



РАК ВУЛЬВЫ, ЭНДОМЕТРИЯ, ЯИЧНИКОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА

Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, И.О. Басова, Н.А. Бабаева, С.В. Ивашина

ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии федерального агентства
по высокотехнологичной медицинской помощи, Москва

CANCER OF THE VULVA, ENDOMETRIUM, OVARIES IN POSTMENOPAUSE: IMPLICATION OF AN INFECTIOUS AGENT

L.A. Ashrafyan, I.B. Antonova, I.O. Basova, N.A. Babayeva, S.V. Ivashina

Russian Radiology Research Center, Agency for High-Technology Health Care, Moscow

The vulvovaginal area is the most glowing example of a conflict in the relatively stable ecosystem when a menopause develops. The authors have examined the microflora of the vulva, vagina, cervix uteri (cervical canal) in 76 postmenopausal women, by using the polymerase chain reaction.

The findings, as well as a large body of data accumulated in oncological care suggest that the infectious agent is of considerable importance in the pathogenesis of malignant tumors, such as cancer of the vulva and epithelial carcinoma of the ovaries while in endometrial cancer, viral and bacterial infections fall short of this importance. The understanding of the mechanism of action of infectious agents in their relationship to the postmenopausal changes occurring in the hormonal status and genital tract microbiocenosis provides an insight into the increased morbidity rates of cancer at a number of sites in women of over 50 years of age.

Инфекционные болезни — одна из великих и трагических страниц человеческой цивилизации. До последнего времени инфекционные и паразитарные болезни являются ведущими причинами смертности. Ежегодно в мире умирают 50 млн человек, из них почти 17 млн — от инфекций и паразитов. Для сравнения: сердечно-сосудистые болезни уносят около 10 млн человек.

Наш мир наполнен микроорганизмами. В процессе длительной эволюции возникли различные формы симбиоза, т.е. биологического сосуществования различных организмов. Между микроорганизмами и высшими организмами сформировалась сложная внутренняя постоянная связь, необходимая, но в то же время изменчивая в ходе эволюции. И.В. Давыдовский (1962) рассматривал инфекционную болезнь как своеобразный процесс нарушения адаптации. Это совершенно справедливо: в эру антибиотиков мы наблюдаем интенсивный процесс селекции возбудителей. Ответом на массовое, зачастую неразумное использование препаратов становится приобретение возбудителями новых свойств, увеличивающих их патогенность и вирулентность. Классические примеры этого — пенициллиноустойчивые пневмококки и гонококки, полирезистентные штаммы возбудителей тропической малярии, туберкулеза, токсигенные стрептококки группы А, вызывающие синдром токсического шока. В последние годы широкое распространение получил термин «новые инфекции». Сегодня можно назвать три вероятных пути обозначения возбудителя как нового. Первый — выделение известных ранее микроорганизмов или вариантов известных, вызывающих «новую» болезнь из группы клинически сходных заболеваний, прежде трактовав-

шихся как одна нозологическая форма. Примеры — грипп, гепатиты, диареи. Второй — появление неизвестной болезни. Сравнительно недавно открыты геморрагические лихорадки Лаоса, Эбола, вирусы иммунодефицита человека, другие инфекции. Третий путь — выявление возбудителей болезней, ранее считавшихся неинфекционными. Это самая многочисленная группа среди так называемых новых инфекций. В нее входят, к примеру, первичная карцинома печени (вирус гепатита С), гастриты, язва и рак желудка или В-клеточная лимфома желудка (*Helicobacter pylori*), рак шейки матки — РШМ (вирус папилломы человека — ВПЧ), саркома Капоши (вирус герпеса 8-го типа). По материалам, опубликованным ВОЗ (1996), до 84% некоторых форм рака этиологически связаны с вирусами, паразитами или бактериями. Согласно оценкам экспертов ВОЗ, до 1,5 млн новых случаев рака можно избежать, используя методы профилактики инфекционных и паразитарных болезней. Особое место среди «новых инфекций» занимают сочетанные инфекции, когда в результате одновременного или последовательного воздействия разных инфекционных агентов клинические проявления болезни претерпевают значительные изменения.

