



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

6 (68) 2024

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

6 (68)

2024

Июнь

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616-006.52-02-07-08

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

²Маннобжонов П.Б. mannabjanovp@icloud.com

¹Хикматуллаева А.С. <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

¹Абдукадилова М.А. <https://orcid.org/0009-0005-0601-6585>

¹Ахмедова Ш.Х. <https://0009-0006-9436-1633> ORCID

³Абдусаттарова В.К. Abusat.v.@mail.ru

¹Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Узбекистан, г.Ташкент, ул. Янгишахар, 7А, Тел: 998(71) 234-18-62,

E-mail: rivuzb@gmail.com

²Ташкентская Медицинская академия, Узбекистан, г.Ташкент, Фароби 2,

Тел: 998(78) 1507825, info@tma.uz

³Управления санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья по Республике Каракалпакстан

✓ Резюме

Вирус папилломы человека является одним из наиболее распространенных вирусов во всем мире, который может поражать кожу и слизистые оболочки. Ее особая значимость состоит в высокой контагиозности и в онкогенном потенциале. Цель работы. Анализ литературных данных по изучению методов диагностики вируса папилломы человека. В статье рассмотрены различные методы диагностики вируса папилломы человека (ВПЧ) и рака шейки матки, в том числе комплексной жидкостной цитологии.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, диагностика.

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR HUMAN PAPILLOMA VIRUS

²Mannobjonov P.B. mannabjanovp@icloud.com

¹Khikmatullaeva A.S. <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

¹Abdukadirova M.A. <https://orcid.org/0009-0005-0601-6585>

¹Akhmedova Sh.Kh. //0009-0006-9436-1633 ORCID

³Abdusattarova V.K. Abusat.v.@mail.ru

¹The Research Institute of Virology of the Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, Uzbekistan, Tashkent, Yangishahar str., 7A, 998 (71) 234-18-62, rivuzb@gmail.com

²The Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan, Farobiy 2, 998-78-1507825, info@tma.uz

³Department of Sanitary-Epidemiological Welfare and Public Health for the Republic of Karakalpakstan

✓ Resume

Human papillomavirus is one of the most common viruses worldwide that can infect the skin and mucous membranes. Its special significance lies in its high contagiousness and oncogenic potential. Goal of the work. Analysis of literature data on the study of methods for diagnosing human papillomavirus. The article discusses methods for diagnosing human papillomavirus (HPV) and cervical cancer, including the complex method of liquid cytology, methods of treating HPV.

Key words: human papillomavirus, diagnosis.

ODAM PAPILOMA VIRUSI DIAGNOSTIK KTERITERLARI

²Mannobjonov P.B. mannabjanovp@icloud.com

¹Xikmatullaeva A.S. <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>

¹Abdukadirova M.A. <https://orcid.org/0009-0005-0601-6585>

¹Axmedova Sh.X. //0009-0006-9436-1633 ORCID

³Abdusattarova V.K. Abusat.v.@mail.ru

¹Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitarni kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Virusologiya ilmiy-tadqiqot instituti, Uzbekiston, Toshkent, Yangishahar, 7A, 998 (71) 234-18-62, rivuzb@gmail.com

²Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, Uzbekiston, Farobiy 2, 998-78-1507825, info@tma.uz

³Qoraqalpogʻiston Respublikasi sanitariya-epidemiologiya va aholi salomatligini muhofaza qilish boshqarmasi

✓ *Rezyume*

Inson papillomavirusi butun dunyo bo'ylab teri va shilliq pardalarni yuqtirishi mumkin bo'lgan eng keng tarqalgan viruslardan biridir. Uning alohida ahamiyati uning yuqori yuqumli va onkogen salohiyatidadir. Ishning maqsadi. Inson papillomavirusini tashxislash usullarini o'rganish bo'yicha adabiyot ma'lumotlarini tahlil qilish. Maqolada inson papillomavirusi (HPV) va bachadon bo'yni saratoni diagnostikasi uchun turli usullar, shu jumladan murakkab suyuqlik asosidagi sitologiya ko'rib chiqiladi.

Kalit so'zlar: inson papillomavirusi, tashxis.

Актуальность

По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется около 500 тыс. новых случаев рака шейки матки, при этом более 660 млн. людей на планете являются носителями ВПЧ. Однако, примерно 85% глобального бремени ВПЧ приходится на менее развитые страны, почти 12% всех случаев рака встречается у женщин [6]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является ДНК-вирусом из семейства Papillomaviridae [1], поражает эпителий кожных покровов и слизистых оболочек [2]. Многие инфекции ВПЧ не вызывают никаких симптомов, и в 90% случаев они проходят спонтанно в течение двух лет [3]. В некоторых случаях ВПЧ-инфекция сохраняется и приводит либо к бородавкам, либо к предраковым поражениям [4]. Эти поражения, в зависимости от пораженного участка, увеличивают риск рака шейки матки, вульвы, влагалища, полового члена, ануса, рта, миндалин или горла [3, 4, 5]. Особую опасность представляет вирус папилломы человека для беременных женщин. В момент родов новорожденный может легко заразиться от больной матери, а при попадании вируса в дыхательные пути ребенка диагностируется опасное для жизни состояние - папилломатоз гортани.

