

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.988-006.52+618.146-006.6]:616-036.22(476)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНИТАЛЬНОЙ
ПАПИЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ (1995–2014 гг.)В. Н. Беляковский¹, Е. В. Воропаев¹, А. Н. Волченко², С. В. Стасенкова³¹Гомельский государственный медицинский университет²Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, г. Минск³Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Цель: изучить региональные эпидемиологические особенности генитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ) и рака шейки матки (РШМ) и разработать оптимальную стратегию и тактику медицинской профилактики инвазивного РШМ у молодых женщин в Гомельской области.

Материалы и методы. Использованы данные Белорусского канцер-регистра о заболеваемости РШМ и смертности от него в Республике Беларусь и Гомельской области с 1975 по 2014 годы. Проанализированы результаты цитологического обследования и теста на ВПЧ 1032 женщин, проживающих на территории г. Гомеля, и 5 873 женщин, проживающих в г. Добруше и Добрушском районе Гомельской области. Изучена эффективность теста на вирус папилломы человека (ВПЧ) в скрининге РШМ, предложен алгоритм медицинской профилактики РШМ.

Результаты. Отмечается неблагоприятная тенденция роста заболеваемости РШМ у женщин репродуктивного возраста, а также среди женщин, проживающих в сельской зоне, при снижении заболеваемости и смертности в среднем и пожилом возрасте, укорочение периодов канцерогенеза РШМ. Инфицированность пациенток с цервикальной эктопией составила 80 %. Использование теста на ВПЧ в качестве скринингового метода позволяет улучшить диагностику цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) 1–3-й степени и РШМ в 16 раз по сравнению с цитологическим методом.

Заключение. Тест на ВПЧ является этиопатогенетически обоснованным методом в условиях широкой эпидемии папилломавирусной инфекции и эффективно охватывающим группу риска по развитию РШМ у пациенток молодого возраста. Необходимо пересмотреть тактику ведения цервикальных эктопий в пользу их активного лечения.

Ключевые слова: ВПЧ-инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, скрининг, тест на ВПЧ.

THE EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF GENITAL HUMAN
PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND CERVICAL CANCER IN THE REPUBLIC
OF BELARUS AND GOMEL REGION (1995–2014)V. N. Belyakovskiy¹, E. V. Voropayev¹, A. N. Volchenko², S. V. Stasenkova³¹Gomel State Medical University²Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk³Gomel Regional Clinical Oncology Center

Objective: to study the regional epidemiological features of genital HPV infection and cervical cancer, to develop an optimal strategy and tactics of medical prevention of invasive cervical cancer in young women of Gomel region.

Material and methods. The data on cervical cancer incidence and mortality in the Republic of Belarus and Gomel region over 1975–2014 obtained from Belarusian Cancer Registry have been used. The results of cytology and HPV test from 1032 women residing in Gomel and 5873 women living in Dobrush and Dobrush district of Gomel region have been analyzed. The efficacy of HPV test in screening for cervical cancer has been assessed, an algorithm of medical prevention of cervical cancer has been proposed.

Results. There is a negative upward trend in the cervical cancer incidence among reproductive-aged women and among women living in the countryside, while morbidity and mortality rates in middle-aged and elderly women are decreasing and carcinogenesis periods of cervical cancer are becoming shorter. 80 % patients with cervical ectopia were HPV-positive. Using DNA HPV test as a screening method can improve the diagnosis of CIN I–III and cervical cancer by 16 times compared with cytology screening.

Conclusion. HPV test is an etiopathogenetically reasonable method in the wide-spread HPV epidemic and effectively involves the risk group of young female patients developing cervical cancer. It is necessary to reconsider the tactics of cervical ectopia management in favor of its active treatment.

Key words: HPV infection, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer screening, HPV test.

Введение

В течение последних 20 лет произошли значительные изменения как в понимании канцерогенеза рака шейки матки (РШМ), так и в профилактике данного заболевания. В результате проведенных эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований было установлено, что вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типов являются основным фактором риска развития РШМ [1]. Папилломавирусная инфекция высокого канцерогенного риска (ПВИ ВКР) является одной из самых распространенных инфекций, передающихся половым путем (ИППП) в мире [1, 2]. Эпидемиология ПВИ стала неотделимой от эпидемиологии цервикального рака. Различные уровни заболеваемости и смертности от РШМ обусловлены как разным уровнем распространения ВПЧ ВКР в популяциях, так и различающимися профилактическими и скрининговыми программами.

Согласно мета-анализу, проведенному L. Bruni и соавт (2010), который включал 194 исследования, выполненные у более чем 1 млн. женщин с нормальной цитологией с использованием технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) или Hybrid Capture 2 для выявления ДНК ВПЧ, мировая распространенность ВПЧ среди женщин составляет 11,7 % (95 % ДИ 11,6–11,7 %) с наибольшей распространенностью в странах Африканского региона (к югу от Сахары) — 24 %, Восточной Европы — 21,4 %, и Латинской Америки — 16,1 % [3, 4]. Среди европейских стран в Румынии наблюдается самый высокий уровень инфицированности ВПЧ ВКР (60,7 %), заболеваемости и смертности от РШМ (30 и 21 $\frac{1}{10000}$ соответственно) [5]. В экономически развитых странах Европы (Швейцарии, Финляндии, Франции, Нидерландах, Великобритании, Швеции) при инфицированности ВПЧ ВКР до 10 % заболеваемость РШМ и смертность от него регистрируется в пределах 3,6–7,4 и 1,1–1,9 случаев на 100 тыс. женского населения соответственно [6, 7].

