

УДК: 618.19-006.6:615.371

Е.Ж. БЕКМУХАМБЕТОВ¹, С.К. БАЛМАГАМБЕТОВА¹, А.Ж. ЖЫЛКАЙДАРОВА², Ж.Б. ЕЛЕУБАЕВА², А.К. КОЙШЫБАЕВ¹, О.Н. УРАЗАЕВ¹, Б.К. КАРИМСАКОВА¹, С.Н. РЫЖКОВА¹, О.В. ЗАВАЛЕННАЯ¹, С.К. САХАНОВА¹, Ж.Ж. УРАЗАЕВА¹, С.Е. КОКТОВА³, К.К. САРКУЛОВА⁴, Л.М. ЯКУПОВА⁵

¹Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова, Актобе , Республика Казахстан
²Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан
³Консультативно-диагностическое отделение Актюбинского областного перинатального центра, Актобе, Республика Казахстан
⁴Цитологическая лаборатория Актюбинского областного патологоанатомического бюро, Актобе, Республика Казахстан
⁵Цитологическая лаборатория Западно-Казахстанского областного онкологического диспансера, Уральск, Республика Казахстан

Современные тенденции в области скрининга рака шейки матки

В статье выполнен краткий анализ современного состояния проблемы диагностики и профилактики рака шейки матки (РШМ) в общемировом масштаба, описана ситуация по выявлению РШМ в Казахстане на фоне реализации Национальной скрининговой программы, действующей с 2008 г. Уделено внимание характеристике этиологического фактора развития РШМ — вируса папилломы человека; указаны последние тенденции в разработке диагностических инструментов в различных странах, приведены различные схемы реализации скрининговых технологий в сопредельных государствах и странах Азии.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, скрининг, современные технологии, Казахстан.

Согласно ежегодному Отчету Барселонской рабочей группы Информационного центра по ВПЧ и раку (ІСО) за 2016 год, рак шейки матки (РШМ) занимает третье место среди раков женской половой сферы в Азии с уровнем заболеваемости 12.7 и показателем смертности 6.4 на 100000 женского населения [1]. По данным Международного Агентства по исследованию рака (IARC) за 2012 г., приведенным в глобальном ресурсе Cancer Today (ранее - Globocan), в Республике Казахстан была отмечена самая высокая среди соседних государств частота РШМ - стандартизованный по возрасту показатель на 100000 составил 29,4, тогда как соответствующий показатель по Российской Федерации – 15,3, в Узбекистане – 13,5 и в Китае – 7,5 [2]. Общемировая ситуация с РШМ далека от стабилизации. Опубликованные в ноябре 2016 г. прогнозы Американского Онкологического общества (ACS) и группы исследователей центра Lancet свидетельствуют о poсте заболеваемости к 2030 году как минимум на 25% в глобальном масштабе. В целом же ожидается рост смертности от раков женской половой сферы на 60%, в основном, в низко- и среднересурсных странах [3]. А между тем, РШМ является вполне реальным объектом для раннего выявления из-за его принадлежности к числу визуальных форм, и может быть в значительной мере предотвращен как эффективным скринингом, так и вакцинацией [4]. Подсчитано, что без вторичной профилактики (программы скрининга) РШМ может реализоваться примерно у 3-5% женщин с ВПЧ-инфекцией высокого риска, являющейся причинным фактором заболевания [5].

Краткая характеристика групп вируса папилломы человека (ВПЧ)

Практически все случаи РШМ обусловлены персистирующей инфекцией, вызванной ограничен-

ным набором вирусов папилломы человека (ВПЧ), причем в 2009 г. 12 типов были объявлены IARC высоко канцерогенными в отношении РШМ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и отнесены в группу 1 (ВКР, высокого канцерогенного риска) [6]. В целом, ВПЧ является большой и разнообразной группой вирусов со 189 полностью охарактеризованными типами. Всего классифицированы 4 группы ВПЧ, кроме ВКР: вероятно канцерогенные – например, 68 тип, (группа 2а), возможно канцерогенные 26, 53, 66, 67, 70, 73 и 82 типы, рассматриваемые как потенциальные канцерогены, с противоречивой и не до конца определенной ролью в канцерогенезе (группа 2b), не классифицированные (группа 3), и, возможно, не канцерогенные (группа 4). Канцерогенность различных типов определяется их потенциалом вызвать злокачественный процесс в качестве моноинфекции, а также частотой (инциденсом) таких процессов [7]. «Совокупный» ущерб папилломавирусов оценивается примерно в 5% всех раков человеческого организма [8]. Исследователи склоняются к пристальному изучению всей супергруппы Alphapapillomavirus, тропной к генитальному эпителию, с учетом, что вирус папилломы человека склонен к постоянной эволюции [9, 10, 11]. По мнению некоторых ученых, в дополнение к типам ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, типы 68, 73 и 82 также следует считать канцерогенными, а типы 26, 53, 66 должны рассматриваться как потенциальные/вероятные канцерогены. В качестве подтверждения растущего числа свидетельств постоянной эволюции ВПЧ, недавно Халек и др. [14] представили четкие молекулярно-биологические доказательства однозначной канцерогенности типов, которые в настоящее время классифицируются как вероятно/возможно канцерогенные [12].



