
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 1 (94)
(січень - березень)

Одеса 2022

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор А. І. Гоженко

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, В. В. Бубнов, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, Т. П. Опаріна, И. В. Савицький, Е. М. Псядло, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харьків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), О. М. Кочет (Київ), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 23.03.2022 р.. Підписано до друку 28.03.2022 р Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

О. В. Бондар, А. І. Рибін, В. В. Музика

ПРОГРАМА СКРИНІНГУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ З ТЕСТУВАННЯМ НА ВПЧ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

ORCID Рыбин - <https://orcid.org/0000-0002-1145-6690>

Summary. Bondar O. V., Rybin A. I., Muzyka V. V. **PROJECT FOR SCREENING CERVICAL CANCER USING HPV TESTING.** - *The Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail:* **Introduction.** The main cause of cervical cancer in almost 100% of cases is the human papillomavirus (HPV), which is also involved in the development of other cancers of the lower genital tract. The malignant transformation of the cervical epithelium is a continuous process that takes decades to develop, and early detection of HPV can prevent the long-term development of cervical cancer and the unfavourable course of the disease. **The aim** of the study is to summarise the results of the cervical cancer screening project through HPV testing in the Odessa region and to evaluate the effectiveness of the research carried out. **Materials and methods.** The results of a project on HPV-testing by the Hybrid Capture technology (digene HC2 HPV DNA Test) of 294 women in the Odessa were summarized. **Results.** The frequency of high-risk HPV infection in the studied region was 10.5%, the average viral load was 319.97 RLU / COV ratio in the total sample, which corresponds to a high viral load (more than 3×10^7 genomic equivalents). In 10.7% of HPV-positive women, cervical pathology was revealed, cervical cancer in the early stages was detected in 28% women (2 cancer in situ and 1 cancer IA). **Conclusions.** Introduction of new screening and prevention technologies using simple and standardised methods shows effective results aimed at reducing female morbidity and mortality. The successful experience of the study makes it possible to recommend the introduction of HPV testing at the compulsory stage of medical examination of the population as a more effective screening in terms of clinical and economic aspects.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, HPV- testing, viral load, cervical dysplasia

Реферат. Бондарь А. В., Рыбин А. И., Музыка В. В. **ПРОГРАММА СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ТЕСТИРОВАНИЕМ НА ВПЧ.** - *Одесский национальный медицинский университет.* **Цель исследования** - подвести итоги проекта по скринингу рака шейки матки с помощью ВПЧ-тестирования в Одесском регионе и оценить эффективность проведенного исследования. Подведены итоги проекта по ВПЧ-тестированию по технологии Hybrid Capture (digene HC2 HPV DNA Test) 294 женщин в Одессе. Частота ВПЧ-инфекции высокого риска в исследуемом регионе составила 10,5%, средняя вирусная нагрузка составила 319,97 RLU / COV ratio в общем образце, что соответствует высокой вирусной нагрузке (более 3×10^7 геномных эквивалентов). У 10,7% ВПЧ-позитивных женщин была выявлена патология шейки матки, рак шейки матки на ранних стадиях был выявлен у 28% женщин (2 рака in situ и 1 рак IA).

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, ВПЧ-тестирование, вирусная нагрузка, дисплазия шейки матки.

Реферат. Бондар О. В., Рибін А. І., Музика В. В. **ПРОГРАМА СКРИНІНГУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ З ТЕСТУВАННЯМ НА ВПЛ.** **Мета дослідження** - підвести підсумки проекту по скринінг раку шийки матки за допомогою ВПЛ-тестування в Одеському регіоні та оцінити ефективність проведеного дослідження. Підбито підсумки проекту з ВПЛ-тестування за технологією Hybrid Capture (digene HC2 HPV DNA Test) 294 жінок в Одесі. Частота ВПЛ-інфекції високого ризику в досліджуваного регіоні склала 10,5%, середня вірусне навантаження склала 319,97 RLU / COV ratio в загальному зразку, що відповідає високим вірусним навантаженням (більше 3×10^7 геномних еквівалентів). У 10,7% ВПЛ-позитивних жінок була виявлена патологія шийки матки, рак шийки матки на ранніх стадіях було виявлено у 28% жінок (2 раку in situ і 1 рак IA).