В девяти странах Европы (Дании, Финляндии, Исландии, Норвегии, Словении, Швеции, Нидерландах, Великобритании и в крупных регионах Италии) внедрены программы организованного цервикального скрининга и образовательных мероприятий с целью повышения санитарной грамотности населения [6, 8, 9]. Эффективность в снижении заболеваемости РШМ при использовании направленного скрининга составляет 75 %. В большинстве других стран обследование является добровольным и зависит от инициативы конкретной женщины или ее врача («оппортунистический скрининг»), эффективность его составляет около 43 % [10]. В США цитологический скрининг дополнен

тестом на ВПЧ для пациенток в возрасте после 30 лет [1]. Многоцентровыми долгосрочными исследованиями, проведенными в Европейском регионе, была доказана эффективность ПЦР-скрининга. Показано, что скрининг, основанный на определении ВПЧ ВКР (начало скрининга в 30 лет, интервал — 5 лет), обеспечивает на 60–70 % большую защиту от инвазивного РШМ по сравнению с цитологическим скринингом [11]. В 2014 г. издано новое руководство ВОЗ по профилактике РШМ «Комплексная борьба с раком шейки матки: руководство по основам практики», в котором рекомендуется использовать тесты на ВПЧ для скрининга у женщин в целях профилактики РШМ [12].

В Республике Беларусь в последние десятилетия отмечается рост заболеваемости РШМ у женщин молодого возраста [13]. Более 80 % всех дисплазий шейки матки (ШМ) диагностируется у женщин молодого и среднего возраста при чувствительности цитологического метода в диагностике тяжелой дисплазии и РШМ от 20 до 87 % [13, 14]. Подобная ситуация свидетельствует о необходимости усовершенствования методов профилактики развития инвазивного РШМ [15].

Цель

Изучить региональные эпидемиологические особенности генитальной ПВИ и РШМ и с их учетом разработать оптимальную стратегию и тактику профилактики инвазивного РШМ у молодых женщин в Гомельской области.

Материалы и методы исследования

В работе использованы данные Белорусского канцер-регистра о заболеваемости РШМ и смертности от него в Республике Беларусь и Гомельской области с 1975 по 2014 гг., на основании которых изучены особенности динамики заболеваемости и смертности в зависимости от возраста, места проживания.

Также в работе нами были проанализированы результаты обследования женщин, включенных в исследование в рамках выполнения двух региональных проектов, финансируемых Гомельским областным исполнительным комитетом, в 2008–2013 гг. В первом исследовании были обследованы 1023 женщины, проживающие на территории г. Гомеля и Гомельской области, считающие себя здоровыми, без дисплазии и РШМ в анамнезе. Во втором исследовании обследованы 5 873 женщины, проживающие в г. Добруше и Добрушском районе Гомельской области, у которых материал для молекулярно-генетического исследования забирался при проведении ежегодного рутинного гинекологического осмотра.

Молекулярно-генетические исследования выполнялись в лаборатории ПЦР и диагностических препаратов Научно-исследовательской

лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Генотипирование, количественное определение вирусной нагрузки проводилось методом ПЦР в реальном времени на амплификаторах Rotor Gene 3000 и Rotor Gene Q фирмы Corbett Research (Австралия) и генетическом анализаторе ABI PRISM 310 Applied Biosystems (США). Для выявления ВПЧ ВКР и определения филогенетической группы вирусов и вирусной нагрузки использовались тест-системы «Амплисенс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT» фирмы «Ампли Сенс» (Россия).

Цитологическое исследование мазков эктоцервикса и эндоцервикса выполнялось при первичном обследовании. Материал для цитологического исследования брался цитощеткой путем соскабливания поверхностных клеток с разных участков ШМ и из цервикального канала. Исследование мазков проводилось в цитологической лаборатории УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

При углубленном исследовании женщин применяли простую и расширенную кольпоскопию шейки матки с использованием пробы с 3 % уксусной кислотой.

Гистологическое исследование биопсированного материала проводилось на базе отделения патологической анатомии УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Биопсия проводилась электропетлей на границе поражений после предварительной расширенной кольпоскопии, чтобы в образец попали и пораженные, и неизмененные ткани для оценки взаимоотношения эпи-

тели и соединительной ткани в целях диагностики инвазивного рака.

Круговая биопсия проводилась при сочетании дисплазии влагалищной части ШМ и цервикального канала, а также с диагностической и лечебной целью при наличии цервикальной эктопии, рубцовых деформаций, послеродовых разрывов и наботных кист ШМ. Биопсийный материал исследовался в парафиновом блоке с серийно-ступенчатым приготовлением срезов для установления протяженности патологического процесса в цервикальном канале.