Эпидемиология вируса по странам

По данным мета-анализа Рабочей группы IARC от 2007 г., распространенность ВПЧ даже у женщин с нормальной цитологией отличается почти в 20 раз между популяциями: от 1,4% (95% СІ 0,5-2,2) в Испании до 25,6% (22.4-28.8) в Нигерии [13]. В Дании, где охват скрининговыми мероприятиями и программой иммунизации находится на высоком общеевропейском уровне, распространенность ВПЧ, тем не менее, составляет 20,5% и лидирующим генотипом остается ВПЧ 16 [14]. В Италии, где тоже внедрены передовые схемы скрининга и всеобщая вакцинация девочек-подростков, распространенность ВПЧ остается высокой – 29.7%, на материале N 9720 [15]. В сопредельных с нашей страной государствах статистика распространенности ВПЧ также широко варьирует. Так, например, в Китае распространенность ВПЧ составляет в целом 13.5-15.5% с наиболее распространенными генотипами HPV16, HPV52, HPV58, HPV33 и HPV18 [16, 17]. Согласно мета-анализу современных публикаций по теме, среди 10 самых густонаселенных стран существенные данные по РШМ (≥8 публикаций) были доступны по Китаю, США, Японии, Индии, Бразилии, и очень ограничены данные (0-2 публикации) в Индонезии, Пакистане, Нигерии, Бангладеш, России и постсоветским странам [18]. До сих пор имеются лишь ограниченные данные об эпидемиологии ВПЧ и вирус-ассоциированных заболеваний в Российской Федерации, на Кавказе, в Прибалтике и в Центральной Азии, включая Казахстан [19]. Так, в Узбекистане общая распространённость ВПЧ, без указания доминирующих генотипов, составляет 15.4% [20]. В сопредельной России данные по распространенности ВПЧ очень противоречивы, в целом различные источники указывают на 24-28%, а лидирующими генотипами являются 16, 18 и 45, причем удельный вес ВПЧ 16 достигает 65.9% [21]. По данным пилотного проекта Западно-Казахстанского медицинского университета, распространённость ВКР ВПЧ в Западном регионе Казахстана в 2014 г. составила 26,04%. Лидирующими генотипами являлись 16 (10,7%), 39, 51, 31 и 56 [22]. Исследователи Каз-НИИОиР, занимавшиеся проблемой, также выявили высокую распространённось ВПЧ у казахстанских женщин на материале N 2408 - 28.3%, причем, 25.1% были отнесены к группе высокого риска (ВКР ВПЧ) [23].

Последние направления научных изысканий в области диагностики папилломавирусной инфекции

В настоящее время изучение иммуногенеза ВПЧ инфекции уступает место иным актуальным направлениям, например, роли m-RNA (молекулярной РНК) в процессе активации инфекции и прогнозирования быстроты неопластической трансформации у пациенток с CIN [24]. Установлено, что m-RNA (молекулярная РНК) может служить маркером активности процесса и прогрессии CIN. Результаты исследования, проведенного в госпитале Вито-Фацци в 2015 г. (Лечче, Италия), свидетельствовали о том, что либо мРНК ВПЧ-позитивные пациенты в среднем через 12 месяцев все подвержены риску прогрессирования CIN1 и CIN 2/3, либо тест мРНК-ВПЧ имеет более высокую специфичность, чем PAP-тесты (SurePath, Cobas) в последующей оценке пациентов после хирургического лечения. Исследование подтвердило сильную связь между присутствием мРНК ВПЧ ВКР и риском опухолевой прогрессии.

В последние годы активно изучается эпителиально-мезенхимальный переход (ЕМТ), который опреде-

ляется как трансдифференцировка эпителиальных клеток в мезенхимальные клетки, и имеет решающее значение для эмбрионального развития, заживления ран, регенерации тканей, фиброза органов и прогрессирования рака, в том числе, РШМ [25].

Современное состояние проблемы ВПЧ-ассоциированных инфекций невозможно исследовать, не опираясь на данные сиквенса генов ВПЧ, в связи с доказанной высокой генетической вариабельностью многих типов ВКР-группы ВПЧ. Именно благодаря секвенированию генов в уже упоминавшейся работе Халека и др. [12] была доказана эволюция так называемых «слабых», «возможно» и «вероятно» канцерогенных типов, таких, как 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 и 82, до 2005-2009 гг. считавшихся практически неспособными вызвать прогрессию СІN до стадии инвазивного рака в виде моноинфекции.

Современные методы диагностики ВПЧ

Самыми распространенными на территории постсоветских государств являются ПЦР-методы диагностики ВПЧ, направленные на максимальную чувствительность выявления вирусной ДНК, но эта методика не всегда приводит к прямым клиническим корреляциям. Digene-test является первым диагностическим методом выявления ДНК ВПЧ, официально одобренным FDA (Федеральное Управление США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами, дата одобрения 31.03.2003) [26]. Digene-test представляет собой молекулярную технологию, направленную на выявление специфических фрагментов ДНК вируса папилломы человека (метод «гибридного захвата», HC-II). Digene ВПЧ-тест получил широкое распространение благодаря своей надежности и простоте применения. Чувствительность теста в комбинации с цитологическим исследованием (РАР-тест) в обнаружении предраковых изменений шейки матки и РШМ намного выше, чем проведение только цитологического исследования. В настоящее время комбинация Digene ВПЧ-теста и цитологического РАР-теста стала «золотым стандартом» в этой области диагностики и предлагается для скринингового обследования женщин старше 30 лет.

Помимо метода гибридного захвата, в последнее десятилетие было разработано немало перспективных и высокочувствительных методов диагностики папилломавирусной инфекции, из которых FDA одобрило 3: тест HR Cervista HPV (CER, Hologic, Madison, WI), тест Cobas HPV (Roche, Pleasanton, CША) и тест на основе анализа PHK ВПЧ АРТІМА (Hologic, Cан-Диего, Калифорния). Тест Cobas ВПЧ, будучи одной из последних разработок, недавно был одобрен FDA для первичного скрининга РШМ [27]. Тест Cervista продемонстрировал высокую эффективность в обнаружении ВПЧ, но в испытаниях была выявлена его склонность к ложноположительным заключениям в сравнении с HC-II [28].

Недавно были также определены новые CIN2/3-специфические маркеры метилирования с использованием анализа генома ДНК. Диагностическая производительность новой панели метилирования показала более высокую специфичность. Это позволит предотвратить проведение ненужных кольпоскопий у женщин с аномальной цитологией. Эти недавно обнаруженные маркеры могут применяться в качестве сортировочного теста у ВПЧ-положительных женщин при скрининге населения [29].

