

SUMMARY

CONCEPTUAL VIEW OF OPTIMIZATION OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF CARCINOMA AND TUMOR-LIKE PATHOLOGIES OF PANCREAS

R.R. Sharygin, Sh.U. Ayazbayev
Mangistau District Hospital, Aktau c.

Superior diagnostic value in differentiation of pancreas carcinoma and pseudotumor pathologies (primarily, pseudotumor pancreatitis) belongs to perfusion computerized tomography at ever-increasing value of diffuse weighed magnetic resonance tomography

СТРАТЕГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВПЧ-ТЕСТОВ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ДЛЯ СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКИ ПРЕДРАКА И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

О.Г. АЛИЕВА

Областной кожно-венерологический диспансер, г. Усть-Каменогорск

Рак шейки матки (РШМ) – одна из наиболее распространенных онкологических патологий, занимающих второе место по частоте встречаемости среди женщин в мире. Всего в мире регистрируется около 600 тыс новых случаев РШМ и более 250 тыс смертельных исходов. РШМ занимает 1-е место среди причин женской смертности в развивающихся странах, РШМ занимает 2-е место после рака молочной железы по распространенности среди женщин в мире, 250 тыс смертей ежегодно (Walboomers JM, J.Pathology, 1999). В Европе регистрируется более 25 тыс новых случаев РШМ и 12 тыс смертей в год. В России ежегодно регистрируют 12,3 тыс новых случаев РШМ, и более 6 тыс пациенток ежегодно умирают, за последние 10 лет средний возраст заболевших снизился с 58 до 55 лет, у женщин до 29 лет заболеваемость выросла в 2 раза (Black RJ, Eur J Cancer, 1997, Аксель Е.М., Давыдов М.И., 2002). Вирусная природа данного рака подтверждена Всемирной организацией здравоохранения. В случае предрака и рака ВПЧ выявляется почти в 100% случаев, выявление ВПЧ на стадии отсутствия дисплазии характеризуется минимум 300-кратным увеличением риска развития РШМ. Так как РШМ имеет длительный период развития и надежно распознаваемую преклиническую фазу, существует возможность раннего выявления и предотвращения заболевания.

(ИППП). Отличительной особенностью ВПЧ является высокая контагиозность и способность вызывать образование как доброкачественных, так и злокачественных опухолей [4].

Важными факторами риска инфицирования ВПЧ являются раннее начало половой жизни юношей и девушек, частая смена половых партнеров и низкий социально-экономический статус женщин.

В связи с этим ВПЧ является серьезной не только медицинской, но и социально-демографической проблемой, влияющей на здоровье населения.

Причинами прогрессирования злокачественной трансформации являются:

– Инфицирование серотипами ВПЧ с онкогенным потенциалом.

– Ассоциация ВПЧ с кофакторами инициации неоплазии, к которым, в частности, относятся герпесвирусы.

– Нарушения клеточного иммунитета, являющиеся результатом смешанного инфицирования возбудителями ИППП (хламидиями, мико- и уреоплазмами, грибами рода Candida, герпесвирусами, трихомонадами).

– Течение смешанной ВПЧ-инфекции осложняется хронизацией процесса, формированием стойких, неспецифических воспалительных изменений со стороны мочеполовой системы.

Таким образом, папилломавирусная инфекция, особенно при ассоциации с другими инфекционными агентами, чрезвычайно сложна не только для диагностики, но и терапии, так как требует длительного медицинского наблюдения пациентов и рационального комплексного лечения половых партнеров.

Тем не менее в отличие от других злокачественных новообразований раннее обнаружение и устранение ВПЧ, как этиологического фактора и предвестника онкологического процесса, может быть условием успешной профилактики.

Высокая специфичность и чувствительность метода ПЦР делает возможным:

– Выявлять ДНК вирусов папилломы человека с типированием серотипов ВПЧ, относящихся к группам различной степени онкогенного риска.

– Диагностировать папилломавирусную инфекцию на стадии латентной инфекции и ранних предраковых поражений в клинически скрытой форме.

– Выявлять возбудителей наиболее распространенных ИППП, ассоциированных с ВП-инфицированием.

Инфекции ВПЧ имеют ряд важных особенностей, без учета которых использование ВПЧ-тестирования сопряжено с рядом трудностей в трактовке результатов.