Статистическая обработка полученных результатов произведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, с помощью компьютерной программы «Statistica», 6.0 компании StatSoft, MedCalc 11.3.0.0, пакета анализа из программы Microsoft Excel, 2003, программы анализа данных AtteStat, version 10.5.1.

Результаты и обсуждение

Анализ интенсивных показателей заболеваемости раком шейки матки в Республике Беларусь в период с 1995 по 2014 гг. подчеркивает устойчивую тенденцию роста как интенсивных показателей заболеваемости, так и стандартизованных. Заметное снижение заболеваемости за последние 3 года не отразилось на растущем тренде. Данная ситуация зависит от первичной и вторичной профилактики и визуализирует ее недостаточность. Снижение смертности является результатом реализации программы онкологии и стандартизации лечения онкологических заболеваний, то есть улучшения третичной профилактики (рисунок 1).

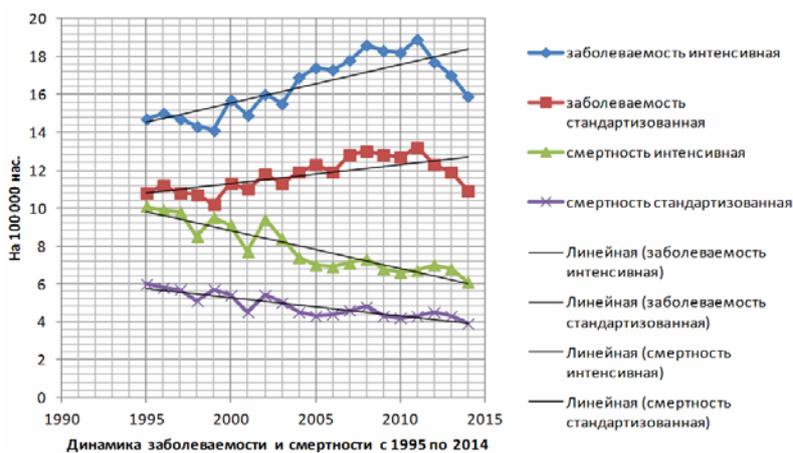


Рисунок 1 — Динамика заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Республике Беларусь (1990–2014 гг.)

Для изучения эпидемиологических особенностей в Гомельской области был проведен анализ демографических показателей с 1995 по 2014 гг. За данный период времени женское население уменьшилось на 81 995 человек (с 845 088 до 763 093). Из них 77 100 (94 %) были

дети с 0 до 17 лет. Наиболее стабильными оказались группы населения молодого, среднего и пожилого возрастов. Поэтому анализ интенсивных показателей заболеваемости и смертности был сделан с учетом этих особенностей (рисунок 2).

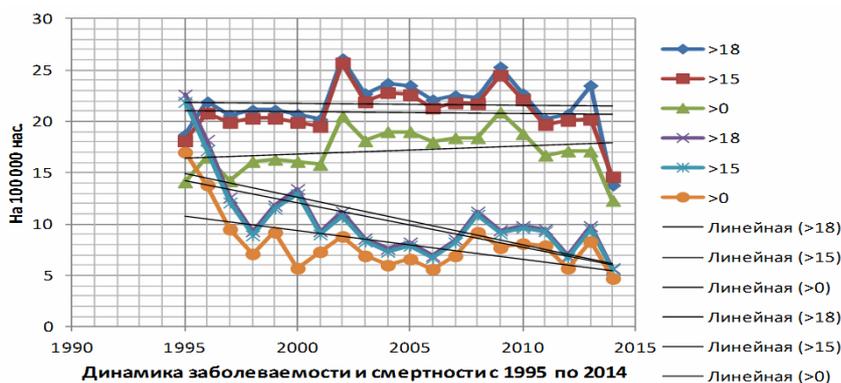


Рисунок 2 — Динамика заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Гомельской области

Как видно на диаграмме, представленной на рисунке 2, при исключении населения детского возраста отмечается снижение заболеваемости РШМ и независимо от учета возрастных групп — снижение смертности в Гомельской области.

Анализ интенсивных показателей заболеваемости в зависимости от места проживания показал, что сохранение роста заболеваемости РШМ в области обеспечено сельской зоной, для которой характерен интенсивный тренд роста при снижении заболеваемости среди городского населения (рисунок 3).

Анализ возрастных показателей заболеваемости раком шейки матки в Республике Беларусь с 1975 по 2014 гг. визуализировал тот факт, что система профилактических осмотров с использованием цитологического исследования цервикальных мазков, внедренная с 60-х годов XX столетия, позволила в течение 20 лет резко уменьшить заболеваемость (в 2 раза), но только в пожилом возрасте. В течение последующих 20 лет заболеваемость меньшими темпами продолжает снижаться в пожилом и среднем возрастах (рисунок 4).