Прогресс в области исследований наноматериалов значительно отразился на развитии диагностики



инфекционных заболеваний. Хоть в настоящее время диагностика ВПЧ полагается исключительно на молекулярные тесты, но был открыт метод использования быстрых и легких квантовых точек (quantum dots) и суперпарамагнитных наночастиц на основе анализа гибридизации для обнаружения 16-ти типов ВПЧ, который сочетает в себе достоинства суперпарамагнитных наночастиц и квантовых точек и полностью отличается от обычного анализа гибридизации тем, что реакция протекает в гомогенном растворе, а длительность анализа не превышает 1 часа [30].

Кольпоскопия в диагностике патологии шейки матки

Кольпоскопия является одним из весьма затратных диагностических методов, и в алгоритм мероприятий по раннему выявлению РШМ входит на последних этапах. Для проведения кольпоскопии требуется опытный специалист и дорогое оборудование, к тому же метод предполагает субъективность клинической оценки. В литературе диагностическая ценность данного метода оценивается очень вариабельно: его чувствительность, по разным оценкам, находится в диапазоне 49-84% [31]. Тем не менее, кольпоскопия, как один из окончательных диагностических инструментов, позволяющих произвести прицельную биопсию, постоянно находится в зоне внимания исследователей, стремящихся повысить ее эффективность [32, 33].

Современный скрининг рака шейки матки

Известно, что диагностическая чувствительность РАР-теста составляет не более 50-70% при специфичности 95-98% [34]. В настоящий момент общепризнано, что методы жидкостной цитологии (liquid-based cytology, LBC) устраняют многие недостатки традиционного цитологического метода. При сопоставлении жидкостной и традиционной цитологии (РАР-тест) преимуществ у жидкостного метода оказывается в 2 раза больше, чем недостатков в сравнении с традиционным методом. К наиболее существенным недостаткам относятся увеличение стоимости расходных материалов, увеличение времени приготовления препарата и повышение трудоемкости скрининга, возможные сложности интерпретации железистой патологии. Однако лучшая сохранность клеток, улучшение их визуализации, возможность приготовления до 15 препаратов с одного образца (что важно для использования дополнительных методов и автоматизированного анализа), минимизация артефактов и в 5 раз меньшая частота недостоверности (всего 1-2%) в сравнении с традиционной цитологией, существенно перевешивают недостатки, имеющие в основном ресурсный, а не диагностический характер [35]. В наиболее масштабных исследованиях (N до 26782) жидкостной метод получил высокую оценку и был рекомендован для массового скрининга [36]. Как известно, одобренные FDA еще в 90-ых годах транспортные среды для жидкостной цитологии, такие как SurePath, ThinPrep, EasyPrep, позволяют осуществить выделение ДНК ВПЧ и ДНК влагалищной микробиоты из остаточной жидкости после выполнения цитологического теста, поэтому их еще называют «универсальными». Такой подход обеспечивает огромное преимущество для пациенток, однократно сдающих все необходимые для адекватной диагностики анализы, а также характеризуется относительно низкими экономическими затратами: нет необходимости в дополнительных расходных материалах.

Тем не менее, не все авторы публикуют однозначно хвалебные отзывы о жидкостной цитологии. В исследовании с N до 5652 [37], анализировавшем эффективность транспортных сред "ThinPrep", показатели жидкостной (LBC) и обычной цитологии были статистически эквивалентны, хотя чувствительность обычной цитологии, по крайней мере, на 5 процентных пунктов выше на всех уровнях патологии.

К тому же, в последние годы клинически доказано, что для выявления тяжелой патологии шейки матки необходимо проведение ВПЧ-типирования, так как чувствительность ДНК-теста составляет 75-95% против 70-90% РАР-теста, а предсказательная ценность отрицательного ВПЧ ДНК-теста составляет 99% [38]. Проведенное в Мексике масштабное исследование женщин в возрасте от 30 до 80 лет на предмет затратной стоимости изолированного РАР-теста против комбинированного обследования РАР+ВПЧ ДНК-тест показало, что в конечном итоге комбинированное исследование всегда более экономически эффективно, чем использование только РАР, так как предотвращает многие негативные исходы, ложащиеся бременем на государство [39]. Проверочные тесты ВПЧ, в сочетании с традиционными РАР-тестами, обеспечили беспрецедентную возможность значительно уменьшить распространённость РШМ в США [40].

В целом, во всем мире был собран большой объем доказательств лучшей эффективности ВПЧ-тестирования в диагностике тяжелых цервикальных поражений, что в конечном итоге привело к радикальным изменениям в концепции методов скрининга, или к концептуальному переходу. В настоящее время цервикальный скрининг на основе ДНК ВПЧ клинически подтвержден в качестве первичного скринингового инструмента и, обеспеченный соответствующим протоколом, является более эффективным, чем скрининг, основанный только на цитологии, в предотвращении инвазивного РШМ. Доказано, что скрининг с ВПЧ- тестированием может уменьшить на 60-70% количество случаев инвазивного РШМ по сравнению со скринингом, основанным на применении только РАР-тестов [41]. Работая в этом направлении, исследовательская группа IARC выполнила крупномасштабные популяционные исследования по скрининговым технологиям, на основе которых в 2007 г. были разработаны «10 Ключевых рекомендаций». Одна из них заключается в переходе к ВПЧ-тестам в качестве основного скринингового инструмента [42]. Тесты для выявления ВПЧ также рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения для проведения сортировки незначительных цитологических нарушений и последующего ведения женщин после лечения поражений шейки матки высокой степени тяжести [43, 44]. ВПЧ-тестирование в качестве основного инструмента также рекомендуется для стран с низким уровнем ресурсов. Демонстрационный проект с N 44110 в Индии показал, что можно реализовать ВПЧ-ориентированный скрининг с использованием существующей инфраструктуры первичной медико-санитарной помощи [45].

На рисунке 1 изображена новая схема скрининга РШМ, повсеместно принятая в Италии начиная с 2016 г., по проекту MIDDIR [46], разработанному группой итальянских специалистов на основе общеевропейских (британских, нидерландских) методик.