Рассматривая постменопаузу как период резкой и весьма разнообразной качественной перестройки многих гомеостатических систем, можно предположить, что результатом этого могут стать нарушения во многих системах, в том числе в системе взаимодействия макро- — микроорганизм. Система уrogenитального синуса является весьма важной экосистемой, где даже минимальные сдвиги приводят к обострению разнообразного спектра инфекции.



Воспалительные заболевания женских половых органов занимают 1-е место (55—70%) в структуре гинекологической заболеваемости. Значительную долю в них занимают инфекции вульвы и влагалища. В постменопаузе эта проблема приобретает дополнительную остроту и в определенном смысле усложняется. Общеизвестно, что все воспалительные процессы гениталий делятся на неспецифические и вызванные инфекцией, передающейся половым путем. В последнее десятилетие под влиянием антибиотиков второго и третьего поколений (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды) в корне изменился спектр микроорганизмов, доминирующих в этиологии воспалительных процессов вульвы и влагалища. Все чаще стали встречаться микробные ассоциации, обуславливающие более тяжелое течение процесса или же протекающие в виде хронического, невыраженного клинически заболевания. С биологической точки зрения влагалище необходимо рассматривать в качестве очень важной экологической ниши, которая характеризуется рядом параметров: концентрация определенных биологически активных веществ (ферменты, микроэлементы, гормоны, белки, аминокислоты, простагландины), pH, окислительно-восстановительный потенциал, функциональная активность яичников, ассоциация микроорганизмов, состояние иммунной системы.

Следует сказать, что изменения, происходящие в вульвовагинальной области в постменопаузе, достаточно хорошо изучены и описаны [1—17]. В основе этих изменений, как было отмечено, лежит эстрогенная недостаточность. Именно эстрадиол способствует дифференциации вульвовагинального эпителия, формирует соответствующую экосистему этой зоны, оказывает благоприятное влияние на ангиогенез и способствует формированию хорошо развитой сосудистой системы. Под влиянием эстрадиола поверхностные слизистая вульвы и влагалища в значительном количестве накапливают гликоген. Лактобактерии и ацидогенные коринебактерии используют этот богатый запас гликогена, продуцируя органические кислоты, которые и поддерживают кислую реакцию среды (pH 3,8—4,2). Именно благодаря кислой реакции подавляется избыточный рост целого ряда патогенных микроорганизмов. Отсутствие эстрадиола приводит к исчезновению гликогенсодержащих поверхностных клеток, что способствует ощелачиванию среды и резкому изменению микробиоценоза. Формируется агрессивная микрофлора из условно-патогенных, анаэробных бактерий и вирусов. Наряду с изменениями поверхностного эпителия редуцируется богатая сосудистая система, многослойный дермальный эпителий вульвы, влага-

лица, шейки матки резко истончается и замещается соединительной тканью. Резко возрастает частота микротравм, трещин и мацераций кожи и слизистых. В связи с истончением эпидермиса создаются реальные условия, когда микротравмы и трещины могут достигать базального слоя. Условно-патогенная и патогенная инфекция в этих условиях способна вегетировать на уровне всех слоев эпидермиса, вызывая длительно текущий, хронический процесс со всеми признаками воспаления. Кроме того, развитие инволютивно-атрофических процессов в зоне больших и малых половых губ, а также снижение тонуса мышц промежности, обеспечивающих сужение вульварного кольца, нивелируют роль такого важного биологического барьера, как сомкнутое состояние половой щели. В итоге с некоторой относительностью можно говорить о формировании единой биологической среды, включающей в себя вульву, влагалище и шейку матки.

Вульвовагинальная зона является наиболее ярким примером конфликта в относительно стабильной экосистеме при формировании менопаузы. Естественно, что с той или иной интенсивностью подобные конфликты имеют место в любых эстрогензависимых зонах.