Ключові слова: рак шийки матки, вірус папіломи людини, ВПЛ-тестування, вірусне навантаження, дисплазія шийки матки.

Вступ. Рак шийки матки займає 2 місце за частотою серед злоякісних пухлин репродуктивної системи, поступаючись тільки раку молочної залози і відноситься до групи онкологічних захворювань з встановленою етіологією [1]. Основною причиною захворювання практично в 100% випадків є вірус папіломи людини (ВПЛ), який також приймає участь у розвитку інших видів раку нижніх статевих шляхів, із яких рак шийки матки є найбільш поширеним [2]. Злоякісна трансформація епітелію шийки матки - це безперервний процес, який розвивається десятиліттями, а своєчасне виявлення ВПЛ може запобігти довгостроковому розвитку раку шийки матки і несприятливому перебігу захворювання.

Одним із способів зниження смертності від злоякісних новоутворень є масовий скринінг - виявлення безсимптомного онкологічного захворювання за допомогою регулярних профілактичних оглядів. Першим і сучасним напрямком реалізації скринінгових програм є впровадження нових технологій і методів дослідження. Після встановлення ролі вірусу папіломи людини ВПЛ в канцерогенезу шийки матки, багато країн почали включати тестування ВПЛ на високоризиковий онкогенний ризик у програмах скринінгу раку шийки матки [3]. Ряд перспективних досліджень показали, що негативний тест на ВПЛ передбачає відсутність раку шийки матки на наступні 5 років. Спостереження останніх років показали, що використання тільки тесту на ВПЛ в якості методу скринінгу у жінок старше 25 років має однакову ефективність в порівнянні з гібридним скринінгом, при якому у віці 25-29 років проводиться тільки цитологічне обстеження, а в групі 30 років додатково проводиться тест на ВПЛ [4].

З огляду на високу поширеність раку шийки матки та те, що тестування на ВПЛ є ефективним методом ранньої діагностики передракових процесів та раку шийки матки, в Одеській області була розроблена та запроваджена регіональна програма скринінгу, яка була реалізована на базі Одеського національного медичного університету.

Метою даної роботи є підведення підсумків проекту з скринінгу раку шийки матки шляхом тестування ВПЛ в Одеській області та оцінка ефективності проведених досліджень.

Матеріали та методи. Всього було обстежено 294 жінки у віці 30-39 років, відбір матеріалу для дослідження здійснювався під час профілактичних оглядів. Матеріал був узятий з шийки матки за допомогою шийних щіток / лопаток у флакони (віалас). В якості технології тестування ВПЛ був використаний метод гібридного захоплення днк-тест digene HC2 HPV. У роботі використовується набір реагентів digene HC2 High-Risk HPV DNA Test виробництва QIAGEN GmbH (Німеччина) для виявлення in vitro 13 типів вірусів високого ризику (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) з визначенням загального вірусного навантаження. Інтенсивність світіння вимірювалася на люмінометрі і виражалася у відносних одиницях світла (RLU). На присутність ДНК-ВПЛ в зразках вказали результати аналізу (виражені в RLU), еквівалентні величині порогового контролю (Cutoff Value =COV) або перевищуючи її. Величини RLU нижче COV свідчили про відсутність специфічних ДНК ВПЛ, або про таку кількість ДНК ВПЛ що не перевищує поріг чутливості методу. Рівень COV відповідає наступній концентрації ВПЛ = 1 пг/мл або 10^5 копій/мл або 5000 копій/тесту. При співвідношенні $RLU/COV \geq 1,0$ зразки вважалися позитивними, за

значенням співвідношення $RLU/COV < 1.0$, зразки вважалися негативними. Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету, дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, усіма жінками було надано та підписано інформовану згоду на участь в обстеженні та обробку персональних даних.