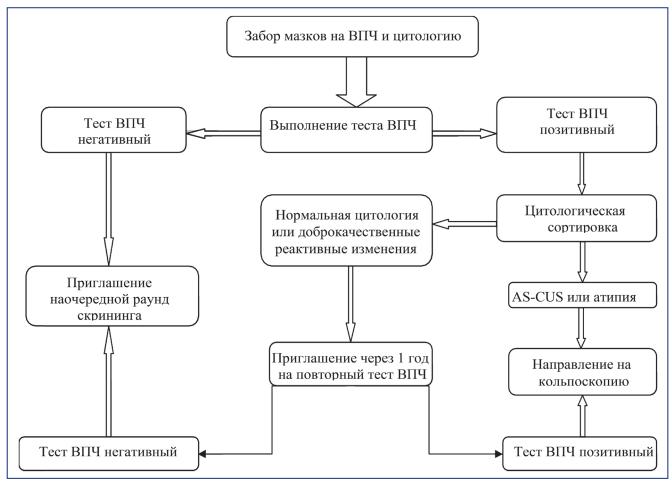


Рисунок 1 - Схема ВПЧ - ориентированного скрининга, применяемая во всех регионах Италии. Источник: текст Проекта MIDDIR, перевод на русский язык выполнен коллективом авторов данной статьи.

Схема наглядно демонстрирует, что ВПЧ-тест является главным инструментом, от результатов которого зависит дальнейшая тактика, а цитология используется как инструмент сортировки. Такой подход позволяет своевременно выявить женщин из группы риска по реализации РШМ и существенно сократить массовые трудоемкие цитологические исследования у женщин с отрицательным ВПЧ-тестом.

В настоящее время существует большое разнообразие скрининговых технологий, применяемых в различных странах. Упомянутую выше схему ВПЧ-ориентированного скрининга, внедренную в 2016 г. в Италии, могут позволить себе, в основном, высокоресурсные страны Западной Европы. Высокая частота РШМ, как правило, отмечается в так называемых развивающихся странах. Тем не менее, некоторые страны (Китай, Индия) внедрили ВПЧ-тестирование в качестве пилотного или демонстрационного проекта. В таблице 1 приведена информация по состоянию скрининга в целом и использованию различных скрининговых методик в некоторых странах Азии и в сопредельных с Казахстаном государствах.

Текущая ситуация по раку шейки матки в Казахстане

Согласно аналитическим данным казахстанских ученых, в нашей стране отмечается рост заболеваемости раком шейки матки (РШМ) с 14.5 на 100000 женского населения в 2004 году до 20.2 в 2014 году. Резкое увеличение заболеваемости отечественные ученые связывают с ростом выявляемости злокачественной

патологии шейки матки после введения скрининговой программы. Настораживает, что «анализ возрастных показателей заболеваемости выявил значительный риск заболевания уже в молодом возрасте и заметное увеличение его к 40-44 годам. Пик заболеваемости за последние 6 лет сместился к более молодому возрасту, общее увеличение заболеваемости произошло за счет женщин в возрасте от 35 до 55 лет» [47]. Эти данные согласуются с результатами независимых экспертов из упоминавшейся ICO Барселонской рабочей группы, в своем ежегодном Отчете за 2015 г. доложивших, что РШМ в Казахстане является вторым по распространенности среди женщин и занимает первое место по частоте в возрастной категории от 15 до 44 лет, с возросшим до 32.8 показателем заболеваемости [48].

Современные проблемы скрининга РШМ в Казахстане

В нашей республике с 2008 г. налажена трехэтапная система профилактических мероприятий в борьбе с РШМ согласно Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан», утвержденной Указом Президента Республики Казахстан от 29 ноября 2010 года № 1113, в соответствии с Приказом и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 ноября 2009 года № 685 «Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения» с дополнениями и изменениями от 29 декабря 2014 года № 361 и другими законодательными документами [49].

Таблица 1 – Скрининговые технологии, применяющиеся в некоторых странах Азии*

indus in the contract of the c			dia viado locación				
Страна	Доступность скринин- говой про- граммы	Структуры, обеспечивающие качество и уполномоченные мониторировать процесс скрининга	Активное при- глашение на скрининг	Основной тест для первичного скринин- га	Демонстра- ционные проекты	Декретирован- ные группы	Интервал или частота скри- нинга
Афганистан	Да	нет	нет	цитология	VIA	15-49	5 лет
Азербайджан	нет	1	ı	,	ı	ı	ı
Китай	Да	нет	нет	цитология/ VIA	ВПЧ-тест	30-59	3 года цитология (35-59лет); VIA для сельских женщин 30- 54 лет
Индия	Да	нет	нет	цитология	VIA/ВПЧ-тест	35-64 цитология	3 года
Индонезия	Да	Да	нет	VIA	ı	30-50	5 лет
Израиль	Да	нет	нет	цитология	ı	35-54	3 года
Япония	Да	Да	Да	цитология	ı	20+	2 года
Казахстан	Да	нет	нет	цитология	1	30-60	5 лет
Турция**	Да	Да	Да	ВПЧ тест/ цитология	,	30-65	5 лет цитология, от 5 до 10 лет – ВПЧ-тест
Узбекистан	Да	нет	нет	цитология	ı	25-49	ı
рнп - * :впновемпаП	ршвев вппрмаоц	из доклада ICO - Барселон	ской группы. монитс	эрирующей вопросы цервик	1 [1] DAKO 020HULL	Ланные опенены по сос	Примечания: *-информания взята из доклада ICO - Бавсевонской эпупин монитовирующей копросы и правиления опенены по состоянию на 15,10,2015 - Перевод

Примечания: *- информация взята из доклада ICO - Барселонской группы, мониторирующей вопросы цервикального рака [1]. Данные оценены по состоянию на 15.10.2015 г. Перевод на русский язык осуществлен коллективом авторов статьи.