Таблица

Заболеваемость РШМ в разных странах [3]

Страны	Число заболеваний в год	На 100 тыс населения	Число смертельных исходов в год
Азия, Африка, Латинская Америка	300000	30 – 40	200000
Страны Европейского Союза	26000	2,8 – 10	12800
Россия	12300	15	6000
Всего в мире	450000 – 600000		

Особенности папилломавирусной инфекции

Вирусы папилломы человека (ВПЧ), поражающие аногенитальную область, относятся к разряду возбудителей инфекций, передаваемых половым путем

С одной стороны:

- При инфицировании большинство женщин (около 80%) излечиваются от ВПЧ в течение 9 – 15 месяцев от момента заражения без проведения лечебных процедур.

- Инфекция приводит к развитию предрака у малой части инфицированных женщин (около 0,5%).

- От заражения до развития предрака и РШМ в среднем проходит 20 лет.

- Отсутствуют эффективные методы лечения на стадии латентной инфекции (нет изменений в цитологической и/или кольпоскопической картине, но выявляется вирус) [5].

С другой стороны:

- ВПЧ является основной причиной рака шейки матки.

- Инфицированные женщины имеют в 300 раз более высокий риск развития рака.

- Инфекция является коварной и довольно часто не вызывает никаких жалоб у пациента и не выявляется при осмотре до перехода в стадию инвазивного рака.

- Клинические проявления папилломавирусной инфекции высокого риска может маскироваться другими заболеваниями урогенитального тракта, что не позволяет вовремя выявить их с использованием традиционных методов.

- Пик инфицированности приходится на 20 – 24 года, возникновение рака шейки матки в возрасте 45 лет [5].

Важным методом профилактики РШМ является апробированный и хорошо изученный метод вторичной профилактики – тотальное обследование (скрининг) женского населения на наличие маркеров предраковой стадии папилломавирусной инфекции – цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Более 30 лет в большинстве стран Европы и США действуют программы цервикального скрининга [4]. На сегодняшний день подтверждена эффективность ВПЧ-тестов для выявления предраковой патологии и начинается их внедрение в программы цервикального скрининга. Традиционные программы скрининга оказываются неэффективными. Основное требование, которому должны отвечать программы скрининга: высокая эффективность и низкая стоимость.

Диагностика папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска

Основной задачей диагностики папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска является раннее выявление предраковых изменений. В настоящее время с этой целью используются цитологический, кольпоскопический, гистологический методы и молекулярно-биологические методы, позволяющие установить факт инфицирования и провести генотипирование ВПЧ.

Цитологический анализ мазка – метод выявления морфологических изменений клеток. Метод неспецифичен по отношению к инфекции вирусами высокого канцерогенного риска, чувствительность цитологического анализа по отношению к тяжелой дисплазии и раку составляет в среднем 58%, воспроизводимость между лабораториями – от 11 до 80%. Доля сомнительных результатов, требующих повторных исследований до 15%, чувствительность при контроле лечения CIN2+ – 15-25%. Предиктивность отрицательного результата – низкая, требуются частые повторы исследования – не реже раза в год [6].

Кольпоскопия – метод является неспецифичным для папилломавирусной инфекции, так как выявляет морфологические изменения эпителия in vivo. Являясь хорошим вторичным методом подтверждения цервикальной пато-

логии, попытки использования кольпоскопии в качестве скринингового теста показали, что чувствительность исследования составляет порядка 75% при специфичности – 20%. Около 50% результатов кольпоскопических исследований могут являться ложноположительными. Около 35% тяжелых поражений эпителия при кольпоскопическом исследовании классифицируются как легкие. Низкая чувствительность при контроле лечения дисплазии. Метод требует высокой квалификации врача-кольпоскописта [6].

Гистологическое исследование является «золотым стандартом» диагностики, однако не может быть методом скрининга в силу инвазивности и трудоемкости. Ложноотрицательные результаты гистологических исследований биопсийного материала (взятого в процессе кольпоскопического исследования) могут достигать 15%. Поэтому так же является вторичным методом диагностики.

Молекулярно-биологические методы – выявление ВПЧ высокого риска не позволяет установить стадию инфекции, однако однозначно указывает на ее наличие или отсутствие. В связи с этим данная группа методов может использоваться только в совокупности с клиническими методами исследования. Опыт Европы и США показал, что совместное использование ВПЧ-тестирования и цитологии позволяют увеличить чувствительность выявления предрака и рака шейки матки до 96 – 99% и увеличить рекомендуемые интервалы между регулярными (скрининговыми) обследованиями до 5 – 7 лет. В последние годы в скрининге все больше стали использоваться тесты, позволяющие выявлять ДНК ВПЧ [6].