С позиции этих рассуждений нами изучена микрофлора (ПЦР-диагностика) вульвы, влагалища и шейки матки (цервикальный канал) у 76 женщин постменопаузального периода (табл. 1).

Следует отметить, что представленные данные статистически недостоверны, вместе с тем для нас важным было получить общее представление по этому вопросу и выяснить ту тенденцию в формировании микробиоценоза цервикального канала, влагалища и вульвы, которая складывается в постменопаузе. Обращает на себя внимание разнообразный спектр различных инфекционных агентов. При этом относительно чаще выявляются стафилококк, грибы кандиды, гарднерелла и вирус простого герпеса 2-го серотипа, а для цервикального канала и серотипы ВПЧ высокого риска. Кроме того, результаты исследования свидетельствуют о достаточной близости инфекционного спектра влагалища и цервикального канала, что вполне объяснимо анатомической близостью этих зон, а также единой плоскоэпителиальной выстилкой.

Определенный интерес представлял вопрос и о частоте сочетаний различных инфекций, косвенно характеризующих глубину биоцинотических и местных иммунных нарушений (табл. 2).

Как видно из табл. 2, во всех анатомических зонах отмечена достаточно высокая частота сочетаний различных инфекционных агентов. При этом опять же близки показатели для влагалища и цервикального канала.



Таблица 1. Частота (в %) выявления инфекционных агентов в цервикальном канале, влагалище и на поверхности вульвы у пациенток в постменопаузе

Инфекционный агент	Цервикальный канал	Влагалище	Вульва
Стафилококк	16,4	18,4	10,5
Кандида	20,8	22,4	7,9
Трихомонада	8,2	7,9	5,3
Гарднерелла	10,8	13,2	23,7
Гонококк	2,6	2,6	3,9
Микоплазма	3,9	3,9	2,6
Уреаплазма	5,8	6,6	2,6
Хламидия	6,6	6,6	6,5
Кишечная палочка	2,2	3,9	10,5
Цитомегаловирус	1,3	1,3	2,6
Вирус простого герпеса II	10,8	9,2	10,5
ВПЧ			
низкого риска	2,4	3,9	1,3
высокого риска	10,7	6,6	3,9

В рамках данной проблемы изучен микробиологический фон яичников у пациенток в постменопаузе. Из всего спектра инфекционных агентов установлена лишь герпетическая инфекция: вирус простого герпеса 2-го серотипа — 32% наблюдений, цитомегаловирус — 4%, вирус Эпштейна — Барр — 12%. Полученные результаты не позволяют в настоящее время однозначно высказаться о наиболее вероятных путях миграции герпетической инфекции в ткань яичников. Можно лишь предположить, что инфицирование происходит по принципу восходящей инфекции, о чем имеются единичные сведения [16, 18].

Таким образом, можно совершенно однозначно говорить о серьезных нарушениях в биоценозе генитального тракта.

Рак вульвы

Накопившиеся в онкогинекологии за последние два десятилетия факты свидетельствуют о доминирующей роли папилломавирусной ин-

фекции (ПВИ) в развитии плоскоклеточного рака. В последние годы многими исследователями доказана связь ПВИ и плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ) [2, 9—13, 15, 19—21]. Общеизвестно, что многослойный плоский эпителий вульвы, влагалища и шейки матки на этапе эмбриогенеза формируется из урогенитального синуса, что позволяет предположить ряд общих патогенетических моментов при развитии опухолей этих органов. Учитывая накопленные многочисленными исследованиями данные, свидетельствующие о взаимосвязи ВПЧ и РШМ, мы позволили себе не останавливаться на этом вопросе.

Нами был изучен максимально возможный спектр инфекционных агентов в образцах опухолей у 80 больных раком вульвы (РВ).