Ankara, Turkey



Несмотря на определенные успехи существующей в Казахстане уже 8 лет общенациональной скрининговой программы, остается ряд проблем, которые препятствуют значительному снижению заболеваемости РШМ в стране. К достижениям однозначно можно отнести снижение показателя запущенности РШМ. Согласно данным отечественных ученых, «запущенность в 2007 году составила 26,7%, то есть у каждой 4-й женщины был выявлен распространенный рак. С 2008 года, с началом внедрения государственной программы скрининга РШМ, отмечается снижение показателя запущенности более чем в 2 раза» [50].

Проблемы казахстанского скрининга можно условно разбить на несколько групп:

- проблемы организационного характера, а именно, посещаемость скрининговых мероприятий (охват);
- проблема верификации скринингового инструмента;
 - проблема актуальности применяемой технологии;
- проблемы ресурсного характера в области обеспечения квалифицированными кадрами.

Общеизвестно, что для эффективности скрининговой программы РШМ охват женщин из числа декретированных групп должен в идеале приближаться к 100%, в то время как в Казахстане посещаемость колеблется в пределах 70% [19], а с 2015 года – около 50%. Причины недостаточной популярности скрининга у населения еще только предстоит исследовать.

В отношении верификации основного скринингового инструмента необходимо сказать следующее: Казахстан, который в 2013 году перенял технологию BD (SurePath®, BD diagnostics, Tripath, Берлингтон, штат Северная Каролина, США), позволяющую одновременно извлекать ДНК ВПЧ из жидкостной транспортной среды для молекулярно-биологических исследований, затем перешел к Cell Scan технологии (LTD "Tech Bio Co., Южная Корея), относительно которой экспертная оценка в мировой научной периодике пока еще не проведена (имеются в виду публикации уровня «Core Collection»). Это обстоятельство, вероятно, можно объяснить относительно малым сроком эксплуатации данной технологии – Cell Scan был разработан лабораторией IMSTAR (Франция) в 2010 г.

В Казахстане Приказом Министра здравоохранения РК № 926 от 30.11.2015 г. была учреждена Объединенная комиссия по качеству медицинских услуг, занимающаяся также оценкой медицинских технологий (ОМТ) на этапе рассмотрения. Внедрение технологии Cell Scan произошло до учреждения системы ОМТ в Казахстане. Тем не менее, оценку качества основного скринингового инструмента для выявления РШМ в республике все же следует провести, учитывая низкую результативность скрининга.

К проблеме актуальности республиканской скрининговой технологии можно отнести относительную концептуальную устарелость использования только

жидкостной цитологии, в то время как повсеместно доказана ведущая роль молекулярно-биологических ВПЧ-тестов в раннем выявлении предраковых состояний шейки матки. Наша страна пока не приняла рекомендации ВОЗ, касающиеся первичного ВПЧ-тестирования. Возможность внедрения такого тестирования должна быть рассмотрена соответствующими специалистами.

К сожалению, в некоторых регионах республики имеется определенный дефицит специалистов по патологии шейки матки в государственных учреждениях. Несмотря на общедоступность государственной скрининговой программы для всех слоев населения, что само по себе является значительным достижением республиканского здравоохранения, а также практически 100%-ную оснащенность поликлиник областного уровня кольпоскопами, многие пациентки не могут пройти своевременную кольпоскопию с прицельной биопсией шейки матки.

Заключение

В Казахстане не только сохраняется, но даже нарастает заболеваемость и смертность от РШМ, особенно среди женщин молодого возраста, несмотря на проведение скрининговых мероприятий. Недостаточная эффективность существующей программы объясняется не только низким охватом женского населения, но и отсутствием четкой валидизации диагностических инструментов популяционного скрининга, а также слабым взаимодействием скрининговых этапов в силу возможно, недостаточной квалификации соответствующих специалистов.

Распространенность ВПЧ высокого канцерогенного риска в Казахстане влечет неотложную необходимость в возобновлении государственной программы первичной профилактики инфекции, т.е. всеобщей обязательной вакцинации подростков. Известно, что успешно начавшаяся в Казахстане в 2013 г. программа вакцинации была в дальнейшем свернута, во многом из-за негативного отношения родителей, не готовых к вызовам современного мира. Тем не менее, необходимы дальнейшие усилия по преодолению предрассудков в вопросах первичной профилактики РШМ. Согласно оценкам специалистов, изложенным в пресс-релизе Центра по контролю за заболеваемостью (CDC), в США за 7 лет внедрения вакцинации против рака шейки матки у девочек-подростков (2006-2013) произошло впечатляющее снижение преваленса вакцинных типов ВПЧ на 56% в группе 14-19 лет [51]. Рекомендации по вакцинации разработаны ведущими мировыми институтами рака (ACS, IARC) уже не только для девочек, но и для мальчиков 11-12 лет. Эффективность вакцинации в настоящее время уже убедительно доказана и не подвергается сомнению [52].

Таким образом, сегодня перед специалистами Казахстана проблемы по предотвращению и раннему выявлению РШМ стоят задачи повышения эффективности скрининговой и возобновления иммунизаци-



онной государственных программ, которые требуют дальнейшего комплексного изучения для выработки оптимальных решений.