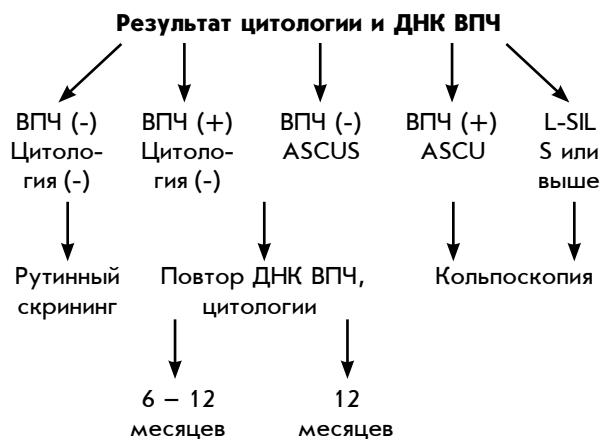
Стратегии использования ВПЧ – тестов в диагностике предрака и рака шейки матки.

Стратегия «скрининга и наблюдения»

Под данной стратегией понимают:

Проведение скринингового обследования с целью выявления лиц из группы повышенного риска развития РШМ, начиная с 25 – 30 лет, каждые 3 – 5 лет [6].

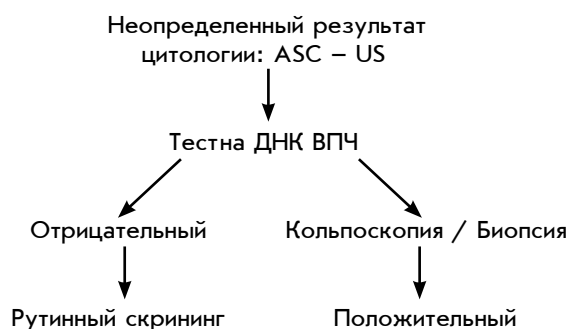
Алгоритм использования теста на ДНК ВПЧ совместно с цитологией на первом этапе скрининга



Для женщин старше 30 лет. Wright T., 2004
American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) [7]

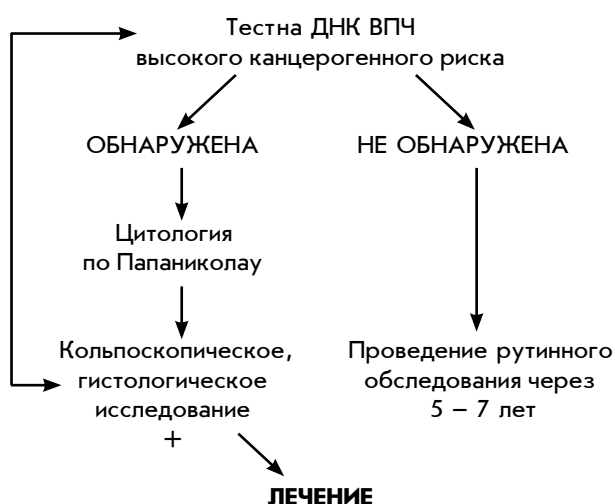
Более тщательная проверка выявленных лиц на наличие предраковой и раковой патологии с использованием инструментальных методов диагностики.

Алгоритм использования теста на ДНК ВПЧ для разрешения сомнительных результатов цитологического исследования (ASC – US) [6]



ASCCP Guidanse. Wright TC. 2001

Алгоритм использования теста на ДНК ВПЧ как первичного метода скрининга с последующим цитологическим исследованием [4]



J.Cuzick, 2003, 2006

Женщины с отрицательным результатом тестирования на первом этапе скрининга рассматриваются как не имеющие риска развития предрака, для этой группы предлагается проведение повторного тестирования через 5 – 7 лет.

Лица с положительным результатом ВПЧ-тестирования рассматриваются как имеющие патологию или потенциальный риск ее развития. Для данной группы проводится цитологическое обследование (при этом мазок-отпечаток на стекло берут параллельно с взятием материала для ВПЧ тестирования единой цитологической щеткой, однако окрашивание и просмотр осуществляют только при положительном результате ВПЧ-теста) и в случае выявления патологии – детальное обследование (кольпоскопия, взятие биопсии).

В случае отрицательного результата цитологии пациентке предлагается пройти повторное обследование через 6 – 12 месяцев [6].