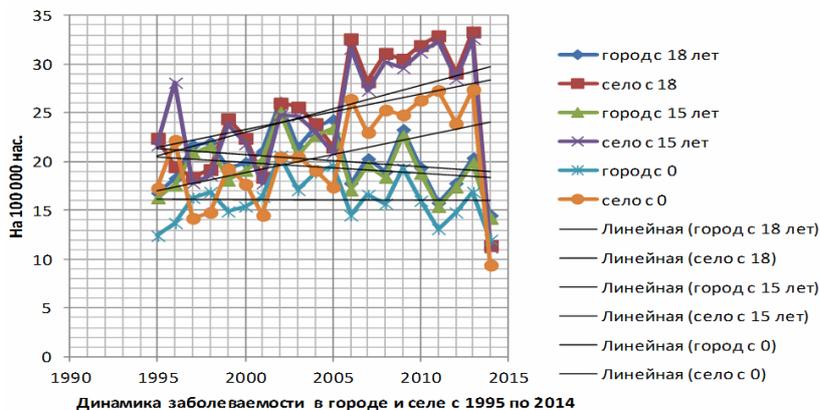


Рисунок 3 — Динамика заболеваемости раком шейки матки в городе и селе Гомельской области

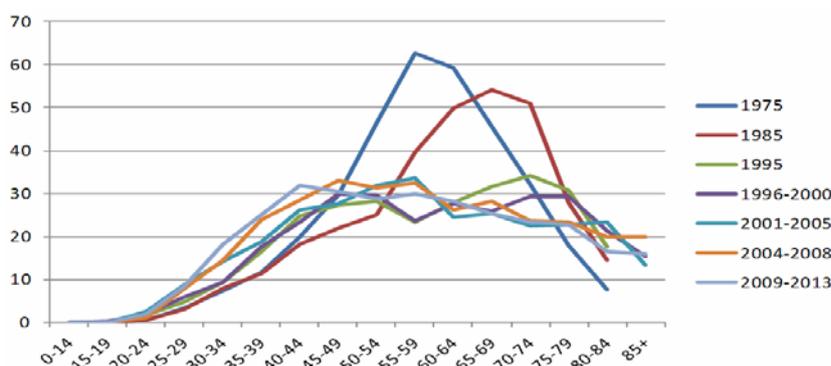


Рисунок 4 — Повозрастные показатели заболеваемости раком шейки матки в Республике Беларусь в 1975–2014 гг.

Позитивная тенденция снижения заболеваемости РШМ в пожилом и среднем возрасте в республике сопровождается крайне негативным и неуправляемым пока проявлением роста заболеваемости в молодом возрасте. За последние 20 лет пик заболеваемости РШМ сме-

стился с возрастной группы 55–59 лет в группу 4–44 года, то есть почти на 20 лет.

Анализ возрастных показателей, проведенный в Гомельской области, показал, что данная тенденция проявила себя еще более агрессивно (рисунок 5).

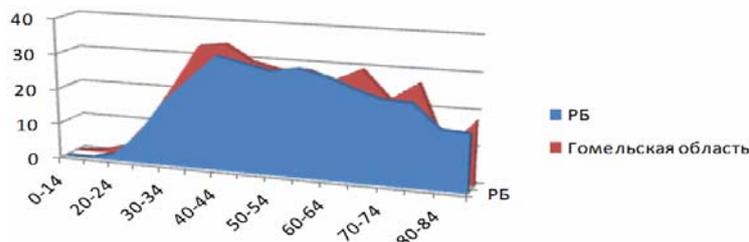


Рисунок 5 — Возрастные показатели заболеваемости в Гомельской области и Республике Беларусь

Как видно на диаграмме, представленной на рисунке 5, пик заболеваемости РШМ в Гомельской области сместился в возрастную группу женского населения 35–39 лет, причем с большими цифрами заболеваемости.

Сложившаяся ситуация стала поводом для проведения эпидемиологического вирусологического исследования с целью изучения инфицированности в регионе и причин роста РШМ у женщин молодого возраста (рисунок 6).

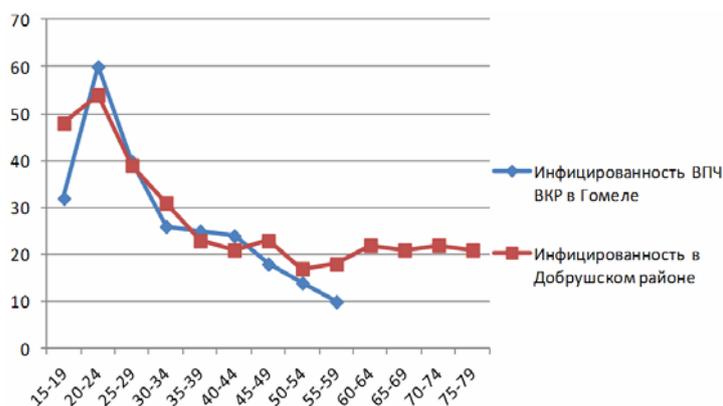


Рисунок 6 — Возрастные показатели инфицированности вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска в г. Гомеле и Добрушском районе Гомельской области

Инфицированность в г. Гомеле составила 35,6 %, в Добрушском районе — 27 %. Максимальные возрастные показатели инфицированности, представленные на рисунке 6, регистрируются в группе до 24 лет в пределах 54–60 %. Интересными оказались результаты инфицированности в Добрушском районе у женщин в возрасте старше 59 лет. Инфицированность ВПЧ не снижается, а возрастает и удерживается в пределах 20–22 %. Данные особенности инфицированности объясняют динамику роста заболеваемости РШМ у женщин молодого возраста и сельской зоны. Для сравнения в возрастной категории до 24 лет инфицированность ВПЧ ВКР в странах Северной, Центральной и Южной Америки, Африки и Европы не превышает 26–28 %, в государствах Азии — менее 12 %.