Исходя из актуальности проблемы, наработанного казахстанскими специалистами опыта и имеющихся ресурсов, разработаны следующие *рекомендации*:

- 1) Пересмотреть методологические подходы к скрининговой стратегии, реализуемой в стране. Организовать переход на ВПЧ-ориентированный скрининг, доказавший свою эффективность в общемировом масштабе, т.е. использовать скрининговые инструменты только в комбинированном режиме ВПЧ-тест + ПАП.
- 2) Утвердить механизм валидизации методов скрининга и провести все тесты популяционного скрининга через данный механизм. Разработать соответствующую Заявку в Комитет МЗ РК по Оценке медицинских технологий (ОМТ), согласно общепринятой в мировой практике процедуре оценки.
- 3) Увеличить охват женского населения, в том числе через повышение информированности путем перемещения разъяснительной кампании в отношении скрининга и вакцинации против РШМ в русло интернета. Согласно данным Комитета по статистике РК, процентная доля женщин в возрасте 15-24 лет, пользующихся интернетом (социальные сети, мессенджеры) составляет 94.6%, тогда как доля женщин в возрасте 15-49 лет, хотя бы раз в неделю использующих масс-медиа (газеты, журналы, радио, телевизор), составляет всего 16.1% [53].
- 4) Повысить ответственность специалистов кабинетов патологии шейки матки (кольпоскопических центров) за конечные результаты скрининга в соответствующем учреждении ПМСП, усилить взаимодействие скрининговых этапов: ПМСП-скрининг врачобщей практики врач-гинеколог кабинет кольпоскопии, т.е. отладить прямую и обратную связь в системе оздоровления женщин с выявленной предопухолевой патологией.
- 5) Повысить уровень подготовки врачей-цитологов для выдачи заключений по скринингу только на основе терминологии Бетезда (ТВS, 2001), а также для свободной интерпретации молекулярно-биологических тестов.
- 6) Наладить государственную систему подготовки врачей-лаборантов для работы в государственных ПЦР-лабораториях, усилить качественно и количественно подготовку молекулярных биологов.
- 7) Возобновить государственную иммунизационную программу против РШМ путем включения пункта обязательной вакцинации девочек-подростков 10-13 лет в Прививочную карту школьника.

Список использованных источников

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gomez D, Munoz J, Bosch FX, de Sanjose S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus

- and Related Diseases in Asia. Summary Report 15 December 2016. [Date Accessed].
- 2. Cancer Today / Cancer facts sheets / Cervical Cancer: [http://www.gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers].
- 3. Ophira Ginsburg, Freddie Bray, Michel P Coleman, Verna Vanderpuye, Alexandru Eniu et al. / The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health // The Lancet, Vol. 389, No. 10071, Nov. 2, 2016.
- 4. Mesher D., Soldan K., Howell-Jones R., Panwar K., Manyenga P. / Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England // Vaccine, 2013 vol. 32, no. 1. P.26-32.
- 5. Cuzick J., Arbyn M., Sankaranarayanan R. et al. / Overview of Human Papillomavirus- Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries // Vaccine, 2008 vol. 26S, P.29-41.
- 6. IARC, 2012 / Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100 B: A Review of Human Carcinogens: Biological Agents // Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- 7. Schiffman M., Clifford G., Buonaguro F.M. / Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline // Infect. Agent Cancer, -2009 vol. 4, no. 8. [doi: 10.1186/1750-9378-4-8].
- 8. Mesri E.A., Feitelson M.A., Munger K. / Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis // Cell Host Microb, 2014 vol. 15. P.266–82.
- 9. Bernard H.U., Burk R.D., Chen Z., van Doorslaer K., zur Hausen H., de Villiers E.M. / Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments // Virology, -2010 vol. 401. P.70–79.
- 10. Bzhalava D., Guan P., Franceschi S., Dillner J., Clifford G. / A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types // Virology, 2013 –vol. 445. P.224–31.
- 11. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J. (International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group) / Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // N Engl J Med, 2003 vol. 348, no. 6. P.518-27.
- 12. Halec G., Alemany L., Lloveras B., Schmitt M., Alejo M., Bosch F.X., Tous S., Klaustermeier J.E., Guimerà N., Grabe N., Lahrmann B., Gissmann L., Quint W., de Sanjose S., Pawlita M. (Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group)/Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer // J Pathol, 2014 vol. 234, no. 4. P. 441-51.
- 13. Clifford G.M, Gallus S., Herrero R., Muñoz N. et al. / Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis // Lancet, 2005 vol. 17, no. 23.366(9490). P.991-98.
- 14. Kjær S.K., Munk C., Junge J., Iftner T. / Carcinogenic HPV prevalence and age-specific type distribution in 40,382 women with normal cervical cytology, ASCUS/LSIL, HSIL, or cervical cancer: what is the potential for prevention? // Cancer Causes & Control, An International Journal of Studies of Cancer in Human Populations, -2013 vol. 25, no. 320. doi:10.1007/s10552-013-0320-z.
- 15. Guido M., Tinelli A., De Donno A., Bruno A.R. et al./Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus Genotype in South Eastern Italy, in the Period 2006-2011: Implications for Intervention // Current Pharm design, 2013 vol. 19. P.1498-1507.
- 16. En-Qi Wu, Bin Liu, Jian-Feng Cui, Wen Chen et al. / Prevalence of type-specific human papillomavirus and pap results in Chinese women: a multi-center, population-based cross-sectional study // Cancer Causes Control, 2013 vol. 24. P.795–803.