В Казахстане отсутствует программа скрининга с выявлением ДНК ВПЧ и цитологического скрининга с активным вовлечением населения. Так как папилломавирусная инфекция, являясь инфекцией, передаваемой половым

путем, наиболее часто встречается среди пациентов, обратившихся за помощью в учреждения дерматовенерологического профиля. В связи с этим возникает предположение, что женщины, обратившиеся за помощью в кожно-венерологические диспансеры, относятся к группе более высокого риска развития РШМ по сравнению, например, с пациентками женских консультаций, а следовательно, также требуют прохождения обязательного скрининга.

Ввиду отсутствия в настоящее время в практике дермато-венерологической службы процедуры проведения скринингового обследования на наличие цитологической патологии на базе Централизованной лаборатории КГКП Восточно-Казахстанского областного кожно-венерологического диспансера был проведен пробный скрининг женщин, обратившихся в ОКВД, на наличие патологии шейки матки. Было обследовано 168 женщин. Проводили выявление ВПЧ 16/18 высокого канцерогенного риска в формате Eпh. Использовались тест-системы АмплиСенс ВПЧ 16/18 формата Eпh(ФГУН «ЦНИИ Эпидемиологии»). Взятие материала проводили из цервикального канала с использованием цитологической щетки, взятый материал помещался в транспортную среду. С диагнозом «вагиноз» было обследовано 75 женщин, из них положительный результат выявился у 6 женщин – 8%, с диагнозом «эрозия шейки матки» – 49 женщин, выявлено ВПЧ 16/18 типа у 9 женщин – 18%, с диагнозом «обследование» 43 женщины, положительный результат у 3 женщин – 7%, диагноз «папилломатоз» 1 женщина – выявлен 1 положительный результат. Общий процент выявляемости составил 12%.

Выводы

Проведенное исследование убедительно демонстрирует важность проведения скрининговой диагностики предраковой патологии шейки матки в дерматовенерологической службе. Определение принадлежности к группе риска может быть осуществлено во всех случаях уже при первичном обращении женщины.

Предлагается на республиканском и областном уровнях внедрить программу скрининга на обнаружение ВПЧ на базе лабораторий кожно-венерологических диспансеров. В мировой практике ПЦР в режиме реального времени Real time PCR широко используется для генотипирования вирусов папилломы человека, что имеет большое клиническое значение для прогнозирования тяжести заболевания, для количественного определения вирусной нагрузки.

Ведущими специалистами и рядом международных организаций (ASCCP, EUROGIN, ESIDOG и другие) предложены алгоритмы диагностики с использованием теста на ДНК ВПЧ:

- как первичного скринингового метода в дополнение к цитологии для женщин старше 30 лет,
- для разрешения сомнительных результатов цитологического исследования (ASCUS, ASC – H),
- на первом этапе скрининга для стран, где плохо организованы программы цервикального цитологического скрининга.

Необходимым условием для проведения ВПЧ – тестирования является введение возрастных ограничений: начиная с 25 – 30-летнего возраста, через 7 – 10 лет после вступления в половую жизнь.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Human papillomavirus and genital warts (National Institute of Allergy and infection diseases);
2. Cripe T, Aldeboru A., Anderson R., Bergman T., Haugen T., Petterson V. Human papillomavirus and cervical cancer;
3. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) – AmpliSens biotechnologies

– Интерлабсервис; **4.** Куевда Д. Применение молекулярных методов для диагностики папилломавирусной инфекции и рака шейки матки. Центр молекулярной диагностики; **5.** Куевда Д.А., Трофимова О.Б., Большенко О.В. Опыт применения ВПЧ – тестирования для раннего выявления предрака шейки матки в дерматовенерологической службе; **6.** Куевда Д.А., Шипулина О.Ю. ВПЧ – тестирование. Алгоритмы диагностики и требования к молекулярным тестам для выявления ВПЧ; **7.** American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) Interim Guidance on the use of HPV DNA testing as an adjunct to cervical cytology. Wriht T.C, 2004; . Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки.