У больных РВ с наибольшей частотой отмечено присутствие стафилококков (78,8%), грибов кандиды (60,0%), кишечной палочки (47,5%), хламидии (41,3%), вируса простого герпеса 2-го серотипа (31,3%). ВПЧ различных серотипов диагностирован у больных РВ в 76,2% наблюдений (табл. 3). Эти данные свидетельствуют о выраженных изменениях микробиоценоза в зоне вульвы при злокачественном процессе.

Важным этапом наших исследований явилось изучение генотипов ВПЧ в генезе РВ. При этом амплификацию выделенной ДНК проводили с использованием праймеров, позволяющих идентифицировать следующие типы ВПЧ: 6, 11, 42, 53, 54, 66, относящиеся к низкой степени риска, и 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 58, 59, 68, 73, 83, относящиеся к высокой степени риска (табл. 4).

Итак, с наибольшей частотой при РВ выявляются генотипы 6 и 11, причем, как правило, одновременно. Вероятно, подобная дупликация

Таблица 2. Частота (в %) инфекционных ассоциаций в цервикальном канале, влагалище и на поверхности вульвы у пациенток в постменопаузе

Анатомическая зона	Инфекционных ассоциаций не обнаружено	Число инфекционных ассоциаций		
		2	3	более 3
Цервикальный канал	32,4	8,2	26,6	32,8
Влагалище	36,8	7,9	14,5	40,8
Вульва	15,9	43,4	28,9	11,8

серотипов связана с крайне близкой идентичностью и схожей последовательностью нуклеотидов в геноме папилломы вируса человека у серотипов 6 и 11. Эти данные, используя метод молекулярной гибридизации (dot blot technique), были получены и в исследованиях G. Sutton и соавт. [22]. Ассоциация серотипов не ограничилась только серотипами 6 и 11. На материале наших исследований проявилась ассоциация серотипов 18 и 55 (1 наблюдение), 59 (1), 83 (1), серотипов 55 и 59 (1), 59 и 83 (1). Наряду с этим не отмечено ни одного наблюдения ассоциации какого-либо серотипа с 16-м серотипом. Как правило, серотип 16 выявлялся изолированно. Доля пациенток, у которых выявлены серотипы 16 и 18, трактующиеся (на модели РШМ) как серотипы высокого онкологического риска, по нашим данным, составила 43,8%.

Рак эндометрия

Проблема рака эндометрия (РЭ) является одной из наиболее актуальных в современной онкологии вследствие неуклонного роста заболеваемости, составившего 32,6% за последние 10 лет [7].

Данные о причастности инфекционных агентов к развитию неоплазий эндометрия весьма скудны и противоречивы. По данным ряда зарубежных авторов, частота ПВИ при РЭ составляет от 5 до 15% [14, 19, 20, 23–28]. Кроме того, многие работы, выполненные в 1980–1990-х годах и доказывающие присутствие ВПЧ в образцах РЭ, неоспоримы методологически, что стало вполне очевидным, учитывая возможности современной исследовательской базы.

Реализация этой части исследования включала изучение образцов ткани эндометрия 60 больных РЭ и 30 пациенток контрольной группы с атрофией эндометрия. Все пациентки находились в постменопаузе (табл. 5).

Результаты исследования свидетельствуют, что при ДНК-диагностике ВПЧ из 60 образцов ткани РЭ выявлен лишь в 7

Таблица 3. Частота выявления инфекционных агентов наружных половых органов у пациенток с РВ (n=80)

Инфекционный агент	Частота выявления	
	абс.	%
Стафилококк	63	78,8
Кандида	48	60,0
Трихомонада	3	3,8
Гарднерелла	18	22,5
Гонококк	4	5,0
Микоплазма	—	—
Уреаплазма	2	2,5
Хламидия	33	41,3
Кишечная палочка	38	47,5
Цитомегаловирус	—	—
Вирус простого герпеса II	25	31,2
ВПЧ	61	76,2

(11,6%; см. табл. 5). Близкие к этому результаты получены и в контрольной группе: 13,3% вирусоположительных пациенток.