- 17. Zhao F.H., Zhu F.C., Chen W., Li J., Hu Y.M. et al. / Baseline prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Chinese women aged 18-25 years enrolled in a clinical trial // Int J of Cancer 2014 vol. 135, no. 11. P.2604-11.
- 18. Wagner M., Bennetts L., Patel H., Welner Sh., de Sanjose S., Weiss T.W. / Global availability of data on HPV genotype-distribution in cervical, vulvar and vaginal disease and genotype-specific prevalence and incidence of HPV infection in females // Infect Agents and Cancer, 2015 vol. 10, no. 13. doi:10.1186/s13027-015-0008-y.
- 19. Rogovskaya S. et al. / Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination in Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia // Vaccine 2013 vol. 06.043: [dx.doi.org/10.1016 j].
- 20. Абдихакимов А.Н., Кошкина Т.А., Султанов Д.Т. и др. / Первый опыт скрининга рака шейки матки с определением вируса папилломы человека в центрально-азиатском регионе // (Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина / РАМН) 2010 т. 21, №3.
- 21. Андосова А.А., Конторщикова К.Н., Качалина О.В., Куделькина С.Ю. / Выявление онкогенных типов вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки матки // (Сборник тезисов VII Международного Конгресса по репродуктивной медицине), Москва 2013 С.26.
- 22. Bekmukhambetov Y.Z., Balmagambetova S.K., Jarkenov T.A., Nurtayeva S.M., Mukashev T.Z., Koyshybaev A.K. / Distribution of High Risk Human Papillomavirus Types in Western Kazakhstan Retrospective Analysis of PCR Data // Asian Pac J Cancer Prev, 2016 vol. 17, no. 5. P.2667-72.
- 23. M. Kairbayev, Z. Chingissova, A. Shibanova et al. Planning future cervical cancer prevention strategy in Kazakhstan. / Abstracts from 18th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), 19-22 October 2013, Liverpool, UK. // Int J Gynecol Cancer. 2013 October; 23(8) Suppl 1:1031.
- 24. Tinelli A., Guido M., Zizza A., Pellegrino M., Greco M., Vergara D., Mynbaev O.A. et al. / The mRNA-HPV Test Utilization in the Follow Up of HPV Related Cervical Lesions // Current Pharm Design, 2016 vol. 19, no. 8. P.1458-65.
- 25. Chen X., Bode A.M., Dong Z., Cao Y. / The epithelial-mesenchymal transition (EMT) is regulated by oncoviruses in cancer // The FASEB journal, 2016 vol.30. doi: 10.1096/fi.201600388R.
- 26. Digene HC-II test Approval Letter [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p890064s009a.pdf]
- 27. FDA Approval Letters: [http://www.fda.gov/Medical Devices/ Products and Medical Procedures/InVitro Diagnostics/ucm330711. htm]
- 28. Boehmer G., Wang L., Iftner A., Holz B. et al. / A population-based observational study comparing Cervista and Hybrid Capture 2 methods: improved relative specificity of the Cervista assay by increasing its cut-off // BMC Infect. Dis., 2014 vol. 14, no. 674: [http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/674]
- 29. Boers A., Wang R, van Leeuwen R.W., Klip H.G., de Bock G.H. / Discovery of new methylation markers to improve screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 // Clin Epigenetics, 2016 vol. 8, no. 29. doi: 10.1186/s13148-016-0196-3.
- 30. Yu-Hong W., Rui C., Ding L. / A quantum dots and superparamagnetic nanoparticle-based method for the detection of HPV DNA // Nanoscale Research Letters, 2011 vol. 6, no. 461: [http://www.nanoscalereslett.com/content/6/1/461].
- 31. Ghosh I., Mittal S., Banerjee D., Singh P., Dasgupta S. et al. / Study of accuracy of colposcopy in VIA and HPV detection-based cervical cancer screening program // Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2014 vol. 54, no. 6. P.570-75.

- 32. Bucchi L., Cristiani P., Costa S., Schincaglia P., Garutti P., Sassoli de Bianchi P., Naldoni C., Olea O., Sideri M. / Rationale and development of an on-line quality assurance programme for colposcopy in a population-based cervical screening setting in Italy // BMC Health Serv Res, 2013 vol. 13, no. 327: [http://www.biomedcentral.com/1472-6963/13/327]
- 33. Bifulco G., De Rosa N. / A prospective randomized study on limits of colposcopy and histology: the skill of colposcopist and colposcopy-guided biopsy in diagnosis of cervical intraepithelial lesions // Infect Agents Cancer, 2015 vol. 10, no.47. doi: 10.1186/s13027-015-0042-9.
- 34. Dilip Kumar Dutta. Recent Advances in Gyne-Oncology. 2011 Jaipee Bros. Med. Publishers. [Online version].
- 35. Nanda K., McCrory D.C., Myers E.R., Bastian L.A., Hasselblad V., Hickey J.D. et al. / Accuracy of the Papanicolaou test in screening and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review // Ann Intern Med, 2005 vol. 132. P.810-19.
- 36. Armstrong C. / Practice Guidelines. ACOG updates guidelines on cervical cytology screening //Amer Fam Physician, 2012 vol. 81, no. 11. P. 1380-85.
- 37. Qin-Jing Pan et al. / Pooled analysis of the performance of liquid-based cytology in population-based cervical cancer screening studies in China // Cancer Cytopathol, 2013 vol. 121. P. 473-82.
- 38. Taylor S., Kuhn L., Dupree W., Denny L., De Souza M., Wright T.C. / Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial // Int. J. Cancer, 2006 vol. 118. P.957–62.
- 39. Flores Y.N., Bishai D.M., Lörincz A., Shah K.V. et al. / HPV testing for cervical cancer screening appears more cost-effective than Papanicolau cytology in Mexico // Cancer Causes & Control, -2011 vol. 22, no. 2. P.261-72.
- 40. Smith J.S., Brewer N.T., Saslow D., Alexander K., Chernofsky M.R., Crosby R. et al. / Recommendations for a national agenda to substantially reduce cervical cancer // Cancer Causes & Control, 2013 vol. 24, no. 8. P.1583-93.
- 41. Ronco G., Biggeri A., Confortini M., Naldoni C., Segnan N., Sideri M., Zappa M., Zorz M., Calvia M., Accetta G., Giordano L., Cogo C., Carozzi F., Gillio T.A., Arbyn M., Mejier C.J., Snijders P.J., Cuzick J., Giorgi Rossi P. / Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors // Epidemiol Prev., 2012 vol. 36. P.61-72.
- 42. IARC Screening Group/Fact-sheets/Cervix cancer/10 Key Findings and Recommendations for Effective Cervical Cancer Screening and Treatment Programs: [http://screening.iarc.fr.fact-sheets.php.ACCP recs_2007_factsheet_final (1).pdf. Assessed 23 May 2008].
- 43. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. 2013: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf.]
- 44. Basu P., Joshi S., Sankaranarayanan R. / Human Papillomavirus (HPV) Testing for Secondary Prevention of Cervical Cancer // Cur Obstet Gynecol Rep., 2015 vol. 4,no. 4.– P. 201–12.
- 45. Mittal S., Mandal R., Banerjee D., Das P., Ghosh I. et al. / HPV detection-based cervical cancer screening program in low-resource setting: lessons learnt from a community-based demonstration project in India // Cancer Cases & Control, 2016 vol. 27. P. 351-358
- 46. The final Report of the MIDDIR Project on HPV test on primary screening: [http://www.cpo.it/workspace/files/report-middiraprile2016-571a18a7556a9.pdf. Assessed 16 Apr 2016].
- 47. Нургазиев К.Ш., Жылкайдарова А.Ж., Кайрбаев М.Р., Болатбекова Р.О. / Оценка показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Республике Казахстан за 2004 2014 годы / «Онкология и радиология Казахстана» (ISSN 1684- 93X), 2016, т. 39, №1, С. 3-9.