ВПЧ можно обнаружить с помощью полимеразной цепной реакции - анализа ДНК [6, 7]. Тестирование на типы ВПЧ низкого риска, которые не вызывают рак шейки матки, не имеет клинической пользы [8] поэтому доступные в настоящее время тесты ДНК выявляют только типы ВПЧ высокого онкогенного риска. Тест Hybrid Capture II High-Risk HPV представляет собой анализ на основе гибридизации раствора, основанный на усилении сигнала, который тестирует 13 типов ВПЧ высокого риска. Он имеет чувствительность примерно 90 процентов [8] и может сочетаться с цитологией у женщин 30 лет и старше. Если оба теста отрицательны, их можно повторить через три года [9]. Два дополнительных теста ДНК ВПЧ были недавно одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA): Cervista HPV HR (14 типов высокого риска) и Cervista HPV 16/18, тест на генотипирование ВПЧ [10]. В генезе опухолевого процесса, ассоциированного с ВПЧ, большую роль играют онкобелки - E6 и E7, которые разрушают сигнал, предупреждающий генетические повреждения, инактивируют клеточный надзор, тем самым блокируя элиминацию клеток с начальными генетическими повреждениями, связанными с развитием неоплазии. Активность онкобелка E7 приводит к накоплению в делящихся клетках белка-маркера p16INK4a. При нормальной пролиферации и созревании эпителия p16INK4a экспрессируется на очень низком уровне и не выявляется иммунохимическими методами. Вторым маркером, отражающим высокую пролиферативную активность клеток, является антиген Ki-67, который экспрессируется в ядрах клеток, находящихся в различных фазах митотического цикла. Выявление данных белков-маркеров в образцах жидкостной цитологии и/или в тканевых образцах шейки матки, а также выявление патологических очагов интра-эпителиальной неоплазии и/или в тканевых образцах патологически измененной ткани позволяет избежать избыточной инвазивной диагностики и излишне агрессивного лечения пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями гениталий.

Иммуноморфологические методы исследования -современные методы, позволяющие определить тяжесть патологического процесса путем диагностики экспрессии определенных маркеров: мРНК-генов, регулирующих пролиферацию и клеточный цикл (ki67 (MKI 67), p16 (CDKN2A) и др.). В последнее десятилетие все чаще используют постгеномные методы анализа, в том ч. протеомные, при помощи которых подробно изучают белковый состав различных жидкостей, таких как кровь, ликвор, моча, а также цервикагинальная жидкость (ЦВЖ) [11]. Результаты ряда исследований показали, что ЦВЖ - это источник белковых биомаркеров заболеваний женского полового тракта.

Жидкостная цитология с определением экспрессии белка p16ink4a. Это комплексное исследование биоптатов шейки матки, позволяет одновременно проводить цитологическое исследование методом жидкостной цитологии и иммуноцитохимическое исследование онкомаркера p16ink4a для определения биологического потенциала диспластических изменений в эпителии шейки матки. P16ink4a - это белок, который представляет собой ингибитор циклин-зависимых киназ и играет важную роль в регуляции клеточного цикла. Он участвует в опосредованном через белок ретинобластомы (pRB) контроле перехода клетки из фазы G1 в фазу S, подавляет опухолевый рост; повышенная экспрессия p16ink4a может запускать остановку цикла клеточного деления. Многие виды опухолей характеризуются инактивацией гена p16ink4a, что приводит к нарушению регуляции клеточного цикла и неконтрольной пролиферации клеток. Но в опухолях, связанных с трансформирующим действием ВПЧ, отмечается увеличение экспрессии данного белка. Это может являться биомаркером инициации канцерогенеза в эпителии шейки матки [11].

Оценка интерферонового статуса также может служить не только дополнительным прогностическим критерием прогрессирования патологии шейки матки, но и основанием для назначения вспомогательной иммуноориентированной терапии, в частности с использованием генно-инженерных интерферонов и индукторов интерферонов [12].

Digene Hybrid Capture. ВПЧ Digene-Тест определяет клинически значимую концентрацию вируса, которая характеризует угрожающий уровень инфекции, приводящий к развитию неоплазии шейки матки, в тоже время, например, ПЦР исследование определяет только наличие вируса вне зависимости от его клинического проявления.

Cobas HPV Test. Данный тест обеспечивает качественную детекцию 14 высокоонкогенных типов ВПЧ, а также генотипирование ВПЧ 16 и 18 типов в этом же анализе [13].

Метилирование генов человека тесно связано с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и рака. Около 20 генов были зарегистрированы в различных исследованиях, и приблизительно 10 генов имеют повышенный уровень метилирования при раке шейки матки CIN (CIN2 и CIN3), наиболее чаще CADM1, EPB41L3, FAM19A4, MAL, микроРНК-124, Pax1 и Sox1. Количественные тесты метилирования могут быть полезны при прогнозировании CIN2 и CIN3, которые могут прогрессировать в рак [14]. А также метилирование гена Death-Associated Protein Kinase 1 (DAPK1) может использоваться как маркер цервикального рака [15]. Показано, что анализ на наличие ВПЧ превосходит по чувствительности и прогностической ценности положительного результата и является важным инструментом скрининга по предотвращению РШМ.