Результати дослідження та їх обговорення. Для реалізації дослідження були розроблені інформаційні, організаційні, діагностичні, профілактичні заходи, спрямовані на раннє виявлення безсимптомних передракових і ракових захворювань шийки матки у жінок, які звернулися в рамках щорічних профілактичних оглядів. На 1 етапі скринінгу було проведено ВПЛ-тест мазка шийки матки та пап-тест, на 2 стадії проведено кольпоскопію, біопсію та гістологічний аналіз біопсії з початковим результатом тесту на ВПЛ.

В рамках дослідження було 294 жінки, основний віковий діапазон становив 30-39 років – 96,1%, інші вікові категорії – 4,9%. У загальній вибірці частота ВПЛ-позитивних жінок становила 10,5%, тоді як найвища захворюваність інфікування була виявлена серед жінок молодше 30 років, досягла 24,9%.

Технологія аналізу digene HC2 HPV DNA Test, яку ми використовували, дозволила не тільки виявити ВПЛ позитивних жінок, але і оцінити клінічно значущий рівень зараження вірусом папіломи людини - вірусним навантаженням, розрахованим шляхом оцінки кількості вірусних частинок в певному обсязі біологічної рідини інфікованого організму.

При правильному і стандартизованому зборі клінічного матеріалу клінічним вважається вірусне навантаження до 10^3 GE (геномні еквіваленти) на 100 000 клітин людини є клінічно малозначимою, так як практично не зустрічається при захворюваннях на рак шийки матки і важкій дисплазії. Вірусним навантаженням до 10^5 GE вважається середнє навантаження, вище цих значень - високе вірусне навантаження.

У методиці що ми використовували рівень вірусного навантаження 1 (значення співвідношення RLU / COV) відповідає 10^5 копій ДНК ВПЛ в 1 мл, $10 \cdot 10^6$, $100 \cdot 10^7$, $1000 \cdot 10^8$ копій геномів ВПЛ.

Середній рівень вірусного навантаження склав 319,97 в загальній вибірці, що відповідає високому вірусному навантаженню (більше 3×10^7), найвище значення - 361,1 було виявлено в групі жінок старше 39 років, а найнижче значення – 287,9 – у віковій групі 30-39 років.

Ми розділили вірусне навантаження на чотири категорії і провели порівняльний аналіз між різними віковими групами жінок і величиною співвідношення RLU / COV . Виявилось, що більше 108 примірників онкогенних типів папіломи людини частіше зустрічаються у жінок старше 39 років (у 19%), в той час як у молодих жінок не перевищує 10,1%, найбільші відмінності були виявлені між групами 30-39 років і більше 39 років ($\chi^2=3,583$, $p=0,058$), але відмінності не досягли статистичної значущості. Статистично значущі відмінності були виявлені при порівнянні груп жінок старше 39 років і менше 30 років з вірусним рівнем навантаження від 100 до 1000 RLU / COV ($10^6 - 10^7$ копій ВПЛ) ($\chi^2=4,842$, $p = 0,028$). З огляду на відсутність однозначних статистично значимих закономірностей рівня вірусного навантаження з віком ВПЛ-позитивних жінок, оцінили розподіл вірусного навантаження ВПЛ в групі жінок в залежності від віку за середніми значеннями і медіаною.

Виявилось, що середні значення у всіх групах приблизно рівні і знаходяться в середині діапазону можливих варіантів. При цьому медіани в кожній групі не високі, а 2-3 інтервали квартиля (25-75% результатів) також охоплює відносно невеликі значення. З цього можна зробити висновок, що існує виражена асиметрія в розподілі значень в досліджуваних групах, а наявність «викидів» - надзвичайно високі значення у окремих людей.

З 31 ВПЛ-позитивної жінки 28 (90,3%) пройшли кольпоскопію та біопсію. У групі ризику були порівнянні підозрілі цитологічні результати ASC-US і ASC-H - 14,2%, LSIL і HSIL- 21,4%, атипія і карцинома- 7,1% і аномальні варіанти кольпоскопічної картини 14,2%, біопсія проводилася в 100 % із цих випадків.