Продолжающийся рост заболеваемости РШМ требует изучения данной ситуации и разработки нового подхода с учетом региональных особенностей основных этиопатогенетических факторов канцерогенеза. Нами была изучена возрастная заболеваемость цервикальной неоплазией (CIN 1-3-й степени) и данные результаты соотнесены с инфицированностью ВПЧ и заболеваемостью РШМ (рисунок 7).

Как видно из данных, представленных на рисунке 7, пик заболеваемости CIN 1–3-й степени наступает в возрасте до 24 лет и соответствует максимальной инфицированности ВПЧ, максимальная заболеваемость РШМ в регионе регистрируется в возрасте 35–39 лет, то есть на 15 лет позже. Мы сравнили аналогичные показатели в 1996 г., представленные на рисунках 8 и 9.

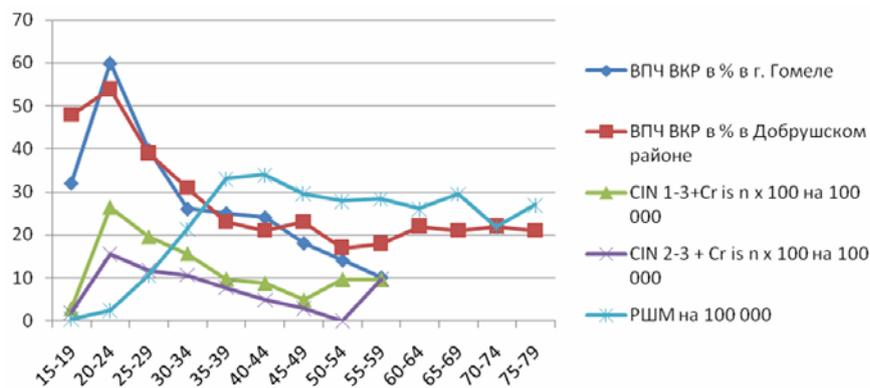


Рисунок 7 — Возрастные показатели инфицированности вирусом папилломы человека и заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией и раком шейки матки в Гомельской области и Республике Беларусь

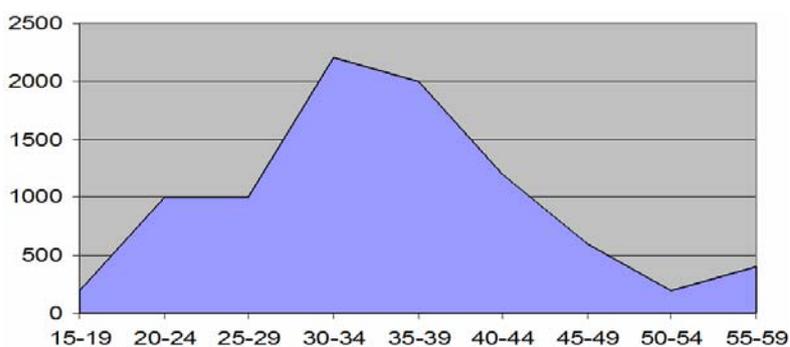


Рисунок 8 — Повозрастная заболеваемость цервикальной интраэпителиальной неоплазией в Республике Беларусь (1996 г.)

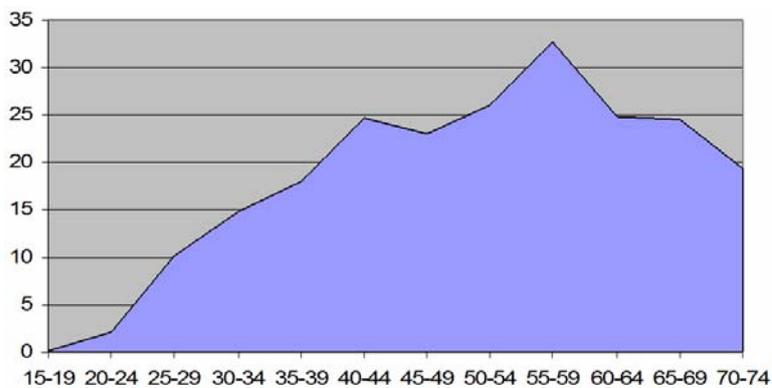


Рисунок 9 — Повозрастная заболеваемость раком шейки матки в Республике Беларусь (1996 г.)

Как оказалось, пик заболеваемости CIN 1–3-й степени в 1996 г. развивался к 30–34 годам, а максимальная заболеваемость РШМ наблюдалась в 55–59 лет. За последние 20 лет заболеваемость в среднем и пожилом возрасте резко уменьшилась, а в репродуктивном — увеличилась со смещением пика в возрастную группу 35–39 лет, что связано с развитием дисплазий в условиях инфицирования ВПЧ в молодом возрасте — до 24 лет (на 12–14 лет раньше, чем в 1996 г.). Это исследование показало, что ортодоксальность развития РШМ от инфицирования, развития CIN 1–3-й степени в настоящий период

стала очень агрессивной с укорочением периодов канцерогенеза, что требует внедрения более действенных методов диагностики и профилактики РШМ в молодом возрасте с учетом основного фактора канцерогенеза — ВПЧ.