Организация скрининга РШМ: а) тест на ВПЧ; б) ВПЧ + цитологическое исследование; в) биомаркеры.

В странах, где внедрен организованный скрининг (цитология, ВПЧ или их комбинация), частота заболеваемости и смертности от РШМ значительно ниже.

Расширенная кольпоскопия. Специфических признаков папилломовирусной инфекции нет. Но наиболее подозрительными кольпоскопическими признаками субклинических форм ВПЧ являются: ацетобелый эпителий, мозаика, пунктация, аномальная зона трансформации.

Цитологическое исследование шеечных мазков по Папаниколау (Pap-тест). Критерием обнаружения ВПЧ является наличие в цитологических мазках койлоцитов и дискератоцитов. Специфические морфологические признаки: крупное ядро, характерное светлое гало вокруг него и выраженная базофилия.

Гистологическое исследование. Обнаруживается умеренное утолщение рогового слоя с папилломатозом, паракера-тозом и акантозом; могут присутствовать фигуры митозов. Диагностически важным считается наличие в глубоких участках мальпигиева слоя койлоцитов.

Заключение

Вирус папилломы человека считают самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем [16]. По данным цервикальных скринингов показатели пораженности ВПЧ от 16 до

41,9%; 11,7% женщин в мире с нормальными цитологическими показателями шейки матки поражены ВПЧ [16]. От инфицирования папилломавирусной инфекции организм человека может освобождаться спонтанно, однако у ряда пациенток ВПЧ остаются персистирующими с риском прогрессирования заболевания до развития РШМ.

Проведенный научный анализ позволяет сделать следующие выводы:

1. Вирус папилломы человека может поражать кожу и слизистые оболочки. Особая значимость состоит в высокой контагиозности и в онкогенном потенциале вируса.

2. Показано, что жидкостная цитология является важным методом для диагностирования неоплазий слизистой оболочки матки, благодаря которому можно диагностировать объёмный процесс на самых ранних стадиях развития, что может являться инструментом скрининга по предотвращению РШМ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Milner D.A. Diagnostic Pathology: Infectious Diseases. //Elsevier Health Sciences., 2015., P.40. ISBN 9780323400374. Archived from the original on 11 September 2017.
2. de Villiers E.-M., Fauquet C., Broker T. R., Bernard H.-U., zur Hausen H. Phylogenetic tree containing sequences of 118 papillomavirus types. // Virology. 2004; 324: 17-24.
3. "Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer - WHO". World Health Organization. 22 February 2022. Archived from the original on 22 April 2023.
4. Ljubojevic S, Skerlev M. HPV-associated diseases. // Clinics in Dermatology. 2014, 32 (2): 227–34. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.08.007. PMID 24559558.
5. Anjum, Fatima; Zohaib, Jamal. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. // Definitions, 4 December 2020. doi:10.32388/G6TG1L. PMID 33085415. S2CID 229252540.
6. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2009 algorithm: use of HPV genotyping to manage HPV HR positive/cytology negative women 30 years and older. <http://asccp.org/consensus.shtml>. Accessed September 3, 2010.
7. Solomon D, Papillo J, Davis Davey D Cytopathology Education and Technology Consortium. Statement on HPV DNA test utilization. J Low Genit Tract Dis. 2009;13(3):135-136.
8. Stoler MH, Castle PE, Solomon D, Schiffman M American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. Am J Clin Pathol. 2007;127(3):335-337.
9. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):346-355.
10. Cox J.T., Moriarty A.T., Castle P.E. Commentary on: statement on HPV DNA test utilization. J Low Genit Tract Dis. 2009;13(3):131-134.
11. Ikenberg H., Bergeron C., Schmidt D., Griesser H Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. J Natl Cancer Inst., 2013, Oct., 16; 105(20): 1550-7. doi: 10.1093/jnci/djt235. Epub 2013, Oct. 4.
12. DiMaio D., Petti L.M. The E5 proteins. Virology. 2013;445(1-2):99-114. doi: 10.1016/j.virol.2013.05.006.
13. Phillips S., Garland S.M., Tan J.H., Quinn M.A., Tabrizi S.N. Comparison of the Roche Cobas®) 4800 HPV assay to Roche Amplicor for detection of high-risk human papillo-mavirus// European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. - 2016. - August. -Vol. 35, Issue 8, P. 1305-1307.
14. Lorincz A.T. Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention// Acta Cyto-logica. -2016. -Vol.60. -P. 501-512.
15. Agodi A., Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., Vin-ciguerra M. DAPK1 Promoter Methylation and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and a Meta-Analysis// PLOS. -2015. -August.
16. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ, октябрь 2014 г. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2014; 89 (43): 465-92./Vakcinuprotivpapillomavirusnoj infekcii cheloveka: dokument po pozicii VOZ, oktyabr' 2014 g. Ezhenedel'nyj epidemiologicheskij byulleten'. 2014; 89 (43): 465-92.

Поступила 20.05.2024