В результаті біопсії та гістологічних досліджень 28 ВПЛ-позитивних жінок мали різні патології шийки матки: рак шийки матки у 10,7% (2 рак на місці і 1 рак ІА) і дисплазія шийки матки різного ступеня прояву у 28% жінок.

Серед жінок з раком шийки матки в основі був високий рівень вірусного навантаження - в середньому 548,77 RLU / COV, але поширення в значеннях було досить великим: від 4.14 до 1637.88. Результати ПАП-тесту у цієї групи жінок тільки в одному випадку показали ймовірність плоскостінного зроговілого раку, в одній - атипії невідомого походження, в інші випадки, варіанти дисплазії або нормальна цитологічна картина. Кольпоскопія також не виявляли рак шийки матки в більшості випадків, і тільки гістологічний аналіз біопсійного матеріалу дозволив встановити діагноз захворювання.

Так, дослідження з тестування ВПЛ жінок в Одеському регіоні показало ефективність цієї технології скринінгу для ранньої діагностики раку шийки матки і вперше виявило частоту інфікування ВПЛ в досліджуваному регіоні.

У більшості розвинених країн світу за останні три десятиліття показники захворюваності і смертності жінок від раку шийки матки мають тенденцію до зниження, завдяки систематичній роботі навчальних програм і своєчасному лікуванню [5]. Багаточисельними дослідженнями що підтверджують етіологічну роль ВПЛ в розвитку злоякісної трансформації шийки матки дозволило таким країнам, як США, Австралія, Нідерланди, Італія та ряд інших країн включити ідентифікацію ДНК ВПЛ високоонкогенних типів в програмі скринінгу в якості основної діагностики раку шийки матки.

Поширеність ВПЛ у різних популяціях визначається як медичними, так і немедичними факторами: географічним розташуванням, соціально-економічним рівнем регіону, віком хворих, методами контрацепції і т.п. В даний час загальна ефективність цитологічного пап-тесту все частіше ставиться під сумнів. Літературні дані, а також результати декількох мета-аналізів показують, що пап-тест не виявляє в середньому 50% клінічно значущих передракових і ракових захворювань. Крім того, залишається проблемою суб'єктивна інтерпретація мазків Папаніколау, адже залежить від кваліфікації цитолога і рівня навантаження на фахівця. Таким чином чеерез обмеження цитологічного тестування на перший план виходять молекулярні скринінгові тестування ВПЛ. Дослідження показують, що скринінгові тести на ДНК ВПЛ поодинці або з супутнім цитологічним тестуванням показують кращі результати для виявлення передракових змін.

Сьогодні РШМ є одним з найпоширеніших форм раку у жінок у всьому світі. Незважаючи на те, що ВПЛ відноситься до основного фактора, що призводить до раку шийки матки, більшість інфекцій є тимчасовими і можуть бути спонтанно усунені імунною системою організму. Це підтверджується тим, що 60% інфекцій ВПЛ регресують спонтанно протягом 1 року і 90% регресують протягом 2 років [6, 9].

При персистуючій інфекції ВПЛ необхідні десятиліття для прогресування РШМ. Тривале тимчасове вікно, протягом якого розвивається захворювання, що надає прекрасну можливість для клінічного втручання. У цьому аспекті розвиток онкологічного процесу йде по шляху формування багатофакторного захворювання, де крім самої етіологічної причини (наявність вірусної інфекції), для розвитку захворювання необхідні додаткові чинники, в якості яких можуть виступати інші несприятливі фактори середовища (куріння, алкоголь), а також специфічний генетичний профіль і епігенетичні порушення. Таким чином, на перший план виходять пошуки спадкових генетичних і епігенетичних факторів ризику, оскільки вони дозволять краще зрозуміти взаємодії між організмом і вірусом, а також загальне етіологічне розуміння канцерогенеза шийки матки. Доказами впливу генетичних факторів, сприяючих канцерогенезу шийки матки, можуть бути стани, які характеризуються ВПЛ-інфікованістю і високим ризиком розвитку РШМ: гіпогаммаглобулінемія, різні імунодефіцитні стани, синдром мієлотаксису, а також синдромом спадкового неполіпозного колоректального раку (синдром Лінча).