В основной группе определялись типы 16 и 18 ВПЧ с частотой 7,3 и 3,6% соответственно, т.е. генотипы высокого онкологического риска, а также генотипы 51 и 54 с частотой 1,8 и 1,8% соответственно, относящиеся к генотипам среднего и низкого онкологического риска (см. рисунок). В контрольной же группе в 13,3% наблюдений определялся только генотип 16.

То обстоятельство, что частота выявления ПВИ при РЭ статистически достоверно одинакова в сравнении с таковой при атрофическом процес-

Таблица 4. Частота выявления ДНК ВПЧ методом ПЦР-диагностики при инвазивном РВ (n=80)

Генотип ВПЧ	Частота	
	абс.	%
6	24*	30,0
11	24*	30,0
16	21	26,3
18	14 (3*)	17,5
55	2*	2,5
59	3*	3,8
83	4 (2*)	5,0
ДНК ВПЧ не обнаружена	19	23,8

Примечание. * число генотипов, сочетающихся с другими серотипами. $p < 0,05$.

Таблица 5. Частота определения ВПЧ в образцах опухолевой и нормальной ткани эндометрия с использованием метода ПЦР

Группа	ВПЧ-положительные образцы абс.	ВПЧ-положительные образцы %	ВПЧ-отрицательные образцы абс.	ВПЧ-отрицательные образцы %
Больные РЭ (n=60)	7	11,6	53	88,3
Контрольная (n=30)	4	13,3	26	86,7

Примечание. $p < 0,01$.

се, позволяет предположить отсутствие роли ПВИ в возникновении и развитии РЭ.

В рамках наших исследований изучен микробиологический спектр инфекций в ткани эндометрия у пациенток с атрофией и РЭ методом ПЦР.

Из всех исследованных образцов только в одном, полученном от пациентки с РЭ, был обнаружен инфекционный агент — вирус простого герпеса II. Таким образом, с определенной долей уверенности можно утверждать об отсутствии вышеперечисленного спектра инфекций в качестве индуцирующего (или сопутствующего) фактора у пациенток в постменопаузе при РЭ.

Полученные в наших исследованиях результаты, совпадающие с литературными данными, свидетельствуют об отсутствии значения инфекционного фактора как компонента патогенетической цепочки РЭ.

Рак яичников

Следующая локализация, не относящаяся к традиционной модели плоскоклеточного рака, — рак яичников (РЯ). Проблема РЯ наиболее

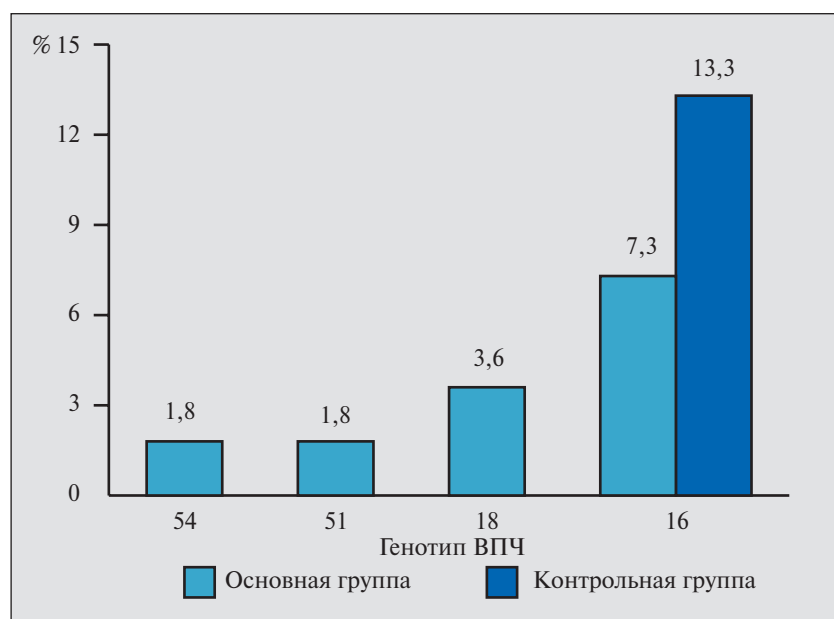
актуальна из-за неуклонного роста заболеваемости данной нозологией (10,4% от всех злокачественных новообразований на 2006 г.) и высокой летальности — 28,1% в первый год после установления диагноза [7]. В литературе имеются сведения о наличии ВПЧ в образцах неопластической трансформации эпителия яичников, и частота его обнаружения варьирует от 32 до 52% [1, 12, 14, 18, 19, 21, 24, 29, 30].