Для этой цели был проведен сравнительный анализ эффективности скрининга РШМ с использованием теста на ВПЧ и цитологического метода. Углубленная диагностика проводилась с использованием кольпоскопии и петлевой электроэксцизии у пациенток с атипичными изменениями в мазках, а также инфицированных ВПЧ. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты скрининга РШМ с использованием теста на ВПЧ и цитологического метода (на популяции 1023 женщины)

Характеристика технологии скрининга (критерий для углубленного исследования)	Количество женщин, подлежащих углубленному обследованию	Морфологически подтвержденный диагноз дисплазии и (или) РШМ
Цитологический рутинный скрининг (получено заключение «дисплазия»)	11 (1,1 %)	5 (0,5 %)
Цитологический рутинный скрининг (получено заключение «дисплазия и (или) обнаружены цитологические маркеры вирусного поражения эпителия»)	51 (5,0 %)	8 (0,8 %)
ВПЧ-скрининг (обнаружена ДНК ВПЧ ВКР)	364 (35,6 %)	83 (8,1 %)
ВПЧ-скрининг и цитологический скрининг одновременно (обнаружена ДНК ВПЧ ВКР и (или) получено цитологическое заключение «дисплазия и (или) обнаружены цитологические маркеры вирусного поражения эпителия»)	365 (35,7 %)	84 (8,2 %)
Кольпоскопический скрининг (наличие эктопии при отсутствии ДНК ВПЧ ВКР и удовлетворительных результатах цитологического скрининга)	72	0,7
Всего	—	91 (0,9 %)
Прогнозируемый показатель	—	9,9 %

Как следует из результатов исследования, представленных в таблице 1, заметно, что диагностика с помощью цитологического метода как в рутинном исполнении, так и с исследованием вирусных маркеров (по системе Бетesda) позволила выявить лишь 0,5–0,8 % дисплазий и РШМ от числа скринированных. Поиск дисплазий и РШМ в группе инфицированных ВПЧ женщин, считавших себя здоровыми и проходивших ежегодные рутинные обследования, позволил диагностировать 8,1 % дисплазий и РШМ от числа скринированных (в 10–16 раз больше). Интересен тот факт, что если бы мы не использовали цитологический метод, то потеряли бы лишь 1 пациентку с дисплазией шейки матки из 83, диагностированных с помощью 2 методов. Кроме этого мы проанализировали эффективность диагностики круговой биопсии (петлевой электроэксцизии) у пациенток с цервикальной эктопией при отрицательных тестах на ВПЧ и цитологической норме. У этой категории было диагностировано 0,7 % дисплазий 1–3-й степени от скринированных, то есть столько же, сколько и при цитоло-

гическом обследовании, что является резервом диагностики дисплазий у молодых женщин.

Учитывая различные мнения о тактике ведения цервикальных эктопий, мы изучили инфицированность ВПЧ у пациенток с цервикальной эктопией (рисунок 10).

Инфицированность ВПЧ пациенток с цервикальной эктопией статистически значимо отличается от аналогичного показателя у здоровых женщин ($p = 0,001$) и соответствует таковой у пациенток с ЦИН 2–3-й степени. Полученные результаты позволяют сделать предположение, что эктопия цилиндрического эпителия на влагалищной части шейки матки является «ловушкой» для ВПЧ и способствует персистенции вирусов и реализации канцерогенного эффекта ВПЧ. В более ранних исследованиях нами было отмечено, что при ЦИН 2–3-й степени отмечается наиболее высокая вирусная нагрузка ВПЧ ВКР [16].

В целях выбора скрининговых методов для профилактики РШМ была сделана оценка диагностических параметров цитологического и молекулярно-генетического методов (таблица 2).

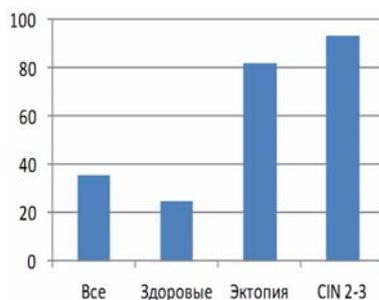


Рисунок 10 — Инфицированность вирусом папилломы человека в зависимости от состояния шейки матки

Таблица 2 — Сравнительная характеристика диагностических параметров цитологического и молекулярно-генетического методов, как методов скрининга в профилактике РШМ

Параметр оценки	Цитология	ПЦР + цитология
Чувствительность (Se), 95 % ДИ	8,8 %; 3,9–16,6 %	92,3 %; 84,8–96,8 %
Специфичность (Sp), 95 % ДИ	94,2 %; 92,5–95,6 %	65,3 %; 62,2–68,4 %
PV+, 95 % ДИ	12,9 %; 5,8–23,9 %	20,6 %; 16,8–24,9 %
PV–, 95 % ДИ	91,4 %; 89,4–93,1 %	98,9 %; 97,7–99,5 %
LR+, 95 % ДИ	1,5; 0,8–2,9	2,7; 2,5–2,9
LR–, 95 % ДИ	0,97; 0,7–1,3	0,12; 0,06–0,2
AUC	0,52; 0,48–0,55	0,79; 0,76–0,81

Примечание. PV+ — прогностическая ценность положительного результата; PV– — прогностическая ценность отрицательного результата; LR+ — отношение правдоподобия положительного результата; LR– — отношение правдоподобия отрицательного результата, AUC — площадь под кривой операционной характеристики теста.