Перші дослідження схильності до РШМ були зосереджені на генах сімейства HLA (Human leukocyte antigens) – людські лейкоцитарні антигени, або система тканинної сумісності людини - група антигенів гістосумісності людини (МНС). У декількох роботах було показано збільшення відносного ризику РШМ для генотипів МНС DQB1*0303 і

DQB1*0604, і зниження відносного ризику для DQB1*0201 і гетерозигот DQB1*0301 / *0501 у афроамериканських жінок [7]. Надалі, в різних популяціях світу для багатьох варіантів генів МНС була виявлена кореляція з РШМ [8]. Нині, з'являються дослідження, що вказують на потенційно важливу роль генетичних варіантів, які беруть участь в регуляції клітинного циклу, апоптозу, проліферації і диференціюванню клітин, репарації ДНК. Проте, ми досі мало знаємо про те, як генетична схильність пов'язана з прогресом РШМ. Тому необхідно розширення функціональних досліджень для розуміння можливих механізмів генетичної схильності до РШМ. Соматичні мутації, що виникають в геномі в ході ВПЛ-індукованого розвитку раку, також є важливим аспектом вивчення канцерогенезу шийки матки. Аналіз мутацій ДНК відіграє важливу роль у виявленні різниці між раковими і не раковими тканинами а також у визначенні діагностичних і терапевтичних підходів. На сьогодні, використовуючи методи секвенування наступного покоління(NGS), виявлений геномний ландшафт РШМ, встановлено як відомі, так і нові часті мутації. У ряді робіт було показано, що характерними мутаціями для плоскоклітинної карциноми є EP300(16%), FBXW7(15%), PIK3CA(14%), HLA - B(9%) і p53(9%), тоді як для аденокарциноми ідентифіковано мутації генів PIK3CA(16%), ELF3(13%), KRAS(8%) і CBFB(8%) [9]. Goia - Ruşanu et al. виявили, що у пацієнтів з різним цитологічним статусом виявляються мутації в області D- петлі мітохондріальної ДНК [10]. Визначення мутацій має важливе прикладне значення, оскільки вони можуть використовуватися як потенційні ранні скринінгові біомаркери РШМ.

Іншим прикладним значенням вивчення мутаційного статусу є визначення прогнозу у пацієнтів з РШМ. Мутації генів CHEK1, E124, PTCH1 і ATM належать до сімейства PI3 / PI4- кіназ, а також ген-супресор пухлин CADM1 є предиктором поганого прогнозу [11]. Мутації генів ATM і CADM1 можуть прогнозувати ранню інвазивність пухлини. У пацієнтів з мутацією гена PIK3CA може спостерігатися зниження частоти метастазування. За даними дослідженні Xiang L., Jiang W., Li J. et al. що було проведено за участі 771 пацієнтки азійського походження, наявність мутації PIK3CA значно поліпшила трирічну безрецидивну виживаність пацієнтів, а у пацієнтів з мутаціями KRAS спостерігалось явне зниження безрецидивної виживаності [12, 13].

Окрім генетичних чинників останнім часом пильна увага приділяється епігенетичним механізмам розвитку онкологічних захворювань. Поширеним епігенетичним механізмом ВПЧ-індукованого канцерогенезу є метилювання ДНК. Епігеномний профіль ВПЛ, як екзогенний патоген, може мати важливе клінічне значення. За допомогою методу піросеквенування було виявлено що РШМ пов'язаний з метилюванням областей L1, L2 і E2 / E4 в геномі HPV16 [14]. Інше дослідження показало значно підвищений рівень метилювання ДНК в ділянці E2, L1 і L2 в цервікальній інтраепітеліальній неоплазії 3 міри(CIN3 +), чим при транзитній інфекції для типів ВПЛ 18, ВПЛ 31 і ВПЧ 45 [15].