- 48. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Aldea M., Serrano B., Valencia S., Brotons M., Mena M., Cosano R., Munoz J., Bosch F.X., de Sanjose S., Castellsague X. (ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre)) / Human Papillomavirus and Related Diseases in Kazakhstan. Summary Report. 2015-12-23.
- 49. Ранняя диагностика рака шейки матки на уровне первичной медико-санитарной помощи. Цитологический скрининг. Методические рекомендации. Под редакцией д.м.н. Нургазиева К.Ш. Алматы, 2012.
- 50. Дуненова Г.А., Кайдарова Д.Р., Ошибаева А.Е., Югай Т.А. Выявление рака шейки матки в г. Алматы. // Вестник КазНМУ, №2(4)-2014, стр.126-129.
- 51. USA CDC Press Release 19 June 2013: New study shows HPV vaccine helping lower HPV infection rates in teen girls.
- 52. Debbie Saslow, Kimberly S. Andrews, Deana Manassaram-Baptiste, Lacey Loomer, Kristina E. Lam et al. on behalf of the American Cancer Society Guideline Development Group / Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement // CA Cancer J Clin 2016; 66:375–385. DOI: 10.3322/caac.21355.
- 53. Итоговый отчет по результатам кластерного обследования по многим показателям (MICS), проведенного в Казахстане в 2015 г. / Астана, Казахстан. Комитет по статистике МНЭ РК, ЮНИСЕФН и ЮНФПА, 2016 г.

ТҰЖЫРЫМ

Е.Ж. Бекмұхамбетов¹, С.К. Балмағамбетова¹, А.Ж. Жылқайдарова², Ж.Б. Елеубаева², А.К. Қойшыбаев¹, О.Н. Уразаев¹, Б.К. Кәрімсақова¹, С.Н. Рыжкова¹, О.В. Заваленная¹, С.К. Саханова¹, Ж.Ж. Уразаева¹, С.Е. Коктова³, К.К. Сарқұлова⁴, Л.М. Якупова⁵

¹Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., М. Оспанов атын. Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті

²Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

³Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ.,Ақтөбе облыстық перинатальдық орталықтың кеңес беру-диагностикалық бөлімшесі

⁴Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Ақтөбе облыстық патология-анатомиялық бюросының цитологиялық лабораториясы

⁵Қазақстан Республикасы, Орал қ., Батыс Қазақстан облыстық онкологиялық диспансердің цитологиялық лабораториясы

Жатыр мойын қатерлі ісік скринингтың саласындағы қазіргі заманғы үрдістері

Жалпы әлемдік ауқымдағы жатыр мойын қатерлі ісігін диагностикалау және алдын алу мәселелердің қазіргі жағдайдың қысқаша талдауымен, Қазақстан аясында 2008 жылы басталған жатыр мойын қатерлі ісігін анықтау үшін арналған жаппы ұлттық скринингтік бағдарламаның имплементациялау жағдайы осы шолу түрдегі мақалада қысқаша сипатталды. Жатыр мойны қатерлі ісігінің даму этиологиялық факторы Адам папиллома вирусы сипаттамасына көңіл бөлінді. Әр түрлі елдерде диагностикалық құралдар әзірлеудің соңғы үрдістер көрсетілуімен, шекаралас мемлекеттердегі және жалпы Азия елдерде скринингтік технологиялардың әр түрлі әдістемелердің іске асыру жолдары келтірілді.

Түйінді сөздер: жатыр мойын қатерлі ісік, Адам папиллома вирусы, скрининг, қазіргі заманғы технологиялар, Қазақстан.

SUMMARY

Ye.Zh. Bekmukhambetov¹, S.K. Balmagambetova¹, A.Zh. Zhylkaidarova², Zh.B. Yeleubayeva², A.K. Koyshybayev¹, O.N. Urazayev¹, B.K. Karimsakova¹, S.N. Ryzhkova¹, O.V. Zavalennaya¹, S.K. Sakhanova¹, Zh.Zh. Urazayeva¹, S.Ye. Koktova³, K.K. Sarkulova⁴, L.M. Yakupova⁵

¹West Kazakhstan State Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

²Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (KazRIOR), Almaty, the Republic of Kazakhstan

³Consultative Diagnostic Department of the Aktobe Regional Perinatal Center, the Republic of Kazakhstan

⁴Cytological Laboratory of the Aktobe Regional Pathomorphological Bureau, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

⁵Cytological Laboratoryof the West Kazakhstan Regional Oncological Dispensary, Uralsk, the Republic of Kazakhstan

Current trends in the field of cervical cancer screening

The article provides a brief analysis of the current situation in diagnostics and prevention of cervical cancer worldwide, and the detection of cervical cancer in Kazakhstan during the implementation of the national screening program launched in 2008. The authors highlight the main features of Human papillomavirus as the causative factor of cervical cancer. The latest trends in the development of diagnostic tools in different countries are indicated along with various schemes of screening implemented in the neighboring and other Asian countries.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, screening, modern technologies, Kazakhstan.

Статья подготовлена в рамках научного проекта 2230/ГФ4 (Договор с КН МОН РК №209 от 03.03.2017) «Эпидемиологический анализ вируса папилломы человека в контексте вирус-ассоциированной патологии шейки матки в регионе Западного Казахстана — социальные, клинические и генетические аспекты».