По результатам ROC-анализа выявлено, что чувствительность комплекса методов оказалась значительно выше чувствительности одного цитологического исследования. Прогностическая ценность отрицательного результата примененных методов приближается к 100 %, что позволяет рассматривать заключение комплекса молекулярно-генетического и цитологического исследований — «отрицательный» как «отрицательный», то есть при отсутствии ДНК ВПЧ ВКР и нормальной цитологии риск развития дисплазии, а впоследствии РШМ минимален. Согласно отношению правдоподобия, удовлетворительный результат цитологического исследования одинаково часто может встречаться как у женщин с дисплазией, так и у здоровых лиц. Положительный результат комплекса ПЦР и цитологического исследования встречается в 2,7 раз чаще у женщин с дисплазией, чем у здоровых лиц. Отрицательный же результат у женщин с дисплазией встречается крайне редко. При сравнении площади под кривой операционной характеристики тестов также выявлена недостаточность применения только цитологического исследования в качестве метода скрининга (AUC = 0,5, 95 % ДИ 0,48–0,55) и показана эффективность применения комплекса ПЦР и цитологического исследования в программах раннего выявления ВПЧ-ассоциированной патологии (AUC = 0,8, 95 % ДИ 0,76–0,81). Данные результаты указывают на целесообразность использования для скрининга комплекса теста на ВПЧ и цитологического метода, что позволяет подойти к скринингу дифференцированно и при наличии 2 отрицательных результатов выполнять его реже (1 раз в 3–5 лет), что позволит компенсировать затраты на внедрение теста на ВПЧ. Полученные нами результаты соответствуют рекомендациям экспертов ВОЗ в последнем руководстве по профилактике рака шейки матки от 2014 г.

Полученные результаты регионального эпидемиологического исследования позволили разработать алгоритм диагностики РШМ [17].

Тест на ВПЧ в дополнение цитологическому исследованию должен проводиться в первичном скрининге РШМ у женщин, подлежащих профилактическим осмотрам, после сексуального дебюта, при смене полового партнера независимо от возраста.

Показания для углубленной диагностики. Расширенная кольпоскопия выполняется:

1. Всем пациенткам с положительным тестом на ВПЧ.
2. Всем пациенткам с цитологической картиной дисплазии шейки матки.

Показания для выполнения биопсии. Прицельная биопсия выполняется при наличии кольпоскопически визуализируемой вирусассоциированной патологии шейки матки как на фоне многослойного плоского эпителия, так и цилиндрического, в зоне трансформации. Биопсия выполняется конхотомом, скальпелем, петлей диатермокоагулятора или радиоволновым аппаратом. Обязательным условием биопсии является наличие субэпителиального слоя.

Выскабливание слизистой цервикального канала выполняется в дополнение к прицельной биопсии. Выскабливание проводится ложечкой Фолькмана или кюреткой № 1.

Круговая биопсия выполняется с диагностической и лечебной целью у инфицированных пациенток:

1. При наличии CIN 1-й степени.
2. При наличии зон трансформации, обусловленных:
 - эктопией цилиндрического эпителия с кистами или без;
 - эктропионом с кистами или без;
 - множественными кистами шейки матки.
3. Конизация выполняется при наличии CIN 2–3-й степени в шейке матки и в цервикальном канале.

Круговая биопсия выполняется у нерожавших женщин на радиоволновых аппаратах, у рожавших с последующей репродуктивной функцией предпочтительно на радиоволновых аппаратах или диа-

термокоагуляторами в пределах разрывов наружного зева шейки матки. Соблюдение этих условий не травмирует мышечный слой шейки матки, не вызывает рубцевания шейки матки и не нарушает в последующем период раскрытия шейки матки в родах. В предыдущих исследованиях показана высокая эффективность применения препаратов интерферона для элиминации ВПЧ ВКР [18].

Элиминационное лечение генитальной папилломавирусной инфекции можно использовать как дополнительное, так и самостоятельное.

Как дополнительное после выполнения конической биопсии шейки матки в период эпителизации (начиная с 1-2-х суток после конизации) назначаются интерфероновые свечи «Генферон» эндовагинально в дозировке 1 000 000 ЕД № 10 ежедневно или через один день на ночь. Через 2 месяца выполняется тест на ВПЧ. Элиминация ВПЧ наступает у 95,7 % пациенток в течение 1 года. Как самостоятельное лечение интерфероновые свечи назначаются стабильным сексуальным парам при отсутствии патологии шейки матки и желании пациентки провести элиминационное лечение. Интерфероновые свечи в дозировке 1 000 000 ЕД вводятся эндовагинально в межменструальном периоде во вторую фазу цикла ежедневно на ночь. В день сексуального контакта свечи вводятся за 15–20 минут до полового акта. Применение свечей продолжается без перерыва до наступления элиминации вирусов папилломы человека. Тест на ВПЧ для контроля элиминации выполняется 1 раз в 3 месяца.