Відомо, що E6 і E7 ділянки ДНК ВПЛ високого ризику безпосередньо пов'язані з функціями ДНК-метилювання, які є ключовими ферментами, відповідальними за метилювання ДНК. Це свідчить про те, що онкогени ВПЛ пов'язані з метилюванням генів людини. Під час прогресування злоякісного новоутворення локальна гіперметилювання острівців CpG в промоторних областях генів-супресорів пухлин може призвести до зниження їх експресії. У дослідженні було показано, що рівень метилювання позитивно корелював з тяжкістю, як CIN, так і РШМ. Ця обставина дозволила створити нові високоосмислені молекулярні методи діагностики раку шийки матки на основі визначення профілю метилювання зразків пацієнтів з раком шийки матки [16]. Таким чином, змінена модель метилювання ДНК для ВПЛ високого ризику і ряду генів людини можуть служити потенційними біомаркерами для розвитку злоякісної пухлини, і, таким чином, можуть бути використані для скринінгу та діагностики раку шийки матки.

Висновок. Таким чином, впровадження нових скринінгових і профілактичних технологій за допомогою простих і стандартизованих методів показує ефективні результати, спрямовані на зниження захворюваності і смертності жінок. Успішний досвід дослідження дозволяє рекомендувати впровадження ВПЛ-тестування на обов'язковому етапі медичного огляду населення як більш ефективний скринінг з точки зору клініко-економічного аспекту. У зв'язку з цим необхідно провести подальші заходи з моніторингу

та подальшого обстеження ВПЛ-позитивних пацієнтів у приєднаних медичних організаціях зі створенням реєстру ВПЛ-позитивних пацієнтів та контролем за рухом онкоскринінгу. Також необхідно продовжити розпочату роботу з проведення семінарів, навчальних майстер-класів, конференцій для медичних працівників з метою підвищення рівня інформатизації та безперервності співпраці між медичними організаціями.

Література:

1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* . 2020 Feb;8(2):e191-e203.
2. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С. и др. Пло- скоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. *Доктор.Ру*. 2019,11(166):61-67. doi:10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67 [Bairamova G.R., Baranov I.I., Ezhova, L.S. et al. Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management. *Doctor.Ru*. 2019,11(166):61-67. doi:10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67.(in Russ.)].
3. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. Под ред. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. М.: МЕД- прессинформ, 2012:192. [Prevention of cervical cancer: a guide for doctors. Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. ed. 3rd ed. M.: MEDpress-inform, 2012:190. (in Russ.)].
4. Белокриницкая Т.Е., Туранова О.В., Фролова Н.И. Сравнительная оценка прогностической ценности самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста. *Гинекология*, 2018;2:51-54 [Belokrinitskaya T.E., Turanova O.V., Frolova N.I. Purpose of the study. Evaluate the prognostic value of an independent and medical fence of the vaginal discharge for the HPV test. *Gynecology*. 2018;20(2):51-54. doi: 10.26442/2079- 5696_2018.2.51-54 (in Russ.)].
5. Туранова О.В., Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. и др. Современный подход к первичному цер- викальному скринингу (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):47-53 [Turanova O.V., Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I. et al. Modern approach to primary cervical cancer screening (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):47-53. doi:10.29413/ ABS.2018-3.3.7. (in Russ.)].
6. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В. и др. Результаты тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном за- боре материала. *Consilium Medicum. Акушерство и гинекология*. 2017;19(1):56-62 [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Turanova O.V. et al. Results of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician- collected samples. *Gynecology*. 2017;19(1):56-62 (in Russ.)].
7. Gregoire L., Lawrence W.D., Kukuruga D. et al. Association between HLA-DQB1 alleles and risk for cervical cancer in African-American women. *Int. J. Cancer*. 1994;57:504- 507.
8. Odunsi K., Terry G., Ho L. et al. Association between HLA DQB1 * 03 and cervical intra-epithelial neoplasia. *Mol. Med*. 1995;1:161-171.
9. Ojesina A.I., Lichtenstein L., Freeman S.S. et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature*. 2014;506:371-375.
10. Goia-Rusanu C.D., Iancu I.V., Botezatu A. et al. Mitochondrial DNA mutations in patients with HRHPV- related cervical lesions. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol*. 2011;70:5-10.
11. Dockter J., Schroder A., Eaton B. et al. Analytical characterization of the APTIMA HPV Assay. *J. Clin. Virol*. 2009;45(Suppl 1):S39-S47.
12. Xiang L., Jiang W., Li J. et al. PIK3CA mutation analysis in Chinese patients with surgically resected cervical cancer. *Sci. Rep*. 2015;5:14035.
13. Wegman P., Ahlin C., Sorbe B. Genetic alterations in the K-Ras gene influence the prognosis in patients with cervical cancer treated by radiotherapy. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011; 21:86-91.
14. Mirabello L., Sun C., Ghosh A., Rodriguez A.C. et al. Methylation of human papillomavirus type 16 genome and risk of cervical precancer in a Costa Rican population. *J. Natl Cancer Inst*. 2012;104:556-565.
15. Wentzensen N., Sun C., Ghosh A. et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 Genomes and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3. *JNCI*. 2012;104:1738- 1749.
16. Lando M., Fjeldbo C.S., Wilting S.M. et al. Interplay between promoter methylation

