд	27	14,98	13,7	35,89
Город Каттакургон	7,07	3,3	10,22	29,08
Акдарянский р-н	6,82	3,0	9,1	26,67
Булунгурский р-н	9,11	4,0	7,80	28,77
Джамбайский р-н	12,9	6,3	5,4	16,2
Иштиханский р-н	9,63	4,5	6,52	19,57
Каттакурганский р-н	8,79	5,7	5,41	17,44
Кушрабадский р-н	1,58	1,3	1,6	3,31
Нарпайский р-н	6,08	3,1	8,9	22,67
Нурободский р-н	1,6	1,2	1,8	3,0
Пастдаргамский р-н	22	12,6	11,3	33
Пахтачинский р-н	5,9	3,3	8,5	22,2
Пайарикский р-н	6,91	3,0	9,6	27,7
Самаркандский р-н	18,5	9,6	8,1	25,6
Тайлакский р-н	6,43	3,6	9,7	19,66
Ургутский р-н	20,8	10,2	11,6	32,54

\* - стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости, мировой стандарт

\*\* – усеченный показатель заболеваемости рака шейки матки в возрасте 35-64 лет

По регионам Самаркандской области выявлены следующие особенности в распространении рака шейки матки (первично выявленные 2012г). В г.Самарканде с населением женской популяции старше 15 лет было зарегистрировано 18 пациенток раком шейки матки (показатель заболеваемости составил 5,26). В Пастдаргамском районе было выявлено 13 пациенток раком шейки матки (12,05). В Ургутском районе зарегистрировано 12 случаев (11,8). Для Нарпайского района 9(9,9). Самые меньшие показатели отмечены в Кушрабадском 1, Иштиханском 2 и Каттакурганским районам 2 случая

Таким образом, в Самаркандской области наблюдалась неравномерная распространенность рака шейки матки среди женского населения. Условно мы разделили область по показателю заболеваемости на три уровня – высокий (свыше 5,0 на 100 000), средний (от 3 до 5,0) и низкий (менее 5,0)

Таблица --. Уровни заболеваемости раком шейки матки по регионам

Высокий уровень > 5,0 на 100 тысяч	Средний уровень 2,0-5,0 на 100 тысяч	Низкий уровень < 2,0 на 100 тысяч
г. Самарканд 14,98	Булунгурский 4	Кушрабадский 1,3
Пастдаргом 12,6	Г. Каттакурган 3,3	Нурабадский 1,2
Каттакурганский район 5,7	Акдаринский 3	
Самаркандский район 9,6	Иштиханский 4,5	
Ургутский район 10,2	Нарпайский 3,1	
Жамбайский 6,3	Пахтачинский 3,3	
	Пайарикский 3,0	
	Тайлакский 3,6	

Учитывая, что условия проживания влияют на распространенность злокачественных новообразований, мы изучили показатели заболеваемости в зависимости от места обитания – в городе или селе . Городское население в

Самаркандской области в основном сосредоточено в г. Самарканде, в гг. Каттакурган, Жума, Ургуте.

В Самаркандском области пациенток раком шейки матки, проживающих в городской местности было 30,8%, тогда как большинство проживали в селе – 69,2%. Тем не менее, стандартизованные показатели заболеваемости раком шейки матки в городской популяции были выше, чем в сельской. Относительный риск (ОР) заболеваемости раком шейки матки для городской популяции был равен 1,61 ( $p < 0,05$ ).

В Самаркандской области было зарегистрировано 24,0% пациентка раком шейки матки среди городской популяции и 76% женщин, проживающих в селе. Стандартизованные показатели заболеваемости рака шейки матки были равны в городской местности 13,05, а в сельской – 5,08. ОР развития рака шейки матки среди городских жительниц был сравнительно высоким и составил 2,56 (статистическая разность существенная,  $p < 0,001$ ).

В Пастдаргамском районе сельское население составляет абсолютное большинство 80,1%, т.е. на долю городского населения приходится только пятая часть, которая сосредоточена в гг. Жума. Показатели заболеваемости составили 8,9 на 100 тысяч, соответственно (ОР) развития рака шейки матки был выше в селе, чем в городе и равен 0,83 ( $p > 0,05$ ).

Таблица 12. Показатели заболеваемости раком шейки матки в городе и селе

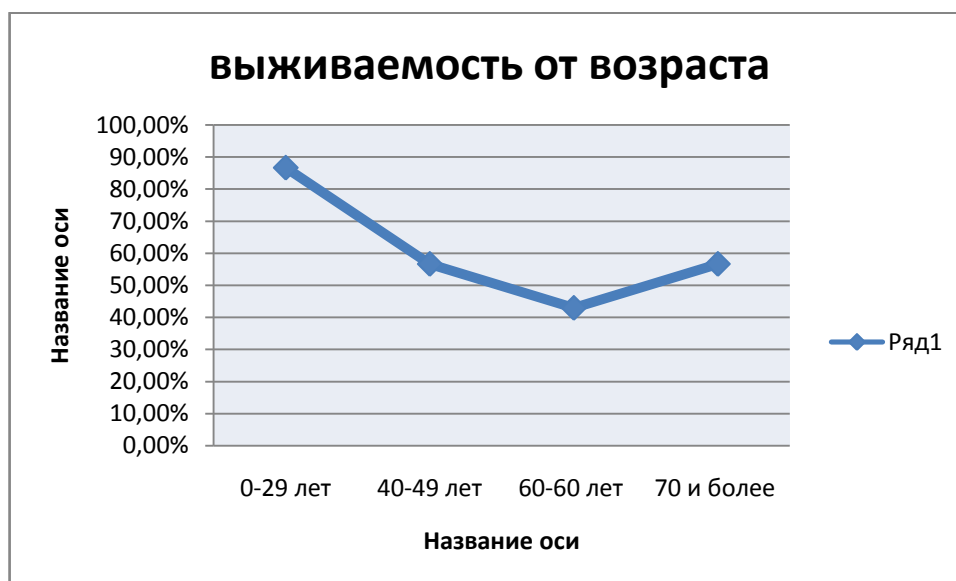
Место проживания	Показатель Заболеваемости	ОР
Город	13,05	-
Село	5,08	
Все население	1,61	2,56