Предметом изучения в настоящем разделе явились образцы ткани яичников 67 больных эпителиальными формами РЯ и 25 пациентов контрольной группы без признаков злокачественной патологии яичников (табл. 6).

В контрольной группе ВПЧ-положительными были лишь 2 образца ($p < 0,001$; см. табл. 6). Из 67 наблюдений РЯ анализ на ВПЧ был положительным в 76,1% ($p < 0,001$), причем частота определения ВПЧ в образцах серозного ($n=52$) и муцинозного ($n=15$) РЯ была практически одинаковой — 75,0 и 80,0% соответственно ($p > 0,05$). То обстоятельство, что ПВИ при различных вариантах РЯ выявляется статистически достоверно чаще, чем в нормальных тканях, позволяет предположить ее причастность к возникновению и развитию РЯ.

В исследовании нами была проведена идентификация ДНК максимально широкого спектра типов ВПЧ как высокого, так и низкого онкологического риска.

Установлено, что с наибольшей частотой эпителиальные формы РЯ ассоциируются с ВПЧ-18 (29,9%), ВПЧ-52 (29,9%), ВПЧ-55 (26,9%), ВПЧ-83 (17,9%), ВПЧ-39 (16,4%). ВПЧ генотипов 73, 31, 51, 45, 33, 66, 68 и 16 определялся в 11,9, 10,4, 9,0, 6,0, 4,5, 3,0, 3,0 и 3,0% наблюдений соответственно. Наряду с этим ни в одном образце РЯ не отмечено присутствия ВПЧ-35, ВПЧ-58 и ВПЧ-59 и ВПЧ низкого онкологического риска.



Частота определения генотипов ВПЧ в образцах основной и контрольной групп

Таблица 6. Частота определения ВПЧ в образцах опухолевой и нормальной тканей яичников с использованием метода ПЦР

Группа	ВПЧ-положительные образцы абс.	%	ВПЧ-отрицательные образцы абс.	%
Эпителиальный РЯ (n=67)	51*	76,1	16	23,9
в том числе:				
серозный (n=52)	39**	75,0	13	25,0
муцинозный (n=15)	12**	80,0	3	20,0
Контрольная (n=25)	2*	8,0	23	92,0

Примечание. * $p < 0,001$; ** $p > 0,05$.

В большинстве (53,0%) наблюдений определялось сочетание двух и более генотипов ВПЧ высокого онкологического риска. Изолированная форма ПВИ отмечена в 24 (47,0%) образцах, из которых в 9 (37,5%) был выявлен ВПЧ-18, в 6 (25,0%) — ВПЧ-52, по 3 (12,5%) — ВПЧ-39 и -55 и по 1 наблюдению — ВПЧ-31, -51 и -31. Не отмечено изолированных вариантов при детекции генотипов 16, 33, 45, 68, 73 и 83.

Следует особо остановиться на случаях определения генотипов 16 и 18 в овариальных пробах. Так, доля больных РЯ, положительных по этому признаку, в нашем исследовании составила лишь 32,9%.