and chromosomal loss in gene silencing at 3p11-p14 in cervical cancer. *Epigenetics*. 2015;10:970–980.

Робота надійшла в редакцію 15.02.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.61-002.2-006.6-091-074/-078
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6414040>

С. М. Пасічник

АНАЛІЗ КОРЕЛЯТИВНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ ІНТАКТНОЇ ЧАСТИНИ ПАРЕНХІМИ НИРКИ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ДАНИМИ У ХВОРИХ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК, УСКЛАДНЕННОГО ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Summary. Pasechnik S. M. ANALYSIS OF CORRELATIVE RELATIONSHIPS BETWEEN PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE INTAKT PART OF KIDNEY PARENCHYM AND CLINICAL AND LABORATORY DATA IN PATIENTS WITH KIDNEY CELL CANCER COMPLICATED BY CHRONIC KIDNEY DISEASE. - *Danylo Halysky Lviv National Medical University; e-mail: badiul_ns@uk.net.* Kidney disease is divided into nephritis, nephrosis and nephrosclerosis. In chronic kidney disease (CKD), fibrous changes in the renal cortex are observed; pathomorphological picture of CKD is characterized by the presence of inflammatory infiltration, arterioles may be compacted, renal tubules are dilated, there is a phenomenon of thyroiditis. The use of pathomorphological research in nephropathies plays a significant role in the diagnosis and study of various lesions of renal tissue and prediction of further development of functional disorders. **Objective:** to analyze the relationship between pathomorphological changes in the intact part of the renal parenchyma and clinical and laboratory data and to optimize the diagnosis and differentiation of renal cell carcinoma (NSC) complicated by CKD. **Materials and methods.** Pathomorphological material of 96 patients diagnosed with NKR in clinical stage III - V complicated by CKD. The age of patients ranged from 58 to 68 years. All patients underwent radical nephrectomy. **Results and discussion.** Samples (n = 96) of pathomorphological material of the parenchyma of the intact part of the kidney affected by the tumor process were analyzed; laboratory indicators of anatomical - functional state of kidneys are studied, correlations between pathomorphological changes of intact part of renal parenchyma and clinical - laboratory indicators in patients with NKR complicated by CKD are determined. **Conclusions.** Kidney damage begins with damage to the proximal tortuous tubules. Cells of the intact area of the renal parenchyma affected by the tumor process have undergone significant ultrastructural changes and are characterized by impaired energy metabolism of cells, trophic process, the phenomena of dystrophy and necrosis. Damage to all structural components of the kidney leads to the development of renal failure.

Key words: renal cell carcinoma, chronic kidney disease, glomerular filtration rate.