## Выживаемость больных раком шейки матки в зависимости от возраста

Выживаемость больных на первом году жизни статистически достоверно была выше в группе женщин 0-29 лет и составила  $86,6 \pm 0,12\%$ , тогда как у женщин старше 70 лет она была ниже –  $56,0 \pm 0,1\%$ . Высокие показатели трехлетней выживаемости были отмечены в возрастной группе 40-49 лет, составляя  $56,6 \pm 0,06\%$ ; низкие показатели в группе женщин отмечены в 60-69 лет, составляя  $42,9 \pm 0,12\%$ . Пятилетняя выживаемость была наиболее высокой в возрастной группе 40-49 лет –  $55,7 \pm 0,06\%$ , и низкой в 0-29 лет –  $37,1 \pm 0,28\%$ .

Произведенные нами расчеты по вычислению общей выживаемости показывают, что больные раком шейки матки в возрасте до 29 лет, от 60 лет и старше при динамическом наблюдении имеют относительно большую вероятность риска летального исхода. Больные от 30 до 59 лет имеют относительно более высокую частоту выживаемости для всех стадий, по сравнению с другими возрастными группами ( $p < 0,05$ ).

Рис. 3. Выживаемость больных раком шейки матки в зависимости от возраста.

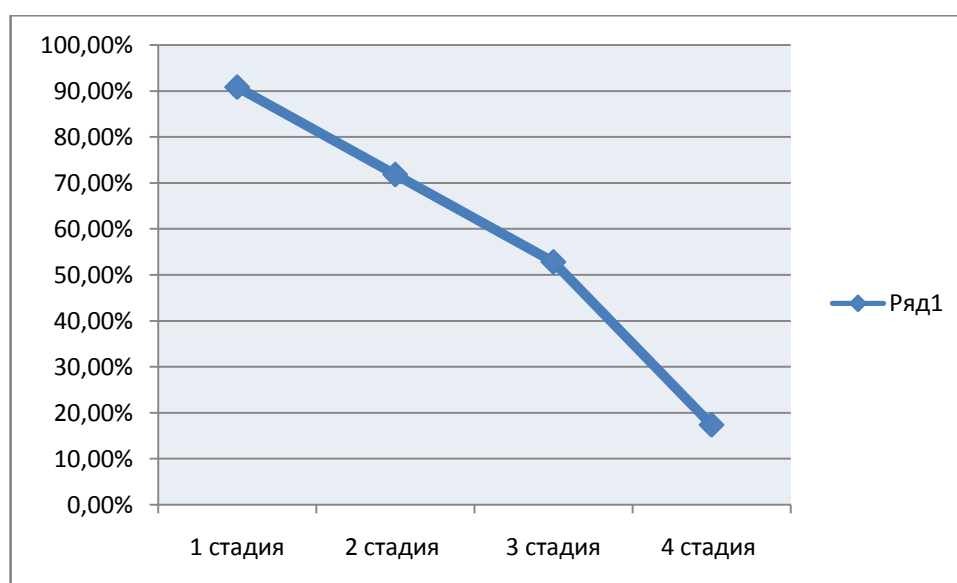


## Выживаемость пациенток раком шейки матки в зависимости от стадии заболевания

Общая пятилетняя выживаемость пациенток раком шейки матки при I стадии опухолевого процесса была равна  $90,8 \pm 2,4\%$ , что было статистически достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем при II стадии ( $71,8 \pm 2,6\%$ ). Эти результаты убедительно показывают, что чем раньше установлен диагноз злокачественной опухоли, тем результаты лечения лучше, прогноз относительно благоприятный и выше продолжительность жизни.

Относительно большое число зарегистрированных пациенток по поводу рака шейки матки приходилось на распространенные формы опухолевого процесса, т.е. на III – IV стадии заболевания. С III стадией было прослежено 395 пациенток (48,2%). С крайне запущенными формами рака шейки матки или с IV стадией опухоли было 37 больных. При III стадии опухолевого процесса общая пятилетняя выживаемость пациенток раком шейки матки составила  $52,8 \pm 3,1\%$ , что было статистически достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем при IV стадии ( $17,4 \pm 4,0\%$ ), но также статистически достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем при I и II стадиях опухоли (рис. 5).

Рис. 5. Общая пятилетняя выживаемость пациентов при III – IV стадии рака шейки матки.



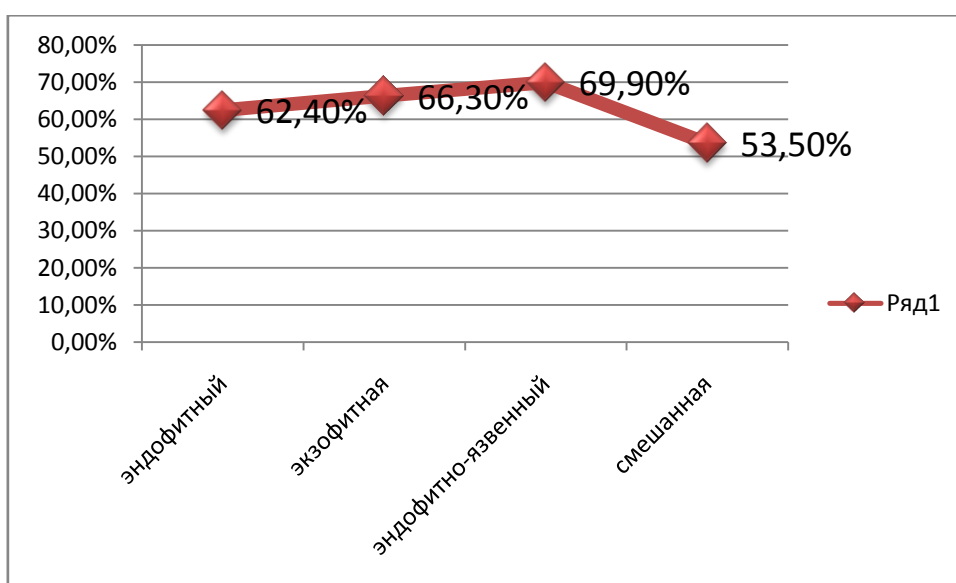
**Выживаемость пациенток раком шейки матки в зависимости от формы роста опухоли и гистологической структуры.**

При эндофитном варианте (n=112) общая продолжительность жизни была  $62,4 \pm 2,9\%$ . При этом данная частота выживаемости, т.е.  $62,4 \pm 2,8\%$ , была достигнута к 32 месяцу наблюдения и с этого момента умерших пациенток, с данной формой роста опухоли, не наблюдалось (рис. 6).

При экзофитной форме (n=235) одногодичная выживаемость составила  $87,5 \pm 2,1\%$ , двухгодичная –  $72,7 \pm 2,4\%$ , трехлетняя –  $66,3 \pm 2,7\%$  и пятилетняя –  $61,6 \pm 2,8\%$ .

Относительно высокие результаты выживаемости были получены при анализе группы пациенток с эндофитно-язвенной формой роста опухоли (n=130). При этом общая пятилетняя выживаемость была равна  $69,9 \pm 2,7\%$ . А самая низкая частота выживаемости была выявлена при смешанной форме (n=341) –  $53,5 \pm 2,9\%$ . При сравнении этих двух данных статистическая достоверность обнаружена ( $p < 0,05$ ), тогда как при сравнении других данных (смешанной с экзофитной и эндофитной, формами роста) разность оказалась не достоверной.

Рис. 6. Показатели трехлетней выживаемости пациенток раком шейки матки в зависимости от формы роста опухоли



При плоскоклеточном варианте рака шейки матки общая пятилетняя выживаемость (все стадии) была несколько выше, чем при аденокарциноме и

равнялась  $58,9 \pm 2,7\%$ , при 95% ДИ 53,4; 62,6. Статистически достоверной разницей между сравниваемыми величинами, полученными при анализе выживаемости в зависимости от гистологической структуры, нами не выявлено. Тем не менее, определенная тенденция в сторону увеличения показателей выживаемости при плоскоклеточном типе, по сравнению с аденокарциномой явно прослеживается.

### **Выживаемость при раке шейки матки в зависимости от клинического варианта**

Относительно высокие показатели пятилетней выживаемости были получены при шеечном варианте рака ( $n=116$ ). Пятилетний рубеж смогли перейти 96 или  $84,1 \pm 2,8\%$  (95% ДИ = 78,2 и 89,7) пациенток с данной формой опухоли. Это показатель был статистически достоверно выше, чем при параметральном варианте ( $n=456$ ), где выживаемость была равна  $61,2 \pm 2,6\%$  (95% ДИ = 56,2 и 65,5).

При сравнении шеечного типа с параметрально-влагалищным вариантом разница была еще выше, а достоверность еще более значимой ( $p < 0,001$ ). Самая низкая частота выживаемости наблюдалась именно при параметрально-влагалищном варианте опухоли –  $44,8 \pm 2,4\%$  (95% ДИ = 39,6 и 49,1). Данный вид рака шейки матки имели 246 пациенток.

### **Выживаемость пациенток раком шейки матки в зависимости от методов лечения**

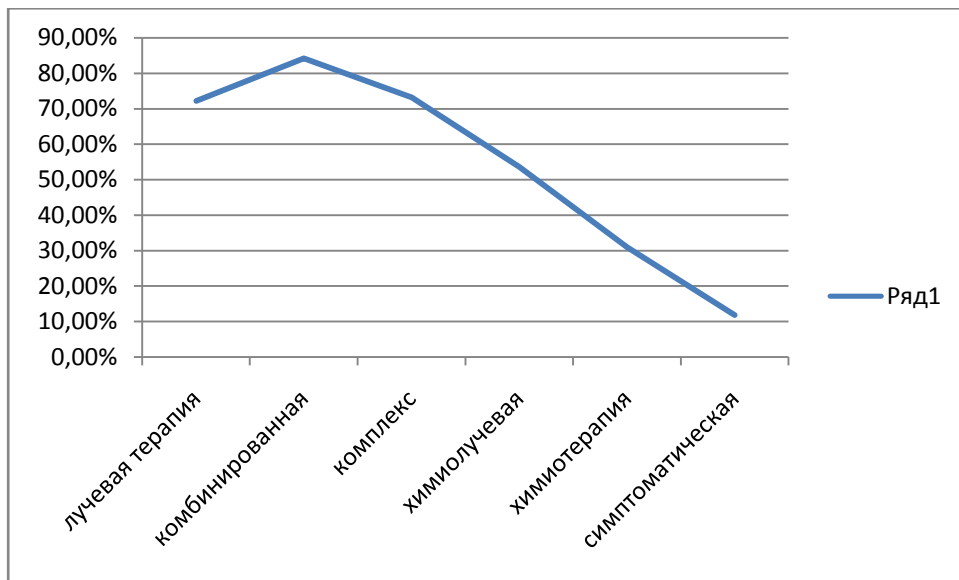
Специальное лечение по поводу рака шейки матки в подавляющем большинстве проводилось в СамООД (г. Самарканд), в РОНЦ (г. Ташкент). В данных лечебных учреждениях специальное лечение проводилось с использованием лучевой терапии, химиотерапии и хирургической операции. Анализ проведенных исследований показал, что только лучевую терапию получили 42,2% пациенток раком шейки матки, от всех взятых на прослеживание касательно выживаемости. Т.е. практически половина пациенток получили специальную терапию в виде только лучевой терапии. Частота выживаемости составила  $89,8 \pm 2,0\%$ . Двухлетняя частота



выживаемости была равна  $77,4 \pm 2,3\%$ . К третьему году динамического наблюдения общая выживаемость составила  $72,2 \pm 2,3\%$ . Далее, к четвертому году наблюдения, частота выживаемости у пациенток, получивших только лучевую терапию, составила  $71,1 \pm 2,2\%$ . И, наконец, пятилетняя частота общей продолжительности жизни была равна  $69,4 \pm 2,9\%$  (95% ДИ 64,32; 75,08). К моменту окончания исследования была жива 264 пациентка. Необходимо отметить, что лучевую терапию в качестве специального лечения и виде монотерапии получили пациентки в основном, с начальными стадиями опухоли – I и II.

Комбинированное лечение в виде хирургической операции и лучевой терапии получили 100 пациенток раком шейки матки. В основном, это были пациентки с начальными стадиями заболевания. В структуре пациенток, получивших различные методы лечения, они составили 17,5%. Из 100 пациенток к первому году были живы – 78, ко второму году – 73, к третьему – 71, четвертому – 67 и к пятому – тоже 66 больных. Общая продолжительность жизни составила  $93,3 \pm 2,51\%$ ,  $90,2 \pm 2,66\%$ ,  $85,9 \pm 3,1\%$ ,  $82,2 \pm 2,8\%$ ,  $80,2 \pm 2,8\%$ , соответственно. Таким образом, общая выживаемость пациенток раком шейки матки, получивших комбинированную терапию (операция и лучевая терапия) была равна  $84,2 \pm 2,8\%$ . Этот показатель был наиболее высоким среди групп пациентов, получивших различные виды специальной терапии.

Рис. 7. 3 летняя выживаемость пациенток раком шейки матки в зависимости от методов лечения



Комплексную терапию (лучевая + химиотерапия + операция) получили только 20 пациенток. Относительная малочисленность данной группы объясняется тем, что не всегда пациенты имели возможность получить полное комплексное лечение, в основном из-за отсутствия условий для проведения химиотерапии. Эта группа составила только 3,4% от всех других групп, получивших специальное лечение. Общая продолжительность жизни пациенток, получивших комплексную терапию, была равна  $73,2 \pm 2,7\%$ , (93% ДИ=71,4; 82,3). Таким образом, на пятый год наблюдения 13 пациенток из 20 были живы.

При железисто-плоскоклеточном типе рака шейки матки получили химиолучевую терапию 23,5%. Общая продолжительность жизни составила  $53,6 \pm 2,4\%$ , (95% ДИ 48,72; 58,48).

Определенная часть пациенток (n=66) получила только химиотерапию. Выживаемость была низкой: общая пятилетняя выживаемость в этой группе была равна  $30,9 \pm 2,2\%$ .

Чисто хирургическое лечение получили 21 пациентки раком шейки матки, которое использовали при начальных стадиях опухоли. Чаще всего оперативное лечение выполнялось при параметральном варианте рака шейки матки. При этом результаты лечения были вполне удовлетворительными.

Так, однолетняя выживаемость после такого вида лечения равнялась  $95,0 \pm 2,9\%$ , двухлетняя –  $90,0 \pm 2,8\%$ , а пятилетняя –  $87,0 \pm 2,86\%$ .

Приведенные факты еще раз свидетельствуют о необходимости ранней диагностики при раке шейки матки, что обуславливает благоприятный прогноз и удовлетворительные результаты лечения.

Симптоматическую терапию получили 74 больных раком шейки матки. В основном это были пациентки с запущенными стадиями опухолевого процесса, когда радикальное лечение не представлялось возможным. Также в эту группу вошли несколько пациенток, которые по различным соображениям, в частности из-за элементарного невежества, отказались от специальной терапии. Прогноз болезни был неудовлетворительный. Общая продолжительность жизни и пятилетняя выживаемость составила  $11,8 \pm 2,07\%$ .

## **ВЫВОДЫ**

1. В Самаркандском области имеются организационные недостатки при первичной регистрации случаев рака шейки матки. Официальный недоучет больных составил  $10,3\%$ . Наблюдается высокая запущенность опухолевого процесса –  $58,6\%$  больных имеют III и IV стадии заболевания.
2. Стандартизованные показатели заболеваемости раком шейки матки составили в Самаркандской области  $16,9$ . Повозрастная заболеваемость имеет бимодальный характер роста (в 50-54 и 60-64 лет), а в динамике идет рост заболеваемости раком шейки матки.
3. Общая пятилетняя выживаемость при I стадии рака шейки матки составила  $90,8 \pm 2,4\%$ , что было статистически достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем при II и III стадиях ( $71,8 \pm 2,6\%$  и  $52,8 \pm 3,1\%$ , соответственно).
4. При эндофитно-язвенной форме роста опухоли частота выживаемости равна  $69,9 \pm 2,9\%$ . Низкая частота выживаемости выявлена при смешанной форме рака шейки матки –  $53,5 \pm 3,0\%$  ( $p < 0,05$ ). При

шеечном варианте частота выживаемости составила  $84,1 \pm 2,8\%$ , что было статистически достоверно выше, чем при параметральном ( $61,2 \pm 2,9\%$ ) и параметрально-влагалищном вариантах ( $44,8 \pm 2,4\%$ ).

5. Общие показатели пятилетней выживаемости для всех стадий составили после лучевой терапии –  $69,4 \pm 2,9\%$ , комбинированной (лучевая и операция) –  $84,2 \pm 2,8\%$  и комплексной –  $76,2 \pm 2,72\%$ .

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Рассмотрение различных подходов (лучевого, химиолучевого, хирургического и лучевого) лечения рака шейки матки в плане сравнительной оценки непосредственных и отдаленных результатов позволяет рекомендовать следующее:

1. Практическому здравоохранению необходимо разработать современные программы ранней диагностики и профилактики рака шейки матки в соответствии с факторами риска и выработать соответствующие меры по улучшению качества учета и регистрации первичных случаев
2. Необходимо провести меры по повышению онкологической настороженности в отношении рака шейки матки у врачей общей лечебной сети. С этой целью необходимо систематически повышать квалификацию врачей (регулярные семинары, тренинги);
3. При лечении рака шейки матки необходимо провести адекватное местное лечение (хирургическое и /или лучевое воздействие) для предотвращения распространения опухолевого процесса;
4. Рекомендуется применение комбинированного и комплексного методов лечения, что позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения рака шейки матки.

## Литературы.

1. **Абрамов И. В.**, **Фильченков А. А.** Оценка параметров **апоптоза** в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем **терапии** // Вопр. онкол. - 2003. - Т. 49. - С. 21-30.
2. **Аксель Е. М.** Состояние онкологической помощи населению России и стран **СНГ** в 2004 г. // Вестник **РОНЦ** им. Н. Н. Блохина . 2006. - Т. 17. - № 3.
3. **Андреев Д. В.** Компьютерная томография в оценке **распространенности** опухолевого процесса и предлучевой подготовке больных **раком** шейки матки // Медицинская **радиология** и радиационная безопасность. 2004. - Т. 49. - № 6.1. С. 58-63.
4. **Ашрафян Л. А.**, **Харченко Н. В.**, **Огрызкова В. Л.**, **Антонова И. Б.** Принципы лечения пре- и **микроинвазивного** рака шейки матки // Практическая **онкология**: избранные лекции / под ред. С. А. **Тюляндина**, В. М. Моисеенко. -СПб.: Центр ТОММ, 2004. С.644-649.
5. **Бородин Ю. И.**, **Красильников С. Э.**, **Бабаянц Е. В.**, **Юкляева Н. В.**, **Тархов А. В.** Обоснование использования индукторов **интерфероногенеза** в комплексном лечении рака **шейки** матки //Современные технологии в онкологии.-Ростов н/Д, 2005. Т. 1.-С. 160-161.
6. **Бохман Я. В.** Руководство по **онкогинекологии** / Я. В. Бохман. СПб.: Фолиант, 2002. - 209 с.
7. **Бугайцов С. Г.**, **Рыбин А. И.** Применение **иммуномодулирующей** терапии в комплексном лечении больных раком шейки **матки** // Онкология. -2007. Т. 9. - № 4. - С. 371-373.
8. **Вайнберг М. Ш.** Управление качеством облучения **больного** как средство повышения эффективности лучевой терапии // Мед. радиолог, и радиац. безопасность. 2000. - Т. 45. - № 1. - С. 57-66.
9. **Васильева Е. Б.**, **Важенин А. В.**, **Фокин А. А.** Факторы риска развития **постлучевых** стенозов подвздошных сосудов у **онкогинекологических** больных // Современные технологии в **онкологии**. Ростов н/Д, 2005. - Т. 2. - С. 17.

10. Винокуров В. Л. Рак шейки, тела матки и **яичников**: итоги и перспективы исследований в ЦНИРРИ Минздрава РФ // Вопр. **онкол.** 2003. -Т. 49. - № 5. - С. 656-663.

11. **Вишневская** Е. Е. Предопухолевые заболевания и **злокачественные** опухоли женских половых органов. Минск : Белорусь, 2002. - 157 с.

12. **Вишневская** Е. Е., Океанова Н. И., **Шелкович** С. Е., Матылевич О. П. Оценка комбинированного лечения больных раком шейки матки II стадии с учетом морфологической структуры **опухоли** // Вопр. онкол. 2001. - Т. 47. -№ 3. - С. 355-359.

13. **Воронцова** А. Э. Оценка эффективности организации **онкологической** помощи больным раком шейки матки на основе современных информационных технологий : автореф. дис. . канд. мед. наук. СПб., 2000.

14. **Голдобенко** Г. В., Канаев С. В. Факторы прогноза и возможность индивидуализации **лучевого** лечения онкологических больных // Вопр. онкол. -2000. Т. 46. - № 3. - С. 361-365.

15. **Гранов** А. М., Винокуров В. Л. Лучевая **терапия** в онкогинекологии и онкоурологии. СПб : Фолиант, 2002. - 350 с.

38. **Давыдов** М. И., Аксель Е. М. **Заболеваемость** злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. **Блохина**. 2008. - Т. 17. - № 3.

16. **Демидова** Л. В., Бойко А. В., **Телеус** Т. А. Перспективы лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки // Материалы 6-го Всероссийского научного форума «Радиология 2005». М., 2005. - С. 110-112.

17. **Ефимов** А. Г. Медицинская реабилитация **пожилых** больных раком шейки матки после **сочетанной** лучевой терапии: автореф. дис. . канд. мед. наук. Волгоград, 2001. - 22 с.

18. [Жаринов](#) Г. М., Некласова Н. Ю. Некоторые малозатратные подходы к повышению эффективности лечения [онкологических](#) больных // *Вопр. онкол.* - 2006. Т. 52. - № 3. - С. 367-371.
19. [Заикин](#) Г. В. Прогнозирование, профилактика и лечение поздних [лучевых](#) повреждений прямой кишки и [мочевого](#) пузыря у больных раком шейки матки: автореф. дис. . канд. мед. наук. СПб., 2000. - 19 с.
20. [Зубова](#) С. Г., Данилов А. О., [Мышков](#) А. И. и др.. Ген mdr и чувствительность клеток к различным воздействиям // *Вопр. онкол.* 2000. -Т. 46.-№2.-С. 199-201.
21. [Кандакова](#) Е. Ю., Важенин А. В., [Васильева](#) Т. А. Роль лучевой терапии в [гинекологической](#) онкологии : материалы науч.-практ. конф. Обнинск, 2002. -С. 93-96.
22. [Каприн](#) А. Д., Клименко А. А., [Титова](#) В. А., Иванов С. А. Применение а-адреноблокаторов при лечении постлучевых [циститов](#) // *Материалы 6-го всероссийского съезда онкологов.* Ростов н/Д, 2005. - Т. 2. - С. 42-43.
23. [Каприн](#) А. Д., Титова В. А., [Ставицкий](#) Р. В., Меских А. В. Оценка степени повреждения [мочевыделительной](#) системы при лучевой терапии рака женских [половых](#) органов // *Вопр. онкол.* 2007. - Т. 53. - № 4. - С. 482-483.
24. Каратченя Л. П., Петренева Э. А. Анализ результатов лечения рецидивов рака шейки матки // *Материалы 6-го всероссийского съезда онкологов.* Ростов н/Д, 2005.-Т. 1.-С. 173-174.
25. [Киселев](#) В. И., Ашрафян Л. А. и др.. [Этиологическая](#) роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и [патогенетические](#) механизмы, возможности терапии и [профилактики](#) // *Гинекология.* 2002. - 6 (4). С. 174-80.
26. [Киселева](#) М. В. Оптимизация внутрисполостной лучевой терапии рака шейки матки: автореф. дис. . д-ра мед. наук. Обнинск, 2001.
27. [Киселева](#) М. В., Крикунова Л. И. [Сочетанная](#) лучевая терапия рака шейки матки // *Высокие технологии в онкологии: материалы 5-го [всерос.](#) съезда онкологов.* Казань, 2000. - Т. 2. - С. 344-345.

28. Козаченко В. П. Современные возможности предупреждения рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. - № 3. - С. 47-48.
29. Коломиец Л. А., Важенин А. В., Чуруксаева О. Н., Гладков О. А. Местно-распространенный рак шейки матки: возможности химиолучевого лечения // Современная онкология. 2005. - Т. 7. - № 4. - С. 197-202.
30. Коломиец Л. А., Уразова Л. Н., Севастьянова Н. В., Чуруксаева О. Н. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции // Вопр. онкол. 2002. - Т. 48. - № 1. - С. 43-46.
31. Коломиец Л. А., Чуруксаева О. Н., Уразова Л. Н., Севастьянова Н. В. Цитологические аспекты онкотропной папилломавирусной (HPV) инфекции // Материалы 6-го всероссийского съезда онкологов. — Ростов н/Д, 2005. Т. 1. - С. 178.
32. Кольяно В. Доказательства связи между курением и злокачественными опухолями // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2006. - Т. 17. - № 2 (прил. 1). - С. 19-21.
33. Коротких Н. В. Сочетанная лучевая терапия распространенных форм рака шейки матки в условиях химической полирадиомодификации : автореф. дис. . канд. мед. наук. М., 2005.
34. Косенко И. А. Оптимизация лучевого, комбинированного и комплексного лечения больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом : автореф. дис. . д-ра мед. наук. Минск, 2000.
35. Костромина К. Н. Современная стратегия лучевого лечения больных раком шейки матки // Материалы науч.-практ. конф. Обнинск, 2002. -С. 107-110.
36. Кравец О. А. Результаты лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки (обзор литературы) // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2008. - Т. 19. - № 3. - С. 4-10.
37. Кравец О. А., Марьина ЛТ. А., Нечушкин М. И., Богатырев В. Н. Лучевая терапия рака шейки матки, результаты лечения // Современные технологии в онкологии. Ростов н/Д, 2005. - Т. 2. - С. 338-339.



38. Крейнина Ю. М., Титова В. А., Горбунова В. В. Химиолучевое лечение местно-распространенного рака шейки матки: оптимизированная лучевая терапия и химиотерапия // Рос. онкол. журнал. 2003. - № 5. - С. 4-11.
39. Крейнина Ю. М., Титова В. А., Добровольская Н. Ю., Болтенко А. И. Современные подходы к терапии рецидивов и метастазов рака шейки матки// Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2007. - Т. 52. - № 5. - С. 36-45.
40. Крикунова Л. И., Киселева М. В., Шентерева Н. И., Салманова К. О. Сочетанная лучевая терапия рака матки в условиях средней мощности дозы // Рос. онкол. журнал. 2003. - № 5. - С. 15.
41. Крикунова Л. И., Мкртчян Л. С. Сочетанная лучевая и комплексная терапия местно-распространенного рака шейки матки // Высокие технологии в онкологии : материалы 5-го всерос. съезда онкологов. Казань, 2000. - Т. 1. -С. 347-348.
42. Крикунова Л. И., Мкртчян Л. С., Егорова И. В. Эффективность лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2003. - Т. 48. - № 4. - С. 70-77.
43. Кропанева В. В. Возрастные особенности клинического течения, лечения и прогноза предрака и рака шейки матки : автореф. дис. . канд. мед. наук. СПб., 2004. - 22 с.
44. Кузнецов В. В., Козаченко В. П., Лебедев А. И. и др.. Рак шейки матки. // Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. М. : Медицина, 2005. -С. 101-154.
45. Кузнецов В. В., Лебедев А. И., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Захарова Т. И., Тюляндин С. А. Диагностика и лечение рака шейки матки в России // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2006. - Т. 17. - № 2 (прил. 1).
46. Лебедеико И. М., Ставицкий Р. В. Новые подходы в снижении лучевых повреждений онкологических больных // Современные технологии в онкологии. Ростов н/Д, 2005. Т. 2. - С. 358-359.

47. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство / ВОЗ. М.: Медицина, 2000. - 338 с.
48. Мавроди Т. В. Возможные пути профилактики рака женских половых органов // Современные технологии в онкологии. — Ростов н/Д, 2005. Т. 2. -С. 193-194.
49. Максимов С. Я., Гусейнов К. Д. Комбинированное лечение рака шейки матки // Практическая онкология: избранные лекции / под ред. С. А. Тюляндина и В. М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2004. - С. 678-686.
50. Мамедова Л. Т. Рак шейки матки у **женщин** пожилого и старческого возраста (**клиника**, лечение, прогноз) : автореф. дис. . канд. мед. наук. М., 2002.
51. Марьина Л. А., Кравец О. А., **Нечушкин** М. И. Сочетанная лучевая терапия местно-распространенных форм рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. - № 1-2. - С. 77-79.
52. Марьина Л. А., Чехонадский В. Н., **Нечушкин** М. И. и др.. Рак шейки и тела матки. Лучевая терапия с использованием калифорния-252, кобальта-60, цезия-137. М.: Вентана - Граф, 2004. - 432 с.
53. Медведцева Н. С., **Барсукова** М. А., Батова Л. И. Оценка эффективности сочетанной лучевой терапии и комбинированного лечения рака шейки матки // Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии : материалы конф. Обнинск, 2002. - С.141-143.
54. **Мерабишвили** В. М., Попова С. П., **Апалькова** И. В. Выживаемость онкологических больных на популяционном уровне // Вопр. онкол. 2000. -Т. 46. - № 3. - С. 263-273.
55. **Мкртчян** Л. С. Сочетанная лучевая и комплексная терапия местно-распространенного рака шейки матки : автореф. дис. . канд. мед. наук. - Обнинск, 2001.
56. **Морхов** К. Ю., Кузнецов В. В., **Лебедев** А. И. и др. // Эффект, фармакогер. в онкол., **гематол.** и радиол. 2005. - № 1. - С. 16-20.

57. Некласова Н. Ю., Жаринов Г. М., Винокуров В. Л., Скрындица Г. М. Локальное применение ДМСО в различных концентрациях для профилактики лучевых повреждений у больных раком шейки матки // Вестник рентгенологии и радиологии. 2006. - № 3. - С. 47-51.
58. Некласова Н. Ю., Жаринов Г. М., Винокуров В. Л. и др.. Сочетанная (локальная и системная) модификация лучевой терапии больных раком шейки матки // Вопросы онкологии. 2006. - Т. 52. - № 5. - С. 560-564.
59. Никитина Т. П. ДЛТ больных раком шейки матки, отягощенных сопутствующей патологией, как самостоятельный метод лечения / Т. П. Никитина // Паллиативная медицина. 2003. - № 2. - С. 73.
60. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева, 2002. - 320 с.
61. Нуммаев Б. Г., Кузнецов В. В., Мамедова Л. Т., Шаталова Т. М. Опухоли женской репродуктивной системы // Вопросы геронтологии в онкогинекологии. 2008. - № 1. - С. 57-60.
62. Очерки лучевой терапии рака шейки матки / под ред. проф. Г. М. Жаринова и проф. А. В. Важенина. Челябинск, 2002. - 167 с.
63. Павлов А. С., Костромина К. Н. Рак шейки матки. М. : Медицина, 1983. - 160 с.
64. Пасов В. В., Бардычев М. С., Терехов О. В. Первый опыт применения препарата «Гепон» у больных лучевым циститом // Современные технологии в онкологии. Ростов н/Д, 2005. - Т. 2. - С. 64-65.
65. Петрова Г. П. Показатели онкологической помощи больным раком шейки матки в России // Рос. онкол. журнал. 2003. - № 5. - С. 36-38.
66. Пожарисский К.М., Леенман Е. Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний// Арх. пат. 2000. - Вып. 5. - С. 3-11.

67. Рахматуллина И. Р., Валиева Н. Г. Использование лазеротерапии при сочетанной лучевой терапии у больных раком шейки матки // Эфферентная терапия. 2003. - Т. 9. - № 4. - С. 62-64.
68. Рахматуллина И. Р., Ручкин В. Н., Ишмуратова Р. Ш. О путях управления рисками запущенности при злокачественных новообразованиях органов женской репродуктивной системы // Современные технологии в онкологии. Ростов н/Д, 2005. - Т. 2. - С. 195-196.
68. Рукавишников С. А., Иноземцев С. А., Ахмедов Т. А. Индивидуальная и групповая вариабельность лабораторных показателей в прогнозировании резистентности к радиационному воздействию // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. - № 7. - С. 38-40.
69. Саргсян С. А., Кузнецов В. В., Шабанов М. А., Лебедев А. И. и др.. Аденокарцинома шейки матки // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. -2006.-Т. 17.-№3.-С. 43-48.
70. Ставицкий Р. В. Аспекты клинической дозиметрии. М. : МНПИ, 2000. - 388 с.
71. Столярова И. В., Винокуров В. Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки // Практическая онкология. 2002. - Т. 3. - № 3. - С. 220-227.
72. Сурова Н. В., Кирсанов В. Н., Панова Е. Я. Рецидивы рака шейки матки // Современные технологии в онкологии. Ростов н/Д, 2005. - Т. 2. - С. 436.
73. Титова В. А. Современная лучевая терапия опухолей женской половой сферы // Клиническая онкогинекология / под ред. В. П. Козаченко. М.: Медицина, 2005. - С. 316-356.
74. Титова В. А., Харченко Н. В., Столярова И. В. Автоматизированная лучевая терапия рака органов женской половой системы. М.: Медицина, 2006.- 160 с.
75. Ульрих Е. А., Тамбиева З. А., Урманчеева А. Ф., Моисеенко В. М. Качество жизни больных раком шейки матки I, II стадий после радикальных методов лечения // Вопр. онкол. 2007. - Т. 53. - № 5. - С. 717-721.

76. Урманчеева А. Ф., Мерабишвили В. М., Сельков С. А. и др.. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки // Акушерство и гинекология. -2001. Т. XLX. - Вып. 1. - С. 80-86.
77. Фролова Е. Л. Дистанционная лучевая терапия больных раком шейки матки как самостоятельный метод лечения : автореф. дис. .канд. мед. наук. - М., 2001.-27 с.
78. Хансон К. П., Имянитов Е. Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // Практическая онкология. 2002. - Т .3. - № 3. -С. 145-155.
79. Харитонов Т. В. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения // Современная онкология. 2004. - Т. 6. - № 2. - С. 51-54.
80. Харитонов Т. В. Возможности лекарственной терапии рака шейки матки // Современная онкология. 2005. - Т. 7. - № 3. - 135-141.
81. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. (отв. редактор). Избранные лекции по клинической онкологии. М., 2000. - 736 с.
82. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. Клинические рекомендации // Онкология. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2006. - 720 с.
83. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. П. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 году. М., 2007. - 186 с.
84. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). М., 2008. - 248 с.
85. Шакирова Э. Ж., Муллагалиева А. М., Хасанов Р. Ш., Сухорукова Л. К. Местно-распространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения // Казанский медицинский журнал. 2007. - Т. - 88. - № 6. - С. 627-630.
86. Bartke A., Brown-Borg H., Mattison J. et al.. Prolonged longevity of hypopituitary mice // Exp. Gerontol. 2001. - Vol. 36. - P. 21-28.
87. Battalora M. St. J., Spadling J. W., Szczesniak C. J. et al.. Age dependent skin tumorigenesis and transgene expression in the Tg. AC (v-Haras) transgenic mice // Carcinogenesis. - 2001. - Vol. 22. - P. 651-659.

88. Beskow C., Kanter L., Holgersson A. et al.. Expression of DNA damage response proteins and complete remission after radiotherapy of stage I B II A of cervical cancer//Brit. J. Cancer. 2006. - Vol. 94. - P. 1683-1689.
89. Bosch F. X., Lorincz A., Munoz N. et al.. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol. 2002. - Vol. 55. -P. 244-265.
90. Burd E. M. // Clin. Microbiol. Rev. 2003; 16: 1-17.
91. Brychtova S., Brychta T., Sedlakova E., Kolar Z., Protooncogene c-myc in uterine cervix carcinogenesis //Neoplasma. 2004. - Vol. 51. - P. 84-89.
92. Cancer Incidence in Five Continents. Vol VII / Ed. By D. M. Parkin, S. L. Whelan, J. Ferlay et al. // IARC Sci Publ. No. 143. - Lyon, 2005.
93. Carrilho C., Gouveia P., Cantel M. et al.. Characterization of human papillomavirus infection, P53 and Ki-67 expression in cervix cancer of Mozambican women // Pathol. Res. Pract. 2003. - Vol. 199. - P. 303-311.
94. Chavez-Bianco A., Perez -Sanchez V., Gonzalez-Fierro A. et al.. HER-2 expression in cervical cancer as a potential therapeutic target //BioMedCentral Cancer. 2004. - Vol. 4. - P. 59.
95. Da Silva D. V., Eiben G. L. Fausch S. C. et al.. Cervical cancer vaccines: emerging concepts and developments // J. Cell. Physiol. 2001. - Vol. 186. -P. 169-182.
96. Duenas-Gonzalez A., Lopez-Graniel C., Gonzalez-Enciso A. et al. // Ann. Of Oncol. -2003. -Vol. 14(8).-P. 1278-1284.
97. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D. M. GLOBOCAN 2004: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0 /IARC Cancer Base No.5. Lyon: IARC Press, 2005.
98. Greenlee R., Murray T., Bolden S. et al.. Cancer statistics, 2001 // CA Cancer J. Clin. 2001. - Vol. 36. - P. 5115.
99. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2002; 2: 342-50.

100. Jain D., Srinivasan R., Patel F. D. et al.. Evaluation of p 53 and Bcl-2 expression as prognostic markers in invasive cervical carcinoma stage 2 b\3 patients treated by radiotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2003. - Vol. 88. - P. 22-28.
101. Khor T. H., Tuan J. K., Hee S. W. et al.. Radical radiotherapy with high- dose rate brachytherapy for uterine cervix cancer long — term results // *Australas Radiol.* 2007. - Vol. 51. - № 6. - P. 570-577.
102. Kornovski Y, Gorchev G. // *J. BUON.* 2006. - Vol. 11 (3). - P. 291-297.
103. Mukherjee G., Freeman A., Moore R. et al.. Biologic factors and response to radiotherapy in carcinoma of the cervix // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2001. - Vol. 11. - P. 187-193.
104. Nag S. High dose rate brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines // *Technol. Cancer Treat.* 2004. - Vol. 3, № 3. - P. 269-287.
105. Parkin D. M., Pisani P., Ferlay J. Global Cancer Statistics // *Ca Cancer J. Clin.* 2000. - Vol. 49. - No 1. - P. 33-64.
106. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.*- 2005. Vol. 55. - P. 74-108.
107. Renetto L. Guidelines for the management and research in older cancer patients. Proc. of 18 th UICC International Cancer Congress. Oslo- Norway, 2002. -P. 130.
108. Soh L.T., Heng D., Lee I.W. et al.. The relevance of oncogenes as prognostic marker in cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2002. - Vol. 12. -p. 465-474.
109. Suprasert P., Srisomboon J., Kasamatsu T. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2005. - Vol. 15 (6).-P. 995-1001.
110. Syrjanen K., Syrjanen S. Papillomavirus Infections in Human Pathology. - NY: J. Wiley a. Sons, 2000. 615 p.
111. Till J. E. Quality of survival. In: *Innovations in Radiation Oncology* / Eds. H. R. Wit-hers and L. J. Peters . Berlin: Springer-Verlag.I
112. Tying S. K. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response // *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2000. - Vol. 43. - P. S18-S26.

113. Wachter S., Gerstner N., Goldner G. et al.. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma // Radiother. Oncol. 2000. - Vol. 54, No 1. - P. 11-19.

114. Weiderpass E. Hormonal risk factors of cancer in humans point of cancer epidemiologist // International conference. Hormonal carcinogenesis. SPb. - 2000. - P. 22-23.

115. World Health Organisation (WHO). Geneva, WHO; 2000.