Выводы

В течение последних лет с 1995 по 2014 гг. в РБ и Гомельской области сложилась неблагоприятная тенденция роста заболеваемости раком шейки матки у женщин репродуктивного возраста и сельской зоны при снижении заболеваемости и смертности в среднем и пожилом возрасте.

Отмечается укорочение периодов канцерогенеза от инфицированности, развития CIN 1–3-й степени и до инвазивного рака шейки матки: пик заболеваемости раком шейки матки сместился в возрастную группу 40–44 года в РБ и 35–39 лет — в Гомельской области, пик заболеваемости CIN 1–3-й степени регистрируется в возрасте до 24 лет в период максимальной инфицированности ВПЧ.

Использование теста на ВПЧ в качестве скринингового метода позволяет улучшить диагностику CIN 1–3-й степени и рака шейки матки в 16 раз по сравнению с цитологическим методом. Тест на ВПЧ является этиопатогенетически обоснованным методом в условиях широкой эпидемии папилломавирусной инфекции, максимально очерчивающим группу риска по развитию рака шейки матки среди пациенток молодого возраста.

Инфицированность пациенток с цервикальной эктопией составила 80 %, что указывает на ее ве-

дущую роль в реализации канцерогенного эффекта ВПЧ за счет создания персистенции ВПЧ и поддержания высокой концентрации ВПЧ в зоне трансформации. Необходимо пересмотреть тактику ведения цервикальных эктопий в пользу их активного лечения с использованием радиоволновых аппаратов в объеме круговых биопсий, петлевой электроэксцизии и абляции зоны трансформации с последующим назначением интерфероновых препаратов с целью стимуляции элиминации ВПЧ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Muñoz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, № 6. — P. 518–527.
2. Revzina, N. V. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review / N. V. Revzina, R. J. Diclemente // *Int. J. STD AIDS.* — 2005. — Vol. 16, № 18. — P. 528–537.
3. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings / L. Bruni [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 202, iss. 12. — P. 1789–1799.
4. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis / G. M. Clifford [et al.] // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, № 9490. — P. 991–998.
5. Type-specific human papillomavirus detection in cervical smears in Romania / G. Anton [et al.] // *APMIS.* — 2011. — Vol. 119, № 1. — P. 1–9.
6. Arbyn, M. Профилактика цервикального рака в Европе // Европейский журнал по сексуальному и репродуктивному здоровью. — 2007. — № 64. — С. 10–12.
7. Prevalence of oncogenic human papillomavirus infection in an organized screening population in Finland / M. Leinonen [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 123, № 6. — P. 1344–1349.
8. Anttila, A. Cervical cancer screening programme in Finland / A. Anttila, P. Nieminen // *Eur. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 36, № 17. — P. 2209–2214.
9. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organized screening programme / A. Anttila [et al.] // *BMJ.* — 2010. — Mode of access: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c1804/>. — Date of access: 21.02.2012.
10. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening / M. Arbyn [et al.]; ed. M. Arbyn. — Luxembourg: Office for Official Publ. of the Europ. Communities, 2007. — 291 p.
11. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials / G. Ronco [et al.] // *The Lancet.* — 2014. — Vol. 383, № 9916. — P. 524–532.
12. Новое руководство ВОЗ по профилактике рака шейки матки и борьбе с ним / ВОЗ. — Электронный ресурс. Mode of access: www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/preventing-cervical-cancer/ru. — Date of access: 21.08.2015.
13. Беляковский, В. Н. Дисплазия и рак шейки матки / В. Н. Беляковский. — Гомель: ГГМУ, 2003. — 148 с.
14. Роль цитологического метода в исследовании шейки матки (Часть 1): учеб.-метод. пособие / П. С. Русакевич [и др.] — Минск: БелМАПО, 2013. — 111 с.
15. Эпидемиологические аспекты папилломавирусной инфекции и рака шейки матки: методическое пособие / В. Н. Беляковский [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — 34 с.
16. Воропаев, Е. В. Определение вирусной нагрузки вируса папилломы человека в различных возрастных группах и клинических состояниях шейки матки / Е. В. Воропаев, А. Н. Волченко, В. Н. Беляковский // Актуальные проблемы современной медицины: материалы респ. науч.-практ. и 19-й науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 23–24 фев. 2010 г.: в 4 т. / Гом. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лыжиков [и др.]. — Гомель, 2010. — Т. 4. — С. 106–108.
17. Алгоритм диагностики и элиминации генитальной папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска: инструкция по применению № 238-1210: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.03.2011 г. / ГомГМУ; В. Н. Беляковский [и др.]. — Гомель, 2011. — 19 с.
18. Беляковский, В. Н. Элиминационное лечение генитальной папилломавирусной инфекции, ассоциированной с различной патологией шейки матки / В. Н. Беляковский, О. В. Аль-Яхири, А. К. Аль-Яхири // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2010. — № 1 (23). — С. 63–67.