В рамках данной проблемы изучены бактериальные агенты при РЯ и в контрольной группе. При ПЦР-диагностике в образцах опухолевой и нормальной ткани яичников микоплазменная инфекция не выявлена. Частота хламидийной и уреаплазменной инфекции в группе больных РЯ составила 4,5 и 3,0% соответственно. В группе контроля не получено положительных результатов при исследовании данных бактериальных агентов. Из всего спектра инфекционных агентов в основной группе выявлен вирус Эпштейна — Барр в 38,8% наблюдений, тогда как в контрольной группе — в 12% ($p < 0,01$). Частота

цитомегаловирусной инфекции в основной и контрольной группах была примерно одинаковой и составляла 3,0 и 4,0% соответственно. Вирус Эпштейна — Барр диагностирован в ассоциации с ПВИ высокого онкологического риска в 28,4% наблюдений.

Таким образом, представленные данные, а также многочисленные факты, накопленные в онкологии, свидетельствуют о существенной роли инфекционного фактора в патогенезе таких злокачественных опухолей как РВ и эпителиальный РЯ, в то время как при РЭ значение вирусной и бактериальной инфекции не столь значимо. Понимание механизма действия инфекционных агентов во взаимосвязи с изменениями гормонального статуса и микробиоценоза генитального тракта в постменопаузе дает возможность прояснить феномен роста онкологической заболеваемости ряда локализаций у женщин старше 50 лет. Начало и развитие злокачественной опухоли — это многофакторный и многоэтапный процесс, формирующийся в течение длительного времени. Построение эффективных программ профилактики и современной диагностики невозможно без представления о пусковых механизмах этого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонеева И.И. Экспрессия антигенов вирусов папилломы человека, простого герпеса и фенотип рецепторов эстрогенов и прогестерона в малигнизированных эпителиальных опухолях яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. С.-Пб.; 2003.
2. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. Под ред. В.И. Кулакова. М., ГЭОТАР-МЕД; 2002.
3. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Снигирева Г.П., Мухтарулина С.В. Роль папилломавирусной инфекции при раке яичников. Рос онкол журн 2005;(4):50—2.
4. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Степанова Е.В. и др. Рак вульвы — этиопатогенетические факторы. Рос онкол журн 2004;(5):22—5.
5. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М., Изд-во Димитрейд График Групп; 2007.
6. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. С.-Пб.; 2000. с. 133—8.
7. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ за 2006 г.
8. Зильбер Л.А. Эволюция вирусно-генетической теории возникновения опухолей. М., Наука; 1975.
9. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. Гинекология 2004;6(4).
10. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. С.-Пб., М.; 2003.
11. Киселев Ф.Л. Вирус-ассоциированные опухоли человека: Рак шейки матки и вирус папилломы. Биохимия 2000;(1):79—91.
12. Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Казаченко. М., Медицина; 2005.
13. Мазуренко Н.Н. Роли вирусов папилломы

в канцерогенезе шейки матки. Современная онкология 2003;(1):7—10.

14. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Косников А.Г. и др. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов

репродуктивной системы женщин. Вопросы онкологии 2003;49(4):496—501.

15. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М., Аэрограф-медиа; 2001.

16. Мухтаруллина С.В. Вирусная и бактериальная инфекция при злокачественных эпителиальных опухолях яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.

17. Сафронникова Н.Р., Зарайский М.И., Чухловин А.Б. Факторы онкологического риска при папилломавирусной инфекции. Вопросы онкологии 2003;49(4):450—4.

18. Antilla M., Syrjänen S., Ji H. et al. Failure to demonstrate human papillomavirus DNA in epithelial ovarian cancer by general primer PCR. Gynecol Oncol 1999;72:337—41.

19. Hisada M., van den Berg B.J., Strickler H.D. et al. Prospective study of antibody to human papilloma virus type 16 and risk of cervical, endometrial, and ovarian cancers (United States). Cancer

Causes Control 2001;12(4):335—41.

20. Semczuk A., Stenzel A., Baranowski W. et al. Detection of human papillomavirus types 16 and 18 in human neoplastic endometrium: lack of correlation with established prognostic factors. Oncol Rep 2000;7(4):905—10.

21. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2002;2:342—50.

22. Sutton G.P., Stenman F.B., Ehrlich C.E., Roman A. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid in lesions of female genital tract: evidence for type 6/11 in squamous carcinoma of vulva. Obstet Gynecol 1987;70:564—8.

23. Kondi-Pafiti A., Kairi-Vassilatos E., Frangou-Plemenou M. et al. Immunohistochemical investigation of p-53, C-NEU and EGFR expression in HPV-related epidermoid endometrial carcinoma. J Gynaecol Oncol 2002;23(1):70—1.

24. Lai C.H., Hsueh S., Lin C.Y. et al. Human papillomavirus in benign and malignant ovarian and endometrial tissues. Int Gynecol Pathol 1992;11:210—5.

25. O'Leary J.J., Landers R.J., Crowley M. et al. Human papillomavirus

and mixed epithelial tumors of the endometrium. Hum Pathol 1998;29(4):383—9.

26. Wong W.S., Wong Y.F., Tam O.S., Tam J.S. Detection of human papilloma virus (HPV) infection in paraffin-embedded tissues of endometrial carcinoma. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1993;33(2):180—2.

27. Yang H.J., Liu V.W., Tsang P.C. et al. Comparison of human papillomavirus DNA levels in gynecological cancers: implication for cancer development. Tumour Biol 2003;24(6):310—6.

28. Zbroch T., Knapp P. Human papilloma virus (HPV) infection in the pathology of the endometrium. Role of immunological activation in antiviral and antineoplastic defense. Med Wieku Rozwoj 2002;6(1):43—55.

29. Park T.W., Zivanovic O., Theuerkauf I. et al. The diagnostic utility of human papillomavirus-testing in combination with immunohistochemistry in advanced gynaecologic pelvic tumours: a new diagnostic approach. J Oncol 2004;24(4):829—36.

30. Wu Q.-J., Guo M., Lu Z.-M. et al. Detection of papillomavirus-16 in ovarian malignancy. Brit J Cancer 2003;89:672—5.

ДИАГНОСТИКА, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ САРКОМОЙ МАТКИ

Ж.А. Завольская, В.В. Кузнецов, Н.И. Лазарева,
Т.И. Захарова, А.Г. Блюменберг, И.Р. Гагуа

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Эндометриальная стромальная саркома (ЭСС) матки — злокачественная опухоль, состоящая исключительно (или почти исключительно) из неопластических клеток, напоминающих строму эндометрия в фазе пролиферации. ЭСС относится к группе так называемых чистых, или гомологических, сарком. Согласно морфологической классификации 2003 г., выделяют стромальный узелок, ЭСС низкой степени злокачественности (С3) и недифференцированную саркому матки (НСМ) [1].

В России и во многих экономически развитых странах сведения о заболеваемости ЭСС матки основаны преимущественно на данных крупных онкологических центров. В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН ежегодно регистрируется в среднем 5 первичных больных ЭСС матки. В США частота ЭСС равна 1,9 на 1 млн женского населения [2].

Частота ЭСС, приводимая разными исследователями, неодинакова. Это объясняется различными критериями, применяемыми для дифференциальной диагностики эндометриальных стромальных и гладкомышечных опухолей. ЭСС составляет 0,2% злокачественных новообразований матки и 10—45% сарком матки [3—6]. По данным Н.И. Лазаревой [4], частота ЭСС составляет 21,7% сарком матки. Опухоль локализуется преимущественно в теле матки (94,3%) и гораздо реже — в шейке матки (5,7%).

Этиология и патогенез ЭСС пока не установлены [7]. Вирусная природа опухоли доказана на животных. Многие авторы считают, что ЭСС возникают из полипотентных стромальных клеток, специализированных мезенхимальных клеток с иммунофенотипическими признаками миофибробластов. Существует предположение, что гладкомышечная дифференцировка является ре-