ТҰЖЫРЫМ

ҚЫНАП МОЙЫНЫ ОБЫРЫНЫҢ ЖӘНЕ ОБЫРДЫҢ АЛДЫН АЛУДАҒЫ СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКА ҮШІН ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯЛЫҚ ТӘЖЕРИБЕДЕ АПВ-ТЕСТІН ПАЙДАЛАНУ СТРАТЕГИЯСЫ

О.Г. Алиева

*Областық тери-венерологиялық диспансері,
Өскемен қ.*

Өскемен қаласында ШҚ облыстық тери-венерологиялық қызметі тәжірибесінде Орталықтандырылғын зертхана базасында полимераздық цептик реакция әдісімен Eph форматында жоғары канцергендік тәуекелмент Адам Па-

пиллома Вирусын скринингтік қарау жүргізілді. Жүргізілген зерттеу халықаралық ұйымдармен (ASCCP, EUROGIN және т.б.) ұсынылған диагностика алгоритмдерін қолдана отырып, тери-венерологиялық қызметінде қынап мойыны обыры алдын алу патологиясына скринингтік диагностика жүргізудің маңызды екенін көрсетіп отыр.

Негізгі сөздер: Қынап мойыны обыры, АПВ (ВПЧ) 16/18, ПЦР, скрининг.

SUMMARY

STRATEGY OF USING HPV-TEST IN SKIN-GENITAL PRACTICE FOR SCREENING-DIAGNOSTIC OF PRECANCEROUS AND CANCEROUS CERVIX

O.G. Aliyeva

*Regional Skin-venereal center Eastern Kaz,
Ust-Kamenogorsk c.*

In practice of Skin-Genital service screening inspection of women for the presence of pathology of the cervix by identifying HPV 16/18 high cancer risk in the format of EPH by polymerase chain reaction –based on centralized laboratory of STIs diagnostic of Regional Skin-Genital center Eastern Kaz, Ust-Kamenogorsk. This study demonstrates the importance of screening diagnostic of precancerous pathology of the cervix in skin-dermatological service using diagnostic algorithms proposed by international organizations (ASCCP, EUROGIN etc.)

Key words: Cervical cancer, HPV 16/18, PCR, screening.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕЖСЕКТОРАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ГОРОДСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ

**М.Е. ТУЛЕУТАЕВ, К.А. МУСАБЕКОВ,
К.З. КУСАИНОВ, Д.К. РАХИМБЕКОВА**

*Городской онкологической диспансер, г. Астана
Алматинский государственный институт усовершенствования врачей*

Среди основных индикаторов улучшения состояния общественного здоровья населения Казахстана, разработанных до 2015 года, предусмотрено снижение смертности от онкологических заболеваний в стране с 112,7 в 2009 г. до 99,5 – в 2013 и 95,8 – в 2015 г. (на 100,0 тыс населения). Для достижения этих результатов среди основных мер, предусматривающих межсекторальное и межведомственное взаимодействие, определено усиление скрининговых исследований, совершенствование диагностики, лечения и реабилитации больных с данной патологией.

Онкологическая помощь жителям города Астана оказывается городским онкологическим диспансером. Плановая мощность по амбулаторно-поликлинической службе составляет 380 посещений в смену.

Впервые взято на учет по г. Астана в 2010 году 1262 больных (показатель на 100 тыс населения составил 180,0); в 2009 г. – 1266 больных или 191,2 на 100,0 тысяч населения. В 2008 году с впервые в жизни установленным диагнозом было взято на учет 1152 онкобольных (185,5).

В ходе анализа структуры онкологической заболеваемости установлено, что среди 523 больных мужчин в 2010 году наиболее часто был зарегистрирован рак легкого – 90 случаев или 17,2%, рак желудка – 55 случаев (10,5%), рак кожи – 41 случай (7,8%), рак прямой кишки – 41 (7,8%), рак простаты – 40 (7,6%), рак почки – 27 случаев или 5,2%, рак ободочной кишки – 21 (4,0%).

Среди 739 больных женщин самая высокая доля в анализируемом году приходилась на рак молочной железы – 20,0%, рак шейки матки – 7,0%, рак кожи – 6,8%, рак яичников – 6,2%, рак ободочной кишки – 5,8%, рак желудка – 4,9%, рак щитовидной железы – 4,9%.

Из числа первично зарегистрированных больных в 2009 г., почти так же как и в 2010 году, посмертная диагностика составила 0,8-0,9%. В структуре при этом отмечены прежде всего рак легкого, рак кишечника, поджелудочной железы, лимфомы, рак головного мозга.

Распределение больных по клиническим группам за последние три года показало, что в 2008 году доля больных из II клинической группы составила 87,2%, а IV группы – 12,8%. В 2009 г. распределение было следующим: с II