

МЕСТО СКРИНИНГА В ЛИКВИДАЦИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**Д. А. Алиева, М. М. Файзырахманова, Ю. К. Мирзаева**

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: рак шейки матки, ВПЧ, цилиндрическим эпителием, скрининга рака.**Таянч сўзлар:** bachadon bo'yni saratoni, HPV, ustunli epiteliya, saraton skriningi.**Key words:** cervical cancer, HPV, columnar epithelium, cancer screening.

Целью пилотного исследования является внедрение теста на вирус папилломы человека (ВПЧ) в качестве метода скрининга рака шейки матки в стране, проведение углубленного обследования женщин с ВПЧ позитивным результатом, при необходимости лечения. Внедрение пилотной программы скрининга в Узбекистане позволит изучить трудности и проблемы, с которыми сталкиваются медицинские сотрудники, вовлеченные в проведение скрининга. В последующем, при решении всех проблем, будет возможность разработать собственную модель Национальной программы скрининга рака шейки матки, и включиться в глобальную стратегию по его элиминации.

BACHADON BO'YNI SARATONINI OLDINI OLISHDA SKRININGNING O'RNI**D. A. Aliyeva, M. M. Fayzyrakhmanova, Yu. K. Mirzaeva**

Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy akusherlik va ginekologiya tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

O'tkazilgan tadqiqotdan ko'zlangan maqsad - mamlakatimizda bachadon bo'yni saratoni skrining usuli sifatida inson papillomavirusi (HPV) testini joriy etish, HPV ijobiy natijalari bo'lgan ayollarni chuqurlashtirilgan ko'rikdan o'tkazish, zarurat tug'ilganda davolashni amalga oshirishdan iborat. O'zbekistonda tajriba skrining dasturining joriy etilishi skriningga jalb qilingan tibbiyot xodimlari duch keladigan qiyinchilik va muammolarni o'rganish imkonini beradi. Kelajakda barcha muammolar hal etilgach, bachadon bo'yni saratoni skrining milliy dasturining o'z modelini ishlab chiqish va uni bartaraf etish bo'yicha global strategiyaga qo'shilish mumkin bo'ladi.

THE PLACE OF SCREENING IN THE ERADICATION OF CERVICAL CANCER**D. A. Aliyeva, M. M. Fayzyrakhmanova, Yu. K. Mirzaeva**

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology, Tashkent, Uzbekistan

The aim of the pilot study is to introduce the human papillomavirus (HPV) test as a screening method for cervical cancer in the country, to conduct an in-depth examination of women with HPV positive results, if necessary, treatment. The introduction of a pilot screening program in Uzbekistan will allow studying the difficulties and problems faced by medical staff involved in screening. In the future, when all problems are solved, it will be possible to develop our own model of the National Cervical Cancer Screening Program, and join the global strategy for its elimination.

Задача пятилетней Глобальной объединенной программы Организации Объединенных Наций (UNGJP), инициированной в 2016 году, заключается в разработке глобальной стратегии по элиминации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения во всем мире [1]. Узбекистан выбран в качестве страны-партнера для участия в первом этапе Глобальной объединенной программы ООН.

В конце 2019 года UNFPA и посольство Франции в Узбекистане объединили свои усилия с ВОЗ для поддержки Узбекистана в проведении пилотного исследования. Разработка и реализация пилотной программы скрининга на рак шейки матки, которая была одобрена Постановлением Президента №4513 от 8 ноября 2019 года, соответствуют национальным приоритетам Узбекистана в секторе здравоохранения. Пилотное исследование приведет к началу реализации национальной программы скрининга рака шейки матки. Скрининговая программа разработана национальной рабочей группой под руководством Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан в тесном сотрудничестве с экспертами ВОЗ, UNFPA и при их техническом руководстве.

Целью пилотного исследования является внедрение теста на вирус папилломы человека (ВПЧ) в качестве метода скрининга рака шейки матки в стране, проведение углубленного обследования женщин с ВПЧ позитивным результатом, при необходимости лечения.

Материал и методы исследования. Тесты на ВПЧ рекомендуются ВОЗ и рассматри-

ваются в качестве замены методов цитологического исследования мазков с шейки матки при первичном скрининге. В настоящее время известно, что ВПЧ — ключевой фактор развития дисплазии шейки матки и РШМ. Проникая в клетки базального слоя плоского эпителия шейки матки, ВПЧ поражает полипотентные стволовые и амплифицирующиеся клетки под цилиндрическим эпителием в переходной зоне — зоне трансформации, а также в расположенном выше цервикальном канале — в эндоцервикальных криптах. Ключевую роль в развитии HSIL играет длительная трансформирующая персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ с интеграцией вируса в геном клетки [2]. Высокоонкогенные типы ВПЧ, в частности ВПЧ 16-го типа, часто интегрируются в геном человека. Интеграция генома ВПЧ в геном хозяина с нарушением в геноме E2 ВПЧ является ранним событием в прогрессии слабой дисплазии многослойного плоского эпителия (LSIL) в умеренную дисплазию многослойного плоского эпителия (HSIL) [3]. Это способствует нерегулируемой транскрипции генов E6 и E7 и гиперэкспрессии ранних вирусных белков E6 и E7, воздействующих на гены и инактивирующие белки-онкосупрессоры p53 и регуляторного белка ретинобластомы клеточного цикла (pRb) [4]. Инактивация pRb онкопротеинами E7 приводит к сверхэкспрессии белка p16 в результате отмены контроля отрицательной обратной связи транскрипции гена p16 функциональным pRb. Следовательно, функциональная инактивация pRb приводит к рефлекторной активации p16, экспрессия которого в низких концентрациях наблюдается в здоровых клетках, в то время как при HSIL и РШМ наблюдается гиперэкспрессия p16. Данный феномен используется в качестве надежного индикатора персистенции высокоонкогенных типов ВПЧ.

Возрастной диапазон женщин для прохождения скрининга определен рабочей группой от 30 до 55 лет, он шире диапазона, рекомендованного ВОЗ (30–49 лет) для скрининга на рак шейки матки, поскольку в настоящее время наибольшее ежегодное число случаев заболевания раком шейки матки приходится на женщин в возрасте 50–54 года.

Скрининг с тестированием на ВПЧ имеет свои особенности, поскольку транзиторные ВПЧ-инфекции весьма широко распространены, особенно среди молодых женщин, у которых большинство инфекций спонтанно регрессируют в течение 1–3 лет. Даже у женщин старше 30 лет ВПЧ-инфекция все еще имеет тенденцию к элиминации и только у небольшой доли таких женщин с персистентной инфекцией могут развиваться истинные предшественники рака, и даже рак шейки матки.

Тест на вирус папилломы человека является намного более чувствительным и надежным тестом для выявления предраковых состояний, чем тест методом окрашивания по Романовскому-Гимзе, который в настоящее время используется в Узбекистане.

При сравнении с цитологическим методом ВПЧ-тестирование имеет большую чувствительность (94,6–97,3% против 55–74%) и высокую прогностическую ценность отрицательного результата, близкую к 100%, хотя и меньшую специфичность для определения SIL, поскольку выявление ВПЧ не свидетельствует о наличии предрака и рака шейки матки.

Кроме того, ВПЧ-тест позволяет оценить эффективность лечения дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки и рака шейки матки, а также определить дальнейший прогноз развития заболевания [5,6]. На сегодняшний день одним из основных методов диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки служит определение ВПЧ высокого онкогенного риска.

Задачами пилотного исследования являются:

Снизить заболеваемость раком шейки матки путем предоставления соответствующих услуг по лечению предраковых состояний и направления женщин с инвазивным раком шейки матки на лечение к врачам-специалистам.

Оценить связь между тестированием на ВПЧ и услугами по скринингу, чтобы предусмотреть будущие стратегии программы скрининга шейки матки, такие как самостоятельное взятие образцов.

Инициировать разработку электронного регистра лиц, проходящих скрининг на рак шейки матки.

Обеспечить внедрение системы оценки и контроля качества скрининга рака шейки матки с тестированием на ВПЧ.

Оценить, какая из двух стратегий медицинской сортировки ВПЧ-положительных женщин при первичном скрининге (проба с уксусной кислотой или расширенная кольпоскопия) лучше всего подходит для существующей системы здравоохранения Узбекистана.

Для участия в исследовании в Чирчике отобраны 6.000 женщин. В Республике Каракалпакстан соответствии с Совместной программой PROON-UNFPA «Укрепление жизнестойчивости местных сообществ в регионе Приаралья к экологическим, экономическим уязвимостям» отобраны 50.000 женщин.

Сбор и хранение данных для анализа осуществляются с использованием наиболее распространенного в стране программного обеспечения для сбора данных и в соответствии с национальными правилами и техническими рекомендациями ВОЗ и МАИР. Это обеспечит высокие стандарты безопасности данных. Каждый пользователь будет иметь личную учетную запись с определенным уровнем безопасности, и каждый случай доступа и изменения данных будет регистрироваться.

При реализации пилотных программ скрининга в Узбекистане лабораторное тестирование на ВПЧ будет проводиться с использованием теста Xpert® HPV. На местах подготовлены врачи-лаборанты в количестве 20 человек, из них 19 из Каракалпакстана и один - из Чирчика. В общей сложности девять лабораторий будут проводить тестирование на ВПЧ на образцах, собранных клиницистом и отправленных в транспортной среде PreservCyt® Solution для тестирования на ДНК ВПЧ с помощью теста Xpert® HPV (компании Cepheid, Саннивейл, Калифорния, США) в соответствии с инструкциями производителя.

Анализ Xpert® HPV представляет собой современный качественный анализ ПЦР в реальном времени, используемый для одновременного обнаружения 14 онкогенных типов ВПЧ высокого риска. Тест позволяет идентифицировать генотип ВПЧ. Как известно, проникая в клетки базального слоя плоского эпителия шейки матки, ВПЧ поражает полипотентные стволовые и амплифицирующиеся клетки под цилиндрическим эпителием в переходной зоне — зоне трансформации, а также в расположенном выше цервикальном канале — в эндоцервикальных криптах [2]. Высокоонкогенные типы ВПЧ, в частности ВПЧ 16-го типа, часто интегрируются в геном человека. Интеграция генома ВПЧ в геном хозяина с нарушением в геноме E2 ВПЧ является ранним событием в прогрессии LSIL в HSIL.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты теста на ВПЧ сообщаются каждой женщине, участвующей в исследовании, в максимально короткие сроки, поскольку оборудование для ВПЧ-тестирования, используемое в пилотном исследовании.

Женщина с положительным результатом теста на ВПЧ будет проинформирована медицинским персоналом в кратчайшее время (в день тестирования на ВПЧ либо в течение 1 недели) о том, что инфекция ВПЧ в большинстве случаев разрешается спонтанно (без какого-либо дополнительного лечения), однако скрининг является единственным способом узнать, у кого болезнь, вызванная этой инфекцией может прогрессировать.

Поэтому женщина будет записана на прием для завершения обследования в специализированной клинике первичного уровня в течение 2 недель врачом-специалистом, участвующим в исследовании. Женщинам с отрицательным результатом теста на ВПЧ сообщают, что их результаты указывают на более низкий риск развития рака шейки матки, и порекомендуют принять участие в следующем раунде скрининга через 7 лет.

На сегодняшний день проведено тестирование на ВПЧ в Каракалпакстане 33720 женщин, в Чирчике 4766, что составило 67,4% и 79,4%, от планируемого количества, включенных в скрининг, соответственно.

После тестирования ВПЧ-положительные женщины распределяются в случайном порядке в соотношении 1:1 на две группы для сортировки с помощью уксусной пробы или кольпоскопии. Проведение пробы с уксусной кислотой и расширенной кольпоскопии у ВПЧ-позитивных женщин позволит диагностировать поражения эпителия слизистой шейки

матки различной степени тяжести. При диагностировании поражений, соответствующих слабой дисплазии, гинекологом будет проведена лечебная процедура - термоабляция. В случае выявления визуальных признаков умеренной дисплазии - CIN 2 при пробе с уксусной кислотой, либо после проведенной биопсии во время проведения кольпоскопии, женщины будут направляться на лечение в гинекологическое учреждение на лечение. При подозрении на рак шейки матки женщина будет направлена на консультацию и лечение к онкогинекологу в онкологический диспансер.

Таким образом, внедрение пилотной программы скрининга в Узбекистане позволит изучить трудности и проблемы, с которыми сталкиваются медицинские сотрудники, вовлеченные в проведение скрининга. В последующем, при решении всех проблем, будет возможность разработать собственную модель Национальной программы скрининга рака шейки матки, и включиться в глобальную стратегию по его элиминации.

Использованная литература:

1. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М.; 2017. 300 с.
2. Н.Н. Захирова, М.Н. Тилляшайхов, О.М. Ахмедов Экзентерация малого таза у больных раком шейки матки // Вестник врача, № 3, 2018. С.54-58.
3. Н.Н. Захирова, М.Н. Тилляшайхов, О.М. Ахмедов, Д.М. Эгамбердиев Анализ причин запущенности рака шейки матки по направлению «задержка пациента» // Вестник врача, № 3, 2018. С.9-11.
4. Н. Н. Захирова, М. Н. Тилляшайхов, Э. З. Османова, О. М. Ахмедов, А. А. Аддылходжаев, В. А. Сайдахмедова Совершенствование ранней диагностики рака шейки матки на основе жидкостной цитологии и онкопротеина P53 // Вестник врача, № 4 (101), 2021. С.116-122. DOI: 10.38095/2181-466X-20211014-116-122
5. Д. З. Мамарасулова, Д. Б. Исакова, Х. Н. Негматшаева, А. Ф. Валидова Эхографические и клинические особенности рака шейки матки // Вестник врача, № 1 (93), 2020. С.46-48. DOI: 10.38095/2181-466X-2020931-46-48
6. Г. А. Хакимов, М. Н. Ташметов, Д. З. Зикийходжаев, Б. Б. Негмаджанов Современное состояние проблемы хирургического лечения рака шейки матки // Вестник врача, № 3 (95), 2020. С.158-165. DOI: 10.38095/2181-466X-2020953-158-165
7. Chan C.K., Aimagambetova G., Ukybassova T., Kongrtay K., Azizan A. Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination-review of current perspectives. J. Oncol. 2019; 2019: 3257939. <https://dx.doi.org/10.1155/2019/3257939>
8. Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2013; 382(9895): 889–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
9. Liu M., Yan X., Zhang M., Li X., Li S., Jing M. Influence of human papillomavirus infection on the natural history of cervical intraepithelial neoplasia 1: a meta-analysis. Biomed. Res. Int. 2017; 2017: 8971059. DOI: 10.1155/2017/8971059
10. Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W. World cancer report: cancer research for cancer prevention. Lyon, France: IARS; 2020
11. WHO. Draft: Global strategy